

Nikelj kot pomemben element v sledovih?

Nickel as important trace element?

Urban Košak, Aleš Obreza

Povzetek: Nikelj je prehodni element, ki v biokemičnih procesih prehaja med stanji z oksidacijskimi števili 0, +1, +2 in +3. Ker nikelj vsebujočih encimov ali kofaktorjev, ki vsebujejo nikelj, pri ljudeh in živalih še niso odkrili, njegova vloga v teh organizmih še ni povsem znana. Pri mikroorganizmih je nikelj sestavni del osmih encimov, ki so ključni za preživetje ne zgolj mikroorganizmov, ki jih vsebujejo, ampak tudi ostalih organizmov. S farmacevtskega vidika je ureaza najbolj pomemben nikelj vsebujoči encim, ki je virulentni dejavnik pri nekaterih patoloških stanjih. Pri ljudeh v strokovni literaturi ni opisanih primerov pomanjkanja niklja, zato uživanje njegovih spojin v obliki prehranskih dopolnil nima racionalne osnove. Poleg tega so nikljeve spojine znani kožni alergen, povzročajo fibrozo pljuč, zastrupitve ledvic in krvožilnega sistema ter so dokazano kancerogene.

Ključne besede: nikelj, metaloencimi, esencialni element, toksičnost.

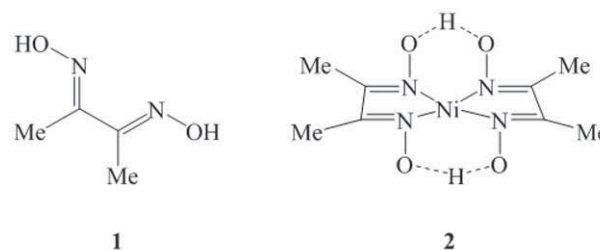
Abstract: Nickel is a transition metal that cycles through redox states 0, +1, +2 and +3 in biochemical processes. The role of nickel in humans and animals is not completely understood due to the lack of knowledge of enzymes or cofactors that include nickel. In microorganisms eight nickel-containing enzymes are known. These enzymes are essential not only to the microorganisms but also to other organisms. From a pharmaceutical standpoint urease is the most important nickel-containing enzyme due to its role as a virulence factor in certain pathological conditions. In humans there is no case of nickel deficiency presented in professional literature, therefore the use of dietary supplements containing nickel has no rational base. Nickel compounds are known to cause skin allergies, lung fibrosis, kidney and cardiovascular system poisoning and stimulate the neoplastic transformation of cells.

Key words: nickel, metalloenzymes, essential element, toxicity.

1 Naravni viri in kemizem nikljevih spojin

Pričujoči prispevek nadaljuje in zaključuje serijo člankov o esencialnih elementih, objavljenih v Farmacevtskem vestniku (1–4) in predstavljene na podiplomskem izobraževanju za farmacevte na Fakulteti za farmacijo v letu 2009 (5). Kovinski nikelj je prvi izoliral Alexander Cronstedt leta 1751 iz nikljevega arzenida (NiAs), ki je po videzu podoben bakrovemu sulfidu (CuS), iz katerega so v osrednji Nemčiji pridobivali baker. Nikelj je dobil ime po zlih duhovih iz germanske mitologije, ker naj bi le-ti po mnenju rudarjev preprečili pridobivanje bakra iz omenjene rude. (6, 7). V zemeljski skorji ga je manj kot 0,01 masnih %. V naravi je največkrat v obliki sulfidov, arzenidov in arzenatov, zelo redki so nikljevi silikati (6). Nikelj se pojavlja tudi v obliki prašnih delcev v atmosferi, vodotopne nikljeve(II) soli pa so raztopljene v morjih in površinskih sladkih vodah. Elementni nikelj je kemično odporen na zrak, vodo, neoksidirajoče kisline, baze in številna organska topila. Reagira z razredčeno, ne pa tudi s koncentrirano dušikovo(V) kislino (8), saj pri uporabi koncentrirane kisline na površini nastane tanka zaščitna plast oksida in nitrata (6). Za nikelj je značilno, da adsorbira nekatere pline, npr. vodik in ogljikov monoksid. 100 g niklja lahko adsorbira 500–800 mL CO in pri tem nastane nikljev tetrakarbonil $[\text{Ni}(\text{CO})_4]$ (8), ki še pri 200 °C razpade

nazaj na nikelj in CO (7). Ker lahko nikelj adsorbira vodik, ga uporabljajo kot katalizator (6, 8) pri reakcijah katalitičnega hidrogeniranja. Prisotnost niklja lahko dokažemo z reakcijo z raztopino dimetilglioksima (1) v etanolu. Pri tem nastane kelat škrlatne barve (2) (Slika 1) (8, 9).



Slika 1: Strukturi dimetilglioksima (1) in nikljevega kelata z dimetilglioksimom (2).

Figure 1: Structures of dimethylglyoxime (1) and of nickel chelate with dimethylglyoxime (2).

Znane so spojine niklja z oksidacijskimi števili od -1 do +4, vendar v bioloških sistemih močno prevladujejo nikljeve spojine z oksidacijskim številom +2 (8). V nikelj vsebujočih encimih je nikelj lahko prisoten v

stanjih z oksidacijskim številom 0, +1, +2 ali +3 (10). Za nikelj so značilne koordinacijske spojine, kjer je razporeditev ligandov okrog centralnega kationa lahko oktaedrična, kvadratna, kvadratno piramidalna ali tetraedrična (6).

