

PRACA POGLĄDOWA

Stres oksydacyjny – reaktywne formy tlenu i azotu w patogenezie zaburzeń układu krążenia

Oxidative stress – reactive oxygen and nitrogen species in the pathogenesis of cardiovascular disorders

Joanna Kołodziejczyk, Joanna Saluk, Barbara Wachowicz

STRESZCZENIE

Powstawanie reaktywnych form tlenu i azotu jest częścią prawidłowych przemian biochemicznych i w warunkach fizjologicznych podlega ścisłej kontroli przez system licznych mechanizmów antyoksydacyjnych. W warunkach patologicznych dochodzi jednak do zwiększenia generowania zarówno wolnych rodników, jak i nierodnikowych czynników utleniających, co przewyższa możliwości obrony antyoksydacyjnej organizmu. Pojawiający się stres oksydacyjny prowadzi do nieodwracalnych uszkodzeń komórek i tkanek. Wiadomo, że reaktywne formy tlenu i azotu są zaangażowane w rozwój wielu zaburzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym, takich jak miażdżyca, nadciśnienie, cukrzyca czy uszkodzenia związane z niedokrwieniem serca i reperfuzją. Prezentowana praca stanowi krótki przegląd dostępnych danych, dotyczących biochemicznych podstaw udziału stresu oksydacyjnego w patogenezie i rozwoju wybranych chorób układu sercowo-naczyniowego.

SŁOWA KLUCZOWE

stres oksydacyjny, choroby układu krążenia, nadtlenoazotyn

ABSTRACT

The generation of reactive oxygen and nitrogen species is a part of normal metabolism and under physiological conditions undergoes a strict control by a variety of enzymatic and non-enzymatic anti-oxidative mechanisms. However, under pathological conditions, the enhanced production of free radicals and non-radical oxidants may be overwhelm the anti-oxidative defence, leading to oxidative stress and irreversible damage of cells and tissues. It has been established, that increased production of reactive oxygen and nitrogen species has been implicated in the development of cardiovascular system-related disorders, including hypertension, atherosclerosis, diabetes, and ischemia-reperfusion injury. The presented review is a brief

Katedra Biochemii Ogólnej
Uniwersytetu Łódzkiego

ADRES

DO KORESPONDENCJI:

Dr n. biol. Joanna Kołodziejczyk
Katedra Biochemii Ogólnej
Uniwersytetu Łódzkiego
ul. Pomorska 141/143
90-236 Łódź
tel. 42 635 44 82
e-mail: joannak@biol.uni.lodz.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2011, 65, 4, 63–69
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ISSN 0208-5607

insight on the role of oxidative stress in the pathogenesis and progression of cardiovascular diseases, related to haemostasis disturbances and endothelium dysfunction.

KEY WORDS

oxidative stress, cardiovascular diseases, peroxynitrite

WSTĘP

Powstawanie reaktywnych form tlenu i azotu (RFT i RFA) jest nieodłącznym zjawiskiem towarzyszącym przemianom biochemicznym w organizmie człowieka. W warunkach fizjologicznych istnieje wiele mechanizmów antyoksydacyjnych zapewniających zarówno sprawne usuwanie czynników utleniających, jak i skutków ich działania (tab. I) [1,2]. Równowaga między wytwarzaniem oksydantów a efektywnością obrony antyoksydacyjnej może jednak ulegać zaburzeniu w stanach patologicznych, co prowadzi do wystąpienia stresu oksydacyjnego. Obecnie wiadomo, że do wzmożonej produkcji reaktywnych RFT i RFA oraz stresu oksydacyjnego dochodzi w rozwo-

ju i przebiegu różnorodnych jednostek chorobowych, zarówno o charakterze nagłym, jak i przewlekłym, a stanom patologicznym towarzyszą liczne uszkodzenia cząsteczek kwasów nukleinowych, lipidów i białek [3]. Działanie RFT i RFA na białka może prowadzić do nitrowania reszt tyrozyny, tworzenia dityrozyny, utleniania łańcucha polipeptydowego czy utleniania łańcuchów bocznych aminokwasów. Wynikiem tych zmian może być osłabienie lub utrata funkcji białek wskutek rozrywania łańcucha polipeptydowego, tworzenia wiązań krzyżowych w obrębie tego samego lub kilku łańcuchów polipeptydowych, formowania agregatów białkowych lub modyfikacji aminokwasów w centrach katalitycznych enzymów. W warunkach stresu oksydacyjnego dochodzi również do modyfikacji lipidów