2 Nikljeve spojine v človeškem organizmu

Zdrava oseba, ki ni dodatno izpostavljena virom nikljevih spojin, ima približno 7,3 µg Ni/kg telesne mase. Nikelj vnesemo v organizem z vdihavanjem, zaužitjem in absorpcijo skozi kožo (8). Približno 25–30 % vdihanega niklja, ki ostane v pljučih, se absorbira v krvni obtok (7). Dnevni vnos nikljevih spojin znaša pri odraslem človeku ob raznovrstni prehrani 35–300 µg, kar tudi v primeru morebitne esencialnosti niklja pri ljudeh več kot zadošča za pokritje dnevnih potreb. Stopnja absorpcije (1–25 %) iz gastrointestinalnega trakta je odvisna od kemijske oblike niklja v hrani, celokupne vsebnosti nikljevih spojin in od posameznikove kapacitete absorpcije. Zanimivo je, da ženske absorbirajo 14 %, moški pa 26 % zaužitega niklja. Način vstopa niklja v celice je odvisen od kemijske oblike (8). V vodi netopni delci niklja vstopijo v celice s fagocitozo (7, 8). Nikljev tetrakarbonil je dovolj lipofil, da lahko prehaja skozi celično membrano (8). V vodi topni NiCl₂ se hitreje transportira skozi membrano celice kot NiO, ki je v vodi praktično netopen. Raztopljeni Ni²⁺ se iz tankega črevesa v krvni obtok absorbirajo z dvostopenjskim mehanizmom. V prvi stopnji, pride do prehoda Ni²⁺ skozi mukozno membrano. V drugi stopnji sledi pasivni transport Ni²⁺ v obliki kompleksov z aminokislinami ali drugim ligandi z nizko molekularno maso iz mukozne celice v krvni obtok (11). Ni²⁺ se lahko iz črevesa absorbirajo tudi skozi kalcijeve ali železove kanalčke ali s transportnim proteinom 1 za dvovalentne katione (7). Eksogena kelatorja hidroksikinolin in kliokvinol (znana dezinficienta) povečata absorpcijo Ni²⁺ iz gastrointestinalnega trakta in vplivata na porazdelitev po organizmu (11).

Glavni transportni proteini, na katere se veže nikelj v krvi, so albumini in α₂-mikroglobulin (7, 8). Pogost način transporta po krvi je kompleks z L-histidinom, ki se lahko transportira tudi skozi membrano celic (8). Nikeljplazmin in nekateri metalotioneini prav tako vežejo in transportirajo nikelj (7). Nikelj se hitro porazdeli v ledvica, pljuča, kožo, nadledvični žleži, jajčnike pri ženskah in moda pri moških (7, 11). Razpolovni čas nikljevega sulfata NiSO₄ v organizmu je 1–3 dni, nikljevega subsulfida

Ni₃S₂ 5 dni, nikljevega oksida pa več kot 100 dni (7). Absorbirani nikelj se izloči z urinom po kinetiki prvega reda (7, 8, 11).

3 Nikelj kot esencialni element?

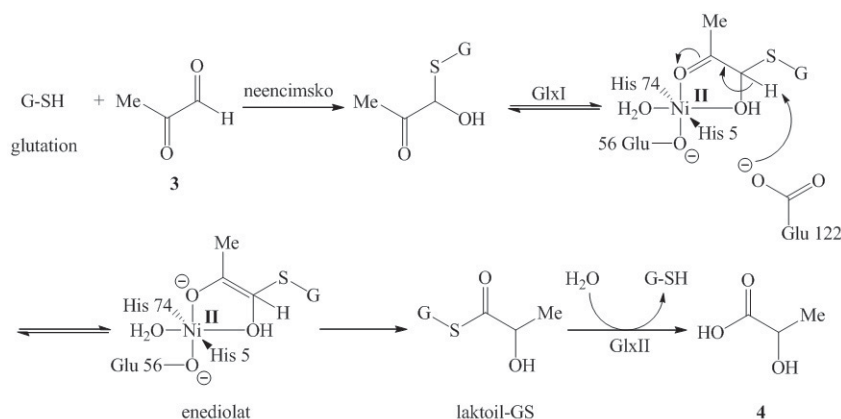
Nikelj vsebujočih encimov ali kofaktorjev, ki vsebujejo nikelj, pri ljudeh in živalih še niso odkrili. Patološka stanja povezana s pomanjkanjem niklja pri ljudeh niso znana (8, 11), zato niklja zaenkrat še ne moremo uvrstiti med esencialne elemente. Posledice pomanjkanja niklja v prehrani domačih živali (kravah, kozah, morskih prašičkih, podganah in ovcah) so domnevno upočasnjena rast in razvoj, znižana plazemska koncentracija glukoze, spremenjena porazdelitev železovih, bakrovih, kalcijevih, cinkovih ionov in vitamina B₁₂ po organizmu, spremembe v pigmentaciji, zmanjšan hematokrit in spremembe v strukturi in funkciji jeter. Čeprav nikelj nima specifične fiziološke funkcije pri živalih, domnevajo, da je nikelj kofaktor za aktivacijo kalcinevrina. Kalcinevrin je multifunkcionalna, s kalmodulinom stimulirana fosfoprotein-fosfataza, ki je pomemben regulator encimov v možganih in mišicah. Nikelj naj bi imel pomembno vlogo pri strukturi in funkcijah celične membrane. Obstajala naj bi povezava med presnovo niklja in vitamina B₁₂ (11). Nikelj je esencialni element za nekatere rastline in mikroorganizme (7, 8, 11, 12).

3.1 Nikelj vsebujoči encimi

Znanih je osem nikelj vsebujočih encimov pri mikroorganizmih. Vsi razen gliksilaze I katalizirajo reakcije pri katerih nastajajo za življenje pomembni plini ogljikov monoksid (CO), ogljikov dioksid (CO₂), metan (CH₄), vodik (H₂), amoniak (NH₃) ali kisik (O₂) (**Preglednica 1**). Nikelj se v teh encimih verjetno pojavlja zato, ker lahko prehaja med stanji z oksidacijskimi števili 0, +1, +2 in +3 (10).

Gliksalaza I

Gliksalaza I (GlxI) in gliksalaza II (GlxII) katalizirata pretvorbo metilglioksala (**3**) v laktat (**4**) (**Slika 2**) (10, 13). Metilglioksal je stranski produkt številnih encimskih reakcij, ki kovalentno reagira z DNA in proteini v celici (13). Gliksalaza ščiti celico pred poškodbami, ki jih povzroča toksični metilglioksal (10, 13). Nikljev ion je v encimu v oktaedrskem koordinacijskem okolju in je med reakcijo v stanju z oksidacijskim številom +2 (10). Gliksalazo I z nikljem v aktivnem mestu najdemo v *Escherichia coli* in nekaterih patogenih mikroorganizmih (npr.



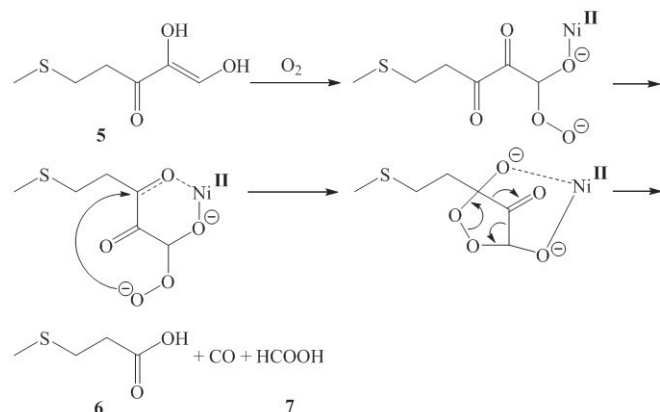
Slika 2: Shema pretvorbe metilglioksala (**3**) v laktat (**4**), ki jo katalizirata GlxI in GlxII.

Figure 2: Scheme of conversion of methylglyoxal (**3**) to lactate (**4**) catalysed by GlxI and GlxII.

Yersinia pestis (13). Pri kvasovkah in ljudeh je v aktivnem mestu glioksalaze I cinkov ion (10, 13).

Acireduktion-dioksigenaza

Številni mikroorganizmi (npr. *E. coli* in *Klebsiella pneumoniae*) regenerirajo metiltioadenozin, ki nastane pri biosintezi poliaminov, iz *S*-adenozil-metionina, nazaj v izhodni amin. Ključni intermediat te regeneracije je acireduktion (1,2-dihidroksi-3-okso-5-(metiltio)pent-1-en) (5) (Slika 3) (13). Acireduktion-dioksigenaza ima v aktivnem mestu Ni^{2+} , ki je heksakoordiniran s tremi histidini, eno glutaminsko kislino in dvema molekulama vode. Med reakcijo se oksidacijsko število niklja ne spremeni (Slika 3). Kisik se ne veže na Ni^{2+} , pri reakciji pa nastanejo 3-(metiltio)propanojska kislina (6), CO in metanojska kislina (7) (Slika 3) (10).



Slika 3: Shema pretvorbe acireduktone (5) v 3-(metiltio)propanojsko kislino (6), metanojsko kislino (7) in CO, ki jo katalizira acireduktion dioksigenaza.

Figure 3: Scheme of conversion of acireductone (5) to 3-(methylthio)propanoic acid (6), formic acid (7) and CO, catalysed by acireductone dioxygenase.

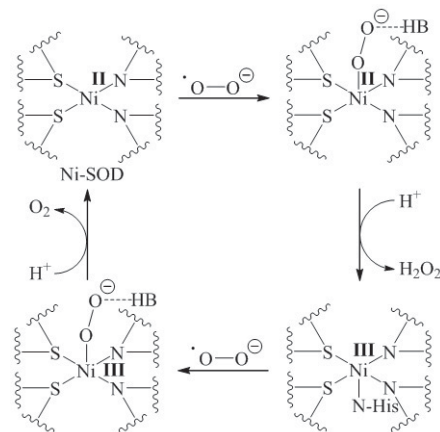
Nikljeva superoksid-dismutaza

Superoksid-dismutaze so del celične obrambe pred reaktivnimi kisikovimi zvrstmi, ker katalizirajo pretvorbo superoksidnega radikala v kisik in vodikov peroksid (10, 13). Nikljevo superoksid-dismutazo (Ni-SOD) najdemo pri številnih sevih *Streptomyces* (npr. *S. coelicolor* in *S. seoulensis*) (18). Gen za Ni-SOD najdemo pri cianobakterijah, morskih gamaproteobakterijah in enostavnih morskih evkariontih. Med reakcijo prehaja nikelj v aktivnem mestu Ni-SOD med stanjema z oksidacijskima številoma +2 in +3 (Slika 4) (10).

Ureaza

Ureaza katalizira hidrolizo sečnine (8) v amoniak (NH_3) in karbamsko kislino (9), ki se nato dekarboksilira do ogljikovega dioksida in še eno molekulo amoniaka (Slika 5). Številni mikroorganizmi uporabljajo nastali amoniak za sintezo arginina in purinov. Vse bakterije, alge, glive in rastline imajo ureazo, ki vsebuje nikljevo iona. V nekaterih primerih je ureaza virulentni dejavnik (13). Bakterija *Helicobacter pylori*, ki je povezana z nastankom peptičnega ulkusa in želodčnega raka, s pomočjo ureaze nevtralizira kislino okolje v želodcu in tako omogoča lastno preživetje (8, 10, 13). Zato je možna povezava med vnosom niklja, rastjo *H. pylori* in nastankom peptičnega ulkusa ter rakom želodca (10). Ureaza je virulentni dejavnik pri nastanku

sečnih kamnov zaradi bakterij (npr. *Proteus mirabilis*), encefalopatiji zaradi amoniaka in nekaterih drugih patoloških stanjih pri ljudeh in živalih (13). Ureaza ima dinikljev center. $\text{Ni}1$ je vgrajen v kvadratno piramidno, $\text{Ni}2$ pa v psevdooktaedrično okolje. Oba niklja sta pri reakciji v stanju z oksidacijskim številom +2 (Slika 5) (10).



Slika 4: Shema pretvorbe superoksida v kisik (O_2) in vodikov peroksid (H_2O_2), ki jo katalizira Ni-SOD.

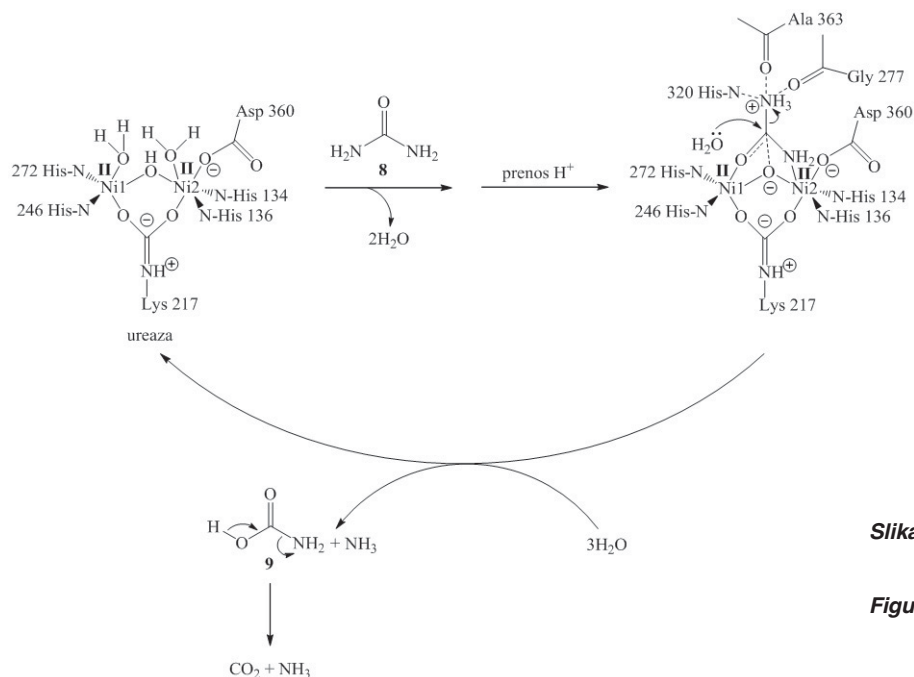
Figure 4: Scheme of conversion of superoxide to oxygen (O_2) and hydrogen peroxide (H_2O_2) catalysed by Ni-SOD.