Tabela I. Główne endogenne mechanizmy antyoksydacyjne chroniące układ sercowo-naczyniowy

Table I. The main endogenous antioxidative mechanisms of the cardiovascular system

Mechanizm	Nazwa	Występowanie	Działanie
Enzymatyczny	<i>dysmutaza ponadtlenkowa (SOD)</i>	Cu-Zn SOD w peroksysomach, Mn-SOD w mitochondriach, EC-SOD pozakomórkowa	katalizuje reakcję dysmutacji anionorodnika ponadtlenkowego: $2O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$
	<i>katalaza</i>	antyoksydant wewnątrzkomórkowy (peroksysomy, błona mitochondrialna)	katalizuje reakcję dysmutacji nadtlenu wodoru: $H_2O_2 + H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$
	<i>peroksydaza glutationowa</i>	antyoksydant wewnątrzkomórkowy	katalizuje reakcję pomiędzy glutationem a nadtlakiem wodoru: $2GSH + H_2O_2 \rightarrow GSSG + 2H_2O$ powstający w tej reakcji disiarczek glutationu jest redukowany do GSH przy udziale reduktazy glutationu
	ceruloplazmina	osocze	posiada aktywność ferrokazydazy, zapobiega nieenzymatycznemu utlenianiu jonów żelaza, prowadzącemu do powstawania RFT
Nieenzymatyczny	<i>kwas moczowy</i>	osocze	zmiatanie RFT i RFA, wiązanie jonów żelaza
	<i>bilirubina</i>	osocze	antyoksydant interwentywny, przerywa reakcje wolnorodnikowe i przed peroksydacją
	glutation	antyoksydant wewnątrzkomórkowy, osocze	niezależny antyoksydant i substrat dla perokazydazy glutationowej
	<i>pirogronian</i>	antyoksydant wewnątrzkomórkowy, osocze	antyoksydant prewentywny, reaguje m.in. z H_2O_2 i $ONOO^-$
	<i>ubichinon (koenzym Q)</i>	błona komórkowa	przenośnik elektronów, może także chronić błony biologiczne jako antyoksydant rozpuszczalny w tłuszczach

osocza krwi i struktur komórkowych [4]. Do oceny zmian zachodzących w warunkach stresu oksydacyjnego wykorzystuje się różnorodne testy i wskaźniki, najczęściej opierające się na oznaczeniach aktywności enzymów antyoksydacyjnych, peroksydacji lipidów na podstawie pomiarów poziomu TBARS (*thio-barbituric acid reactive substances*), dialdehydu malonowego (MDA) czy izoprostanów lub oznacza się markery uszkodzeń białek, głównie 3-nitrotyrozyny, grup karbonylowych i grup -SH [5].

Dokładne mechanizmy wpływu stresu oksydacyjnego w przebiegu hemostazy zostały ostatnio opisane przez Nowaka i wsp. [6]. Uważa się, że główną przyczyną zaburzeń krzepnięcia krwi, związanych ze stanem zapalnym i stresem oksydacyjnym jest osłabienie przeciwzakrzepowych właściwości śródbłonna ściany naczyń krwionośnych, pobudzenie płytek krwi oraz aktywacja układu krzepnięcia związana z nadmierną ekspresją czynnika tkankowego. W wyniku tych procesów znacznie wzrasta potencjał prokoagulacyjny krwi, przy jednoczesnym obniżeniu zdolności antykoagulacyjnych układu fibrynolizy. Czynniki prozapalne, takie jak IL-1 czy TNF- α (*tumor necrosis factor α*) stymulują w komórkach śródbłonna syntezę i uwalnianie inhibitora fibrynolizy PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor 1*), jednocześnie ograniczając syntezę i uwalnianie t-PA (*tissue-type plasminogen activator*) [7,8].