Nikelj-železova-hidrogenaza

Hidrogenaze katalizirajo reverzibilno oksidacijo vodika (H_2) (13). Anaerobni mikroorganizmi odstranjujejo vodik iz okolja in sklapljajo njegovo oksidacijo z redukcijo različnih končnih akceptorjev elektronov (O_2 , NO_3^- , SO_4^{2-} , CO_2 in fumarat) (10). Nekateri anaerobni mikroorganizmi uporabljajo tvorbo vodika za sproščanje odvečnega redukcijskega potenciala (13). Znani so trije razredi hidrogenaz: (i) železove hidrogenaze; (ii) nikelj-železove hidrogenaze (Ni-Fe hidrogenaze) in nikelj-železo-selenove hidrogenaze; in (iii) hidrogenaze, ki ne vsebujejo niklja ali železa (19). Najpogostejše so Ni-Fe hidrogenaze (13). Med reakcijo prehaja nikelj v teh encimih med stanji z oksidacijskimi števili +1, +2 in +3 (Slika 6) (10).

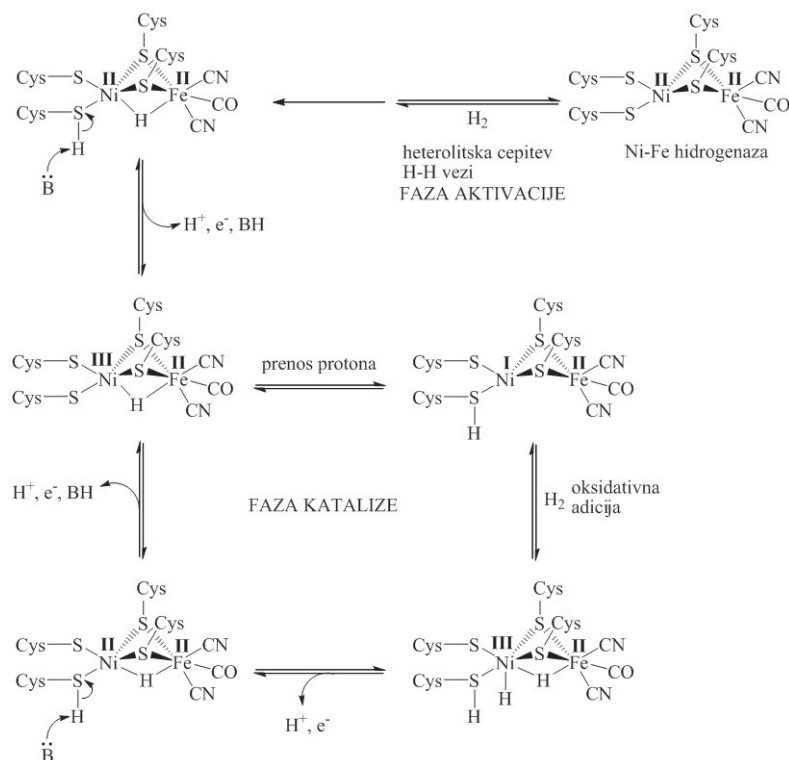
Nikelj-železo-žveplova ogljikov monoksid-dehidrogenaza

Ogljikov monoksid-dehidrogenaza (CO-dehidrogenaza) je encim, ki katalizira reverzibilno oksidacijo CO v CO_2 (10, 13). Znana sta dva tipa CO-dehidrogenaz. Molibden-molibdopterin citozin dinukleotid-[2Fe-2S]-FAD vsebujoče CO-dehidrogenaze najdemo pri nekaterih aerobnih mikroorganizmih. Nikelj-železo-žveplo vsebujoče CO-dehidrogenaze (Ni-Fe-S CO-dehidrogenaze) pa najdemo pri različnih anaerobnih mikroorganizmih (npr. *Rhodospirillum rubrum* in *Carboxythermus hydrogenoformans*) (13). Z reakcijo, ki jo katalizira CO-dehidrogenaza, lahko mikroorganizmi uporabljajo CO ali CO_2 kot edini vir ogljika in CO kot edini vir energije. Mikrobi vsako leto odstranijo in oksidirajo 10^8 ton CO iz nižjih plasti zemeljske atmosfere in tako prispevajo k zagotavljanju nizke koncentracije CO v ekosistemih. Mikrobi lahko uporabljajo CO kot intermediat v bioenergijskih ciklih in sklapljajo oksidacijo CO s tvorbo H_2 . V zgodnjih obdobjih razvoja Zemlje naj bi bilo v atmosferi veliko CO, zato domnevajo, da so bile reakcije, ki jih katalizirata CO-dehidrogenaza in



Slika 5: Shema pretvorbe sečnine (8) v amoniak in karbamsko kislino (9), ki jo katalizira ureaza.

Figure 5: Scheme of conversion of urea (8) to ammonia and carbamic acid (9) catalysed by urease.



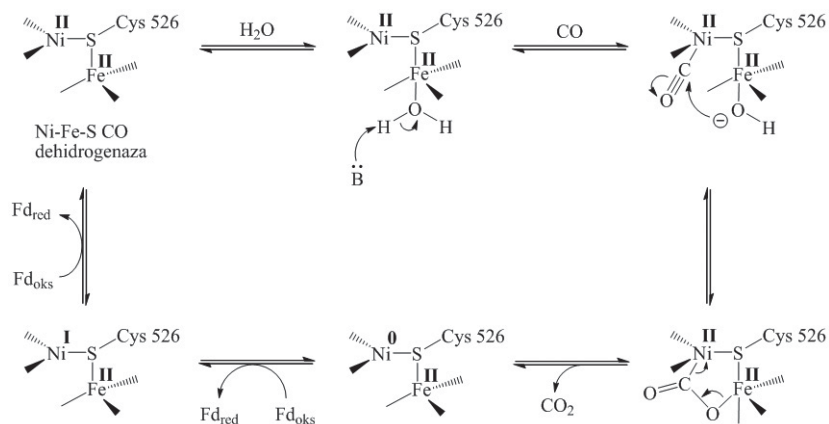
Slika 6: Shema reverzibilne oksidacije vodika, ki jo katalizira Ni-Fe hidrogenaza.

Figure 6: Scheme of reversible oxidation of hydrogen catalysed by Ni-Fe hydrogenase.

acetilkoencim A-sintaza, bistvene za evolucijo življenja na Zemlji (10). Nikelj v Ni-Fe-S CO-dehidrogenazi med reakcijo prehaja med stanji z oksidacijskimi števili 0, +1 in +2 (15). Feredoksin (Fd) ima pri reakciji vlogo zunanega redoks proteina (**Slika 7**) (10).

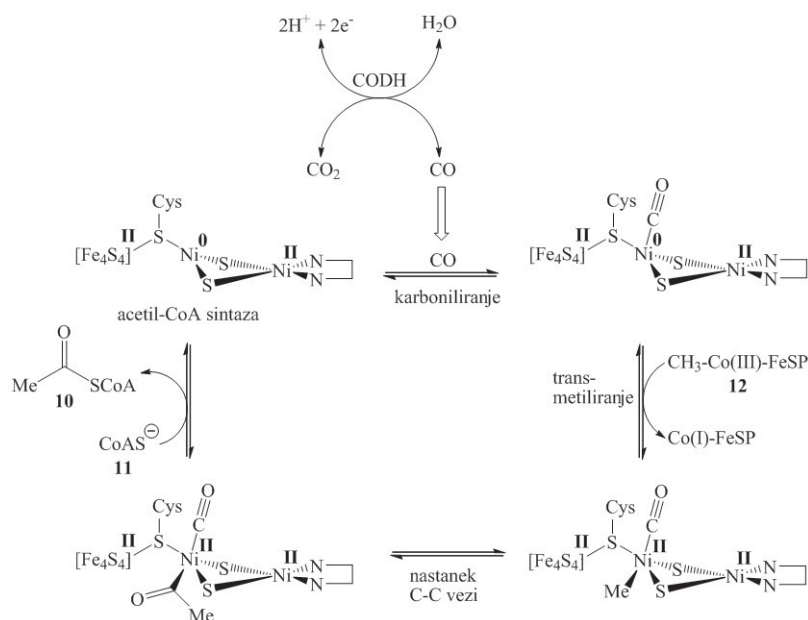
Acetilkoencim A-sintaza

Acetilkoencim A-sintazo (acetil-CoA-sintazo) najdemo pri nekaterih metanogenih, sulfat reducirajočih in acetogenih mikroorganizmih (13). Metanogene bakterije pretvarjajo acetat v CH₄ in CO₂ ter sklapljajo razgrajevanje acetata s sintezo adenozintrifosfata (ATP). Acetogene



Slika 7: Shema reverzibilne oksidacije CO v CO₂, ki jo katalizira Ni-Fe-S CO-dehidrogenaza.

Figure 7: Scheme of reversible oxidation of CO to CO₂ catalysed by Ni-Fe-S CO dehydrogenase.



Slika 8: Shema reverzibilne pretvorbe koencima A (11) v acetilkoencim A (10), ki jo katalizirata Ni-Fe-S CO-dehidrogenaza (CODH) in acetil koencim A-sintaza.

Figure 8: Scheme of reversible conversion of coenzyme A (11) to acetyl-coenzyme A (10) catalysed by Ni-Fe-S CO dehydrogenase (CODH) and acetyl-coenzyme A synthase.

bakterije so anaerobni mikroorganizmi, ki tvorijo acetat kot produkt avtotrofne rasti v ogljikovem dioksidu in vodiku ali kot produkt fermentacije ogljikovih hidratov (14). Acetil-CoA-sintaza sodeluje z Ni-Fe-S CO-dehidrogenazo in katalizira reverzibilno reakcijo sinteze acetilkoencima A (acetil-CoA) (10) iz CO₂, koencima A (CoASH) (11) in metilne skupine, ki jo prispeva metilirani korinoidni žveplo-železov protein (CH₃-Co(III)-FeSP) (12) (Slika 8 in Slika 9). Pri reakciji nastaja CO, ki prehaja med aktivnima mestoma CO-dehidrogenaze (CODH) in acetil-CoA-sintaze (10). Predlagana sta dva mehanizma reakcije (10, 15). Pri prvem prehaja nikelj v aktivnem mestu acetil-CoA-sintaze med stanjema z oksidacijskima številoma 0 in +2 (Slika 8), pri drugem pa med stanji z oksidacijskimi števili +1, +2 in +3 (Slika 9) (15).

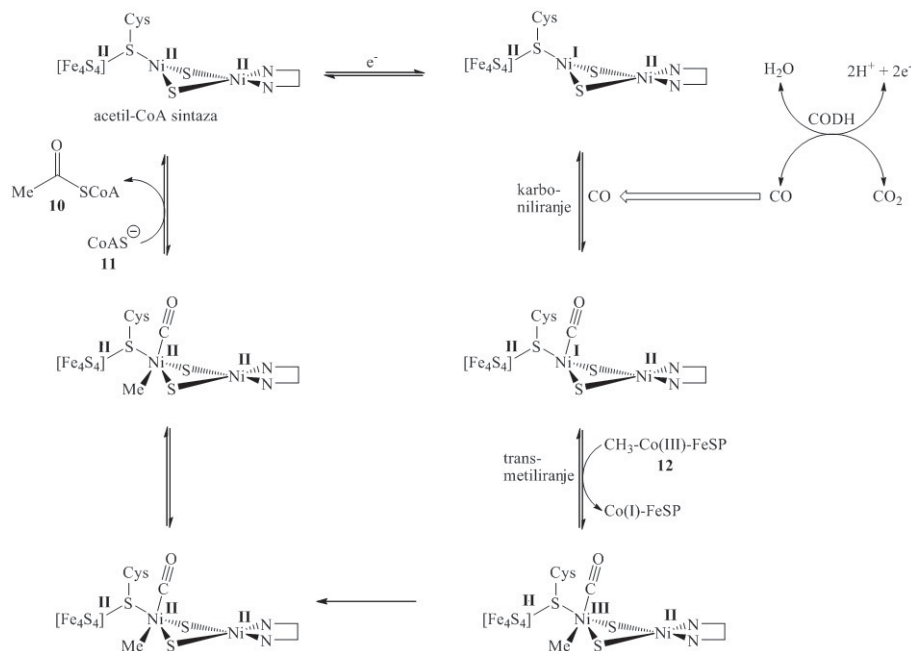
Metilkoencim M-reduktaza

Metanogeni organizmi so odgovorni za biološki nastanek CH₄. Tvorijo ga z reakcijo, ki jo katalizira metilkonecim M-reduktaza (metil-CoM-