ŹRÓDŁA REAKTYWNYCH FORM TLENU I AZOTU W NACZYNIU KRWIONOŚNYM

Przyjmuje się, że w warunkach fizjologicznych, podczas fosforylacji oksydacyjnej, w czasie przepływu elektronów w łańcuchu oddechowym efektywność redukcji tlenu wynosi około 98%, a więc około 2% elektronów może „wyciekać”, stając się przyczyną jednoelektronowej redukcji tlenu i powstania anionorodnika ponadtlenkowego ($O_2^{\cdot-}$). Stanom patologicznym towarzyszy natomiast znaczne zwiększenie wytwarzania RFT i RFA, co zaobserwowano m.in. w wielu jednostkach chorobowych związanych z układem sercowo-naczyniowym, takich jak miażdżyca, nadciśnienie tętnicze czy restenoza po zabiegach angioplastyki [9]. Za główne źródła RFT i RFA w naczyniu krwionośnym uważa się: oddychanie mitochondrialne, cytochrom p450s oraz aktywność enzymów zaangażowanych w szlak przemian kwasu arachidonowego (lipooksyge-

nazy i cyklooksygenazy), oksydazy ksantynowej, oksydazy NAD(P)H i syntaz tlenu azotu [10]. Aktywność oksydazy NAD(P)H ulega pobudzeniu pod wpływem angiotensyny II, jest również stymulowana działaniem hormonów działających na układ sercowo-naczyniowy (m.in. endoteliny 1), czynników wzrostu (PDGF – *platelet-derived growth factor*; TGF- β – *tumor growth factor β*) [11].

W warunkach fizjologicznych, aktywność śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS) odpowiada za wytwarzanie tlenu azotu, który jest parakrynnym czynnikiem rozkurczającym ścianę naczyń, przeciwpłytkowym i zapobiegającym adhezji leukocytów [12]. Stanom zapalnym i infekcjom towarzyszy natomiast pobudzenie indukowalnej formy syntazy tlenu azotu (iNOS) i wytwarzanie przez monocyty większej ilości NO^{\cdot} jako czynnika cytotoksycznego. Aktywacja iNOS przebiega w odpowiedzi na czynniki związane z odpornością wrodzoną i stanem zapalnym, takie jak: interferon- γ , IL-1 czy TNF- α . Stan zapalny i wzrost poziomu cytokin pobudzają iNOS zarówno w makrofagach, jak i komórkach mięśni gładkich ściany naczyń krwionośnych [13]. Wzrost aktywności iNOS i zwiększenie ilości uwalnianego NO^{\cdot} sprzyja jego reakcji z $O_2^{\cdot-}$, prowadząc do powstawania nadtlenoazotynu ($ONOO^-$), jednego z głównych czynników utleniających i nitrujących, powstających w układzie krążenia w ostrych i przewlekłych stanach zapalnych oraz w przypadkach niedokrwienia i reperfuzji. Związek ten cechuje się wysoką reaktywnością i łatwością dyfuzji. Wykazano jego zdolność do oksydacyjnych modyfikacji składników osocza oraz indukcji uszkodzeń komórek, w tym płytek krwi [14]. W układzie krążenia komórkami zdolnymi do uwalniania dużych ilości NO^{\cdot} i $O_2^{\cdot-}$ (co umożliwia powstawanie $ONOO^-$) są m.in. komórki śródbłonna, makrofagi i neutrofile [15].

Tlenek azotu jest też uwalniany przez wiele komórek zaangażowanych w odpowiedź immunologiczną, takich jak: monocyty, makrofagi, eozynofile, neutrofile, komórki NK (*natural killer*, naturalne komórki cytotoksyczne). W neutrofilach ekspresji ulega także mieloperoksydaza (MPO) uwalniana podczas ich aktywacji. Enzym ten wiąże się do glikozaminoglikanów śródbłonna, a następnie przechodzi do warstwy podśródbłonkowej, gdzie katalizuje tworzenie HOCl, który w reakcji z NO_2^{\cdot} prowadzi do powstania NO_2Cl o silnym działaniu nitrującym, zdolnym do indukcji uszkodzeń białek [16].

Reaktywne formy tlenu pojawiające się w naczyniu krwionośnym pochodzą także z płytek krwi, które są zdolne do wydzielania $O_2^{\bullet-}$, $\bullet OH$ i H_2O_2 . Obecna w płytkach izoforma oksydazy NAD(P)H ulega aktywacji wskutek działania agonistów i wytwarzanie $O_2^{\bullet-}$ powoduje nasilenie rekrutacji płytek do tworzonego czołu płytkowego. Potencjalnymi źródłami RFT w krwinkach płytkowych są także inne enzymy, takie jak oksydaza ksantynowa i cyklooksygenaza [17]. Badania nad udziałem stresu oksydacyjnego, procesów zapalnych i aktywacji płytek krwi w miażdżycy wskazują na istotny udział prozapalnego i prokrzepowego układu obejmującego receptor CD40 i jego ligand CD40L (CD40/CD40L). Wykazano, że zwiększenie aktywności układu CD40/CD40L, które towarzyszy m.in. ostrym zespołom wieńcowym, powoduje wzrost syntezy i uwalniania czynników prozapalnych, takich jak białka adhezyjne, cytokiny, chemokiny, czynniki wzrostu oraz metaloproteinazy [18]. Wzrost ekspresji CD40/CD40L stwierdzono w wielu komórkach uczestniczących w aterogenezie, takich jak: płytki krwi, komórki śródbłonna, mięśnie gładkie naczyń, fibroblasty, monocyty czy limfocyty [19]. Uważa się, że CD40L jest głównym płytkowym mediatorem stanu zapalnego, uczestniczącym w przekazywaniu sygnałów zarówno inicjujących, jak i nasilających przebieg procesu miażdżycowego [20].

USZKODZENIA ŚCIANY NACZYNIA KRWIONOŚNEGO POWODOWANE STRESEM OKSYDACYJNYM

W utrzymaniu hemostazy bardzo istotną rolę odgrywa ściana naczynia krwionośnego. Wyściełający naczynie krwionośne śródbłonek ma właściwości przeciwpłytkowe i przeciwzkrzepowe. Komórki śródbłonna odpowiadają za syntezę i uwalnianie: tlenu azotu, prostacykliny, czynników mitogennych oraz czynników regulujących krzepnięcie krwi, takich jak np. czynnik von Willebranda, aktywatory i inhibitory fibrynolizy. Jednocześnie, jako źródło NO^{\bullet} i powstającego z niego nadtlenoazotynu, śródbłonek może odgrywać istotną rolę w generowaniu różnorodnych zmian oksydacyjnych białek i lipidów osocza krwi oraz ściany naczynia. Wzrost wytwarzania RFT i RFA, przyczyniający się do wystąpienia stresu oksydacyjnego, stanowi główny czynnik zaangażowany w dysfunkcję śródbłonna naczyń krwionośnych. Natomiast utlenienie tetrahydrobiopteryny, która jest kofaktorem synta-

zy tlenu azotu, powoduje wytwarzanie $O_2^{\bullet-}$ zamiast tlenu azotu. Badania na zwierzętach wykazały, że w naczyniach szczurów z nadciśnieniem tętniczym tetrahydrobiopteryna jest utleniona, co uniemożliwia jej działanie jako kofaktor eNOS [21]. Anionorodnik ponadtlenkowy przyczynia się do uszkodzeń oksydacyjnych, a ponadto reaguje z NO^{\bullet} , zmniejszając jego biodostępność i tworząc kolejny cytotoksyczny związek – nadtlenoazotyn [22].