reduktaza). Ta encim katalizira pretvorbo metilkoencima A (metil-CoM) (13) in N-7-merkaptioheptanoiltreoninfosfata (CoBSH) (14) v CH₄ in heterodisulfid CoMS-SCoB (15) (Slika 10). CoBSH je elektron donor pri omenjeni reakciji. Katalitični center encima je nikljev hidrokorfin z imenom koencim F₄₃₀ (16) (Slika 11). Ker ima koencim F₄₃₀ v svoji strukturi le 5 dvojnih vezi, je najbolj reduciran tetrapirrol v naravi (10, 16). Le nikelj z oksidacijskim številom +1 lahko sproži katalizo (10). Predlagana sta dva mehanizma reakcije. Mehanizem I vključuje organokovinski metil-nikljev intermediat, nikelj pa med reakcijo prehaja med stanji z oksidacijskimi števili +1, +3 in +2 (Slika 10). Mehanizem II vključuje metilni radikal, nikelj pa med reakcijo prehaja med stanjema z oksidacijskima številoma +1 in +2 (Slika 10) (10, 16).

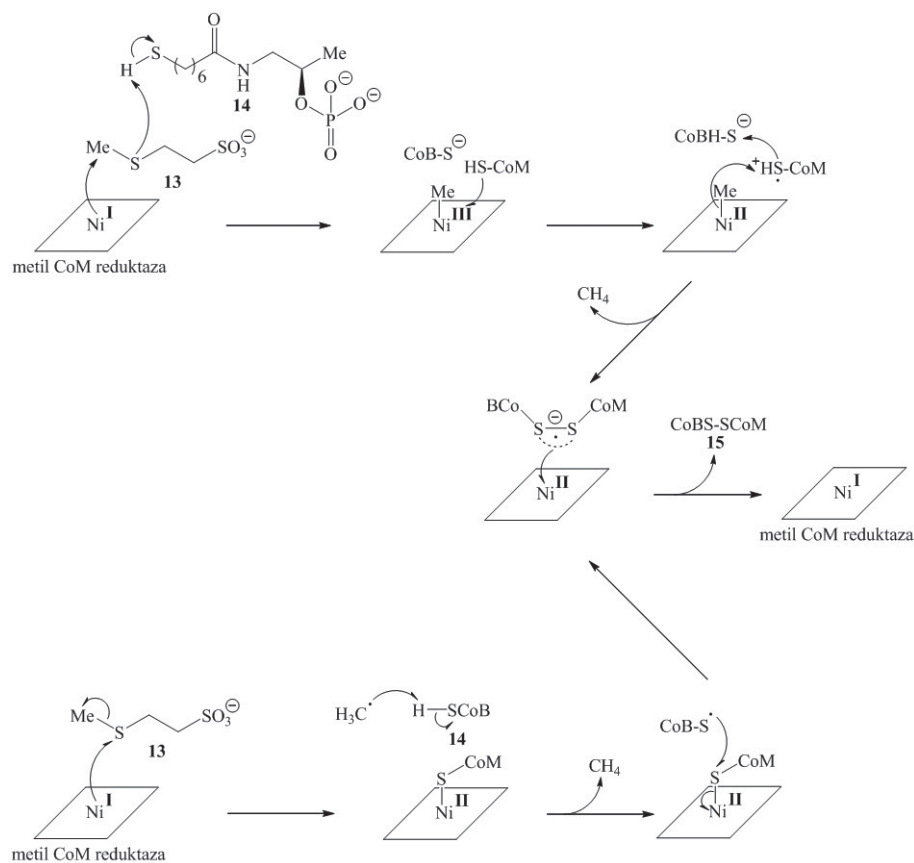
4 Toksičnost nikljevih spojin

Nikljeve spojine so uvrščene med kancerogene na osnovi podatkov raziskav na živalih in dokazov kancerogenosti iz človeških študij (7).



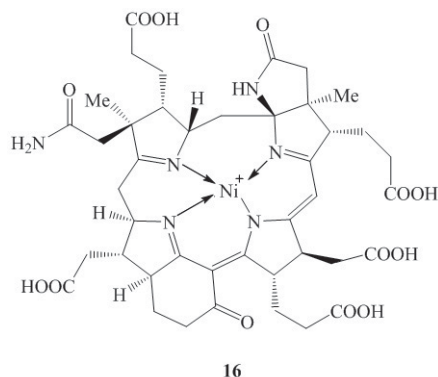
Slika 9: Shema reverzibilne pretvorbe koencima A (11) v acetilkoencim A (10), ki jo katalizirata Ni-Fe-S CO dehidrogenaza (CODH) in acetilkoencim A-sintaza.

Figure 9: Scheme of reversible conversion of coenzyme A (11) to acetyl-coenzyme A (10) catalysed by Ni-Fe-S CO dehydrogenase (CODH) and acetyl-coenzyme A synthase.



Slika 10: Shema pretvorbe CoMSH (13) v CH₄, ki jo katalizira metil koencim M-reduktaza. Predlagani mehanizem I je prikazan na zgornjem, predlagani mehanizem II pa na spodnjem delu sheme.

Figure 10: Scheme of conversion of CoMSH (13) to CH₄ catalysed by methyl-coenzyme M reductase. Proposed mechanism I is shown in the upper part of the scheme. Proposed mechanism II is shown in the lower part of the scheme.



Slika 11: Struktura nikljevega hidrokorfina (koencim F_{430}) v metilkoencim M-reduktazi.

Figure 11: Structure of nickel hydrocorphin (coenzyme F_{430}) present in methyl-coenzyme M reductase.