Zwiększenie wytwarzania RFT i RFA oraz występowanie stresu oksydacyjnego stwierdzono *in vivo* w wielu przypadkach uszkodzeń związanych z niedokrwieniem mięśnia sercowego i reperfuzją, a także u pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych, gdzie wykazano wzrost aktywności iNOS i obecność 3-nitrotyrozyny w miocytach [23]. 3-nitrotyrozinę, uznawaną za marker stresu oksydacyjnego i działania $ONOO^-$, zidentyfikowano również w miocytach pacjentów z nadciśnieniem, cukrzycą typu 2, po zabiegach kardiochirurgicznych, w przypadkach kardiomiopatii [24] i w naczyniach krwionośnych ze zmianami miażdżycowymi [25]. W warunkach stresu oksydacyjnego dochodzi do zmniejszenia syntezy prostacykliny (PGI_2), czynnika rozkurczającego naczynie krwionośne, zmniejszającego ciśnienie krwi i hamującego agregację płytek krwi. Stwierdzono, że za inhibicję syntezy prostacykliny odpowiada nadtlenoazotyn, który poprzez nitrowanie tyrozyny w centrum aktywnym enzymu hamuje syntazę PGI_2 [26]. Nadtlenoazotyn powoduje ponadto liczne zmiany w tkankach zarówno poprzez aktywację metaloproteinaz, jak i promowanie odpowiedzi prozapalnej. $ONOO^-$ wywołuje ekspresję selektyny P, białek adhezji międzykomórkowej ICAM (*intercellular adhesion molecule*) i Mac-1 (CD11b/CD18) oraz, przez podnoszenie poziomu czynnika NF- κ B, uczestniczy w ekspresji IL-8 w leukocytach [24]. Powstawanie $ONOO^-$ w mięśniu sercowym przyczynia się do wystąpienia zaburzeń w funkcjonowaniu mięśni w stanach niedokrwienia i reperfuzji, w zaburzeniach kurczliwości wywołanych cytokinami i endotoksynami oraz w przypadku spontanicznej utraty funkcji w pracujących izolowanych sercach. We wszystkich tych stanach powstanie nadtlenoazotynu powoduje uszkodzenie śródbłonna, które indukuje podwyższoną ekspresję białek adhezyjnych i selektyny P, a także ekspresję IL-8 w leukocytach [27]. Badania nad rolą stresu oksydacyjnego w rozwoju miażdżycy wskazują, że uwalniane

przez makrofagi RFT mogą aktywować metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej: MMP-2 i MMP-9, biorące udział w degradacji włókien kolagenowych. Przyczynia się to do osłabienia włóknistej otoczki blaszki miażdżycowej i zwiększa prawdopodobieństwo jej pęknięcia [28]. ONOO⁻ utlenia także lipoproteiny frakcji LDL, co stanowi istotny etap w patogenezie zmian miażdżycowych. Obecność nitrotyrozyny wykryto w lipoproteinach LDL [29]. Badania *in vivo*, z wykorzystaniem zwierzęcego modelu hiperhomocysteinemii wykazały nasilenie stresu oksydacyjnego wywołane zwiększonym poziomem homocysteiny, m.in. na skutek wzrostu aktywności cyklooksygenazy 2 (COX-2) i powstawania trombosanu A₂, głównego endogennego agonisty płytek krwi [30].

WPŁYW STRESU OKSYDACYJNEGO NA PROCESY ZWIĄZANE Z KRZEPNIĘCIEM KRWI

Istotny udział RFT i RFA w indukowaniu stanów prozakrzepowych potwierdzają badania pacjentów z chorobą wieńcową. W osoczu tych chorych wykazano podwyższony poziom fibrynogenu zawierającego 3-nitrotyrozinę. Zaobserwowano zarówno zmiany w fibrynogenu, jak i fibrynie, przyspieszenie wykrzepiania i modyfikacje struktury skrzepu związane z wystąpieniem stanu prozakrzepowego [31]. Natomiast badania *in vitro* nie dostarczają jednoznacznych informacji dotyczących bezpośredniego wpływu RFT i RFA na funkcjonowanie białek układu krzepnięcia oraz funkcje płytek krwi. Doświadczenia z zastosowaniem fibrynogenu poddanego działaniu ONOO⁻ wykazały osłabienie jego interakcji z płytkami [32]. Dostępne są dane wskazujące zarówno na możliwość hamowania, jak i przyspieszenia wykrzepiania fibrynogenu w warunkach stresu oksydacyjnego. Prawdopodobnym mechanizmem molekularnym obserwowanych zmian są różne typy modyfikacji (nitrowanie lub utlenianie), jakim może ulegać fibrynogen [33]. W warunkach *in vitro* nadtlendioazotyn hamuje agregację płytek wywołaną trombiną. Zmniejsza również adhezję do kolagenu zarówno płytek niebudzonych, jak i aktywowanych trombiną [34]. W płytkach poddanych działaniu nadtlendioazotynu w stężeniach hamujących ich aktywację zaobserwowano również zmniejszenie poziomu niskocząsteczkowych tioli (glutationu, cysteiny, cysteinylglicyny) w formie zredukowanej. Obserwacje te

wskazują na utlenianie tioli jako jeden z mechanizmów zaangażowanych w cytotoksyczne działanie nadtlendioazotynu na płytki krwi [35].

ZABURZENIA FIBRYNOLIZY I EFEKT HIPOFIBRYNOLITYCZNY

Układ fibrynolityczny odgrywa istotną rolę w utrzymaniu hemostazy nie tylko bezpośrednio poprzez rozpuszczanie skrzepliny, ale jest również zaangażowany pośrednio, przez aktywację metaloproteinaz w wiele innych procesów: przebudowę tkanek, angiogenezę i gojenie ran. Uczestniczy również w procesach patologicznych, m.in. w patogenezie niedokrwienia mięśnia sercowego, powstawaniu tętniaków, progresji zmian nowotworowych i miażdżycy. Istotnym czynnikiem hamującym aktywność fibrynolizy w warunkach stresu oksydacyjnego wydaje się nitrowanie reszt tyrozynowych w białkach należących do układu fibrynolitycznego, szczególnie w plazminogenu. Badania zmian oksydacyjnych w osoczu pacjentów z rakiem płuc i palaczy tytoniu wykazały obecność plazminogenu zawierającego 3-nitrotyrozinę [36]. W warunkach *in vitro* ONOO⁻ hamuje zarówno aktywację plazminogenu do plazminy przy udziale streptokinazy, jak i aktywność samej plazminy [37]. Hathuc i wsp. wykazali wyraźny związek między zahamowaniem aktywności plazminy indukowanej streptokinazą a nitrowaniem tyrozyny w plazminogenu. W innym doświadczeniu autorzy ci stwierdzili, że inkubacja plazminogenu z makrofagami przez 24 godziny zmniejszała w czasie aktywność plazminy (do około 60%), powodując jednocześnie zwiększenie nitrowania tyrozyny w cząsteczce białka [38]. Wykazano także wysoką podatność plazminogenu na działanie nadtlendioazotynu w osoczu. Badania Gugliucci [39] wskazują, że nitrowanie plazminogenu może mieć istotne znaczenie w występowaniu zwiększonego potencjału prokoagulacyjnego krwi, obserwowanego u osób chorych na cukrzycę.

UDZIAŁ RFT I RFA W ZESPOLE METABOLICZNYM

Zespół metaboliczny obejmuje takie czynniki, jak otyłość, podwyższone stężenie trójglicerydów we krwi ≥ 150 mg/dl, obniżone stężenie HDL-cholesterolu (mężczyźni < 40 mg/dl, kobiety < 50 mg/dl), ciśnienie tętnicze $\geq 130/\geq 85$ mmHg oraz glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl. Jednoczesne wystąpienie już 2–3 spośród wy-

mienionych zaburzeń wiąże się ze wzrostem ryzyka rozwoju miażdżycy, cukrzycy typu 2 i powikłań sercowo-naczyniowych [40]. Otyłość uważana obecnie za chorobę cywilizacyjną stanowi główny czynnik patogenezы zaburzeń zaliczanych do zespołu metabolicznego – nadciśnienia i cukrzycy. Dieta bogata w tłuszcze i cukier rafinowany powoduje zwiększenie produkcji RFT i RFA [41]. Wzrost wytwarzania RFT i RFA stwierdzono m.in. u osób ze stwierdzoną otyłością, utrata wagi ciała skutkowała u pacjentów zmniejszeniem stresu oksydacyjnego, ocenianego m.in. na podstawie peroksydacji lipidów i aktywności enzymów antyoksydacyjnych, takich jak peroksydaza glutationowa czy dysmutaza ponadtlenkowa [42]. Badania kliniczne wykazały istnienie silnego związku między wskaźnikiem BMI, cukrzycą oraz stresem oksydacyjnym [43]. Coraz więcej danych wskazuje, że RFT i RFA mogą wpływać na funkcjonowanie receptorów mineralokortykoidowych (MR) [44]. Wzrost aktywacji receptorów MR przyczynia się do zaburzeń gospodarki elektrolitowej, nadciśnienia oraz uszkodzenia komórek i tkanek. Wiadomo ponadto, że w przypadkach zwiększonej ilości soli w diecie czy w stanach zapalnych zwią-