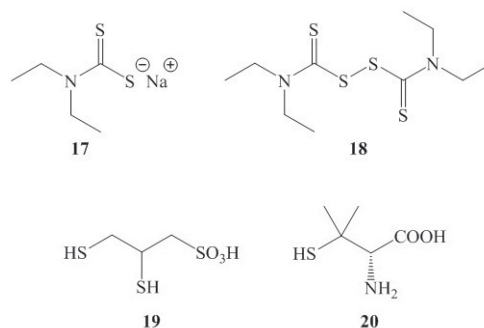
Delavci v nikljevih rafinerijah imajo povečano pojavnost raka na pljučih in raka nosne votline (17). Največje tveganje za razvoj teh oblik raka imajo delavci, ki so močno izpostavljeni nikljevemu sulfidu, nikljevemu oksidu ali elementnemu niklju (7). Pri delavkah v nikljevih rafinerijah so opazili povečano število spontanah splavov (8).

Raziskave na živalih so pokazale, da so v vodi netopne nikljeve spojine (npr. nikljev subsulfid (Ni_3S_2)) močnejši kancerogeni kot v vodi topne nikljeve spojine (17). Nikljeve spojine poškodujejo genski material tako, da povzročijo razpad DNA, mutacije, poškodbe kromosomov, transformacijo celic in motnje v mehanizmi za popravilo DNA (7, 18). Posledice izpostavljenosti niklju so znižane količine celičnega glutationa, oksidativne poškodbe DNA in proteinov, lipidna peroksidacija in zavrtnost encimov, ki popravljajo DNA. Vzrok za toksične učinke niklja so morda motnje, ki naj bi jih ta element povzročal pri metabolizmu železa, kalcija, magnezija ali mangana (18).

Glava tarča nikljevih spojin so limfociti v katerih se vežejo na celično membrano, evkromatin, mitohondrije in Golgijev aparat. Nikelj naj bi povzročil smrt limfocitov s povzročitvijo različnih oblik oksidativnega stresa, izgubo membranskega potenciala mitohondrijev in destabilizacijo homeostaze kalcija (19).

Nikljeve spojine so alergeni, ki pogosto povzročajo preobčutljivostne reakcije (12). Primer takšne reakcije je z nikljem povzročeni alergijski kontaktni dermatitis, ki se pojavlja pri 10-20 % populacije (7). Ta oblika dermatitisa je celično posredovana imunska reakcija tipa IV do katere pride po stiku dovzetne osebe s senzitivizirajočimi nikljevimi spojinami. Reakcija je odvisna od indukcije specifičnega imunskega odziva (12). Klinični simptomi nikljevega dermatitisa vključujejo vnetje in ekcem ter se pojavijo 24-74 ur po stiku z delci niklja v zraku, raztopinami spojin niklja ali kovinskimi delci, ki vsebujejo nikelj (npr. kovanci in nakit) (7, 12).

Izbrana učinkovina za zdravljenje zastrupitve z nikljevimi spojinami je natrijev dietilditiokarbamat (DDTC) (17) (**Slika 12**). Za terapijo nikljevega dermatitisa in zastrupitve z nikljevimi karbonilom se pogosto uporablja disulfiram (18) (**Slika 12**). Poleg prej omenjenih se za zdravljenje zastrupitev z nikljevimi spojinami uporabljata tudi kelatorja 2,3-dimerkapto-1-propansulfonska kislina (19) in D-penicilamin (20) (**Slika 12**) (7).



Slika 12: Strukture učinkovin, ki se uporabljajo za terapijo zastrupitev z nikljevimi spojinami.

Figure 12: Structures of drugs used in therapy of intoxication with nickel compounds.

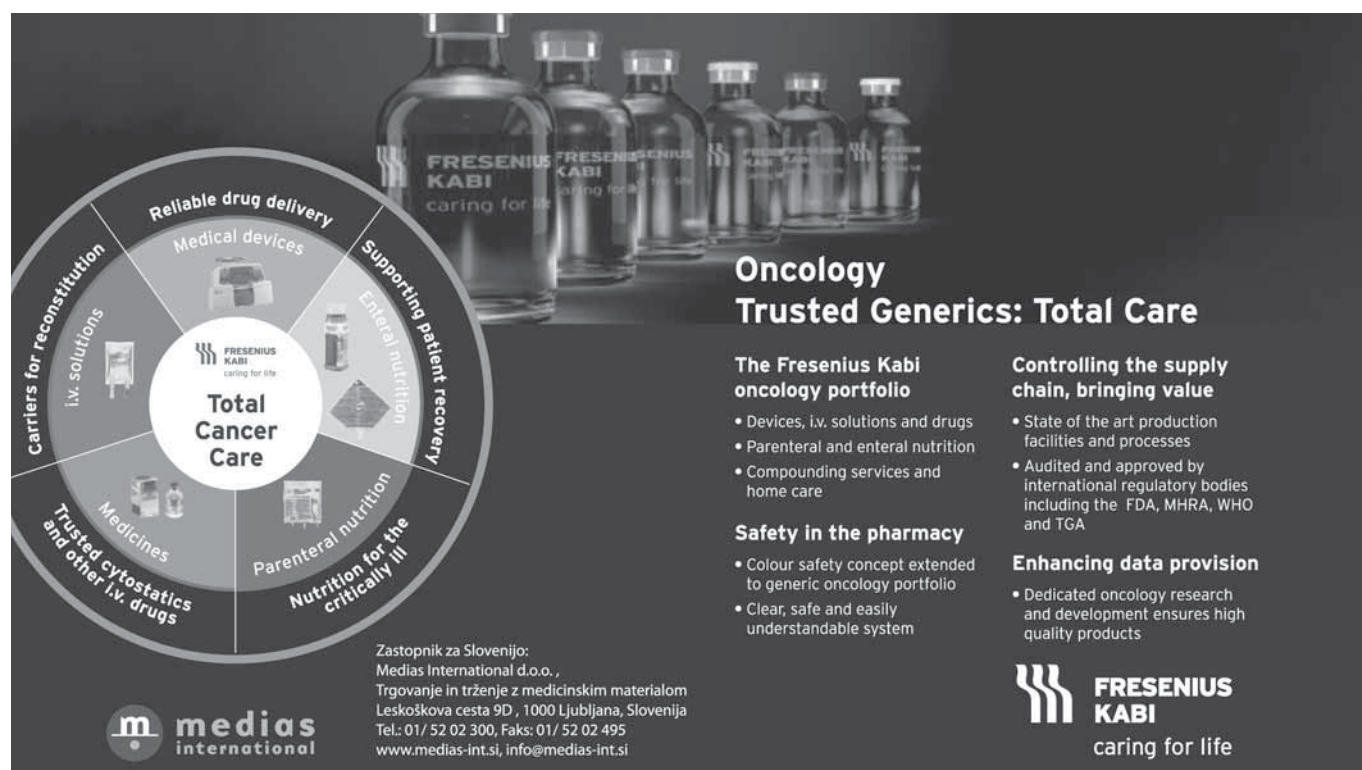
5 Sklepi

Nikelj sodi med esencialne mikroelemente, ki ga praktično vsi mikroorganizmi na Zemlji nujno potrebujejo za nemoten proces biokemičnih reakcij. Najdemo ga v osmih encimih, ki so prisotni v mikroorganizmih. Ti encimi so ključni za življenje ne samo mikroorganizmov, ki jih vsebujejo, ampak tudi ostalih organizmov, saj pri reakcijah, ki jih katalizirajo nastajajo za življenje pomembni plini ogljikov monoksid (CO), ogljikov dioksid (CO_2), metan (CH_4), vodik (H_2), amoniak (NH_3) ali kisik (O_2). Čeprav pri sesalcih še niso odkrili nikelj vsebujočega encima ali kofaktorja, domnevajo, da vodi pomanjkanje niklja v prehrani domačih živali do različnih patoloških stanj. Zaradi pomena niklja za mikroorganizme, je razumljivo, da je nikelj nujen za normalen razvoj črevesne mikroflore pri živalih in ljudeh. Obstajala naj bi povezava med vnosom niklja in razvojem nekaterih patoloških stanj (npr. peptični ulkus, rak želodca, sečni kamni, encefalopatije). V strokovni literaturi ni opisanih primerov pomanjkanja niklja oziroma njegovih ionov pri ljudeh. Izpostavljenost nizkim odmerkom niklja v okolju je nenevarna ljudem, medtem ko izpostavljenost visokim odmerkom povzroči spremembe homeostaznih mehanizmov celice, oksidativni stres in nastanek abnormalnih proteinov. Te spremembe vodijo do motenj pri izražanju genov in metabolnih procesov v celici.

6 Literatura

- Obreza A. Vanadij v živem organizmu in farmaciji. Farm Vestn 2003; 54: 713-718.
- Obreza A. Terapevtski pomen anorganskih borovih spojin in njihova toksičnost. Farm Vestn 2004; 55: 463-468.
- Obreza A. Molibden kot pomemben element v sledovih. Farm Vest 2008; 59: 16-20.
- Hrast M, Obreza A. Vloga silicijevih spojin v živih organizmih. Farm Vestn 2010; 61: 37-41.
- Vovk T, Obreza A. Prehranska dopolnila I : minerali in vitamini : podiplomsko izobraževanje. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo, 2009. 173 str.
- Lazarini F, Brenčič J Splošna in anorganska kemija. Državna založba Slovenije, Ljubljana, 1992, 498-501.
- Klaassen CD. Casarett & Doull's Essentials of Toxicology: The basic science of poisons. Sedma izdaja, MacGraw-Hill, New York, 2007; 346-347 in 950-951.
- Denkhaus E, Salkow. Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity. Crit Rev Oncol Hematol 2002; 42: 35-56.
- Auterhoff H. Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie. Štirinajsta izdaja, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1999; 187.

10. Ragdale SW. Nickel-based Enzyme Systems. J Biol Chem 2009; 284: 18571-18575.
11. Phipps T, Tank SL, Wirtz J, Brewer L, Coyner A, Ortega LS, Fairbrother A. Essentiality of nickel and homeostatic mechanisms for its regulation in terrestrial organisms. Environ Rev 2002; 10: 209-261.
12. Acevedo F, Serra MA, Ermolli M, Clerici L, Vesterberg O. Nickel-induced proteins in human HaCaT keratinocytes: annexin II and phosphoglycerate kinase. Toxicology 2001; 159: 33-41.
13. Mulrooney SB, Hausinger RP. Nickel uptake and utilization by microorganisms. FEMS Microbiol Rev 2003; 27: 239-261.
14. Watt RK, Ludden PW. Nickel-binding proteins. Cell Mol Life Sci 1999; 56: 604-625.
15. Evans DJ. Chemistry relating to the nickel enzymes CODH and ACS. Coord Chem Rev 2005; 249: 1582-1595.
16. Ragdale SW. Nickel and the carbon cycle. J Inorg Biochem 2007; 101: 1657-1666
17. Costa M, Davidson TL, Chen H, Ke Q, Zhang P, Yan Y, Huang C, Kluz. Nickel carcinogenesis: Epigenetics and hypoxia signaling. Mutat Res 2005; 595: 79-88.
18. Kelly MC, Whitaker G, White B, Smyth MR. Nickel(II)-catalysed oxidative guanine and DNA damage beyond 8-oxoguanine. Free Radic Biol Med 2007; 42: 1680-1689.
19. M'Bemba-Meka P, Lemieux N, Chakrabarti SK. Role of oxidative stress, mitochondrial membrane potential, and calcium homeostasis in nickel sulfate-induced human lymphocyte in vitro. Chem-Bio Interact 2005; 156: 69-80.



**Oncology
Trusted Generics: Total Care**

The Fresenius Kabi oncology portfolio

- Devices, i.v. solutions and drugs
- Parenteral and enteral nutrition
- Compounding services and home care

Safety in the pharmacy

- Colour safety concept extended to generic oncology portfolio
- Clear, safe and easily understandable system

Controlling the supply chain, bringing value

- State of the art production facilities and processes
- Audited and approved by international regulatory bodies including the FDA, MHRA, WHO and TGA

Enhancing data provision

- Dedicated oncology research and development ensures high quality products

Total Cancer Care

Reliable drug delivery
Medical devices
Supporting patient recovery
Enteral nutrition
Parenteral nutrition
Nutrition for the critically ill
Medicines
Trusted cytostatics and other i.v. drugs
Carriers for reconstitution
i.v. solutions

Zastopnik za Slovenijo:
Medias International d.o.o.,
Trgovanje in trženje z medicinskim materialom
Leskoškova cesta 9D, 1000 Ljubljana, Slovenija
Tel.: 01/ 52 02 300, Faks: 01/ 52 02 495
www.medias-int.si, info@medias-int.si

medias
international

**FRESENIUS
KABI**
caring for life