sza się aktywność receptorów MR, które mogą stymulować wzrost wytwarzania RFT i RFA [45]. Stres oksydacyjny pojawiający się w zespole metabolicznym jest dodatkowo nasilany poprzez hiperglikemię. U pacjentów z cukrzycą zaobserwowano wzmoczoną produkcję RFT, wykazano także obecność 3-nitrotyrozyny w osoczu chorych [46], co stanowi argument popierający tezę o istotnym udziale stresu oksydacyjnego w rozwoju powikłań związanych z cukrzycą. Oprócz nasilonego wytwarzania RFT, u pacjentów z cukrzycą typu 2 i stwierdzonymi zaburzeniami krążenia zaobserwowano również spadek aktywności enzymów antyoksydacyjnych: peroksydazy glutationowej (GPx) i dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) [47]. W stanach hiperglikemii i hiperlipidemii powstawanie wolnych rodników wzrasta wraz z intensywnością utleniania glukozy i kwasów tłuszczowych, a więc także na skutek wzmoczonej aktywności enzymów łańcucha oddechowego [48]. Stres oksydacyjny jest również indukowany przez nieenzymatyczną glikację białek, gdzie oprócz produktów glikozylacji powstają RFT, takie jak anionorodnik ponadtlenkowy, nadtlenek wodoru czy rodnik hydroksylowy [49].

PIŚMIENNICTWO

1. Bartosz G. Druga twarz tlenu. Wydawnictwo Naukowe PWN 2003: 144–226.
2. Dhalla N.S., Elmoselhi A.B., Hata T., Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc. Res.* 2000; 47: 446–456.
3. Förstermann U. Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2008; 5: 338–349.
4. Pacher P., Beckman J.S., Liaudent L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol. Rev.* 2007; 87: 315–324.
5. Kołodziejczyk J. 3-nitrotyrozyna – marker stresu oksydacyjnego in vitro i in vivo. *Diagn. Lab.* 2010; 2: 141–145.
6. Nowak P., Olas B., Wachowicz B. Stres oksydacyjny w przebiegu hemostazy. *Post. Biochem.* 2010; 3: 239–247.
7. Levi M., van der Poll T. Two-way interactions between inflammation and coagulation. *Trends Cardiovasc. Med.* 2005; 15: 254–259.
8. Aird W.C. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003; 101: 3765–3777.
9. Madamanchi N.R., Vendrov A., Rune M.S. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 29–38.
10. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. *Circ. Res.* 2000; 87: 840–844.
11. Weseler A.R., Bast A. Oxidative stress and vascular function: implications for pharmacologic treatments. *Curr. Hypertens. Rep.* 2010; 12: 154–161.
12. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflugers Arch. – Eur. J. Physiol.* 2010; 459: 923–929.
13. Coleman J.W. Nitric oxide in immunity and inflammation. *Int. Immunopharmacol.* 2001; 1: 1397–1406.
14. Lufitano M., Balazy M. Interaction of peroxynitrite and other nitrating substances with human platelets: the role of glutathione and peroxynitrite permeability. *Biochem. Pharmacol.* 2003; 65: 515–523.
15. Ronson R.S., Nakamura M., Vinten-Johansen J. The cardiovascular effects and implications of peroxynitrite. *Cardiovasc. Res.* 1999; 44: 47–59.
16. Schopfer F.J., Baker P.R.S., Feeman B.A. NO-dependent protein nitration: a cell signaling event or an oxidative inflammatory response? *Trends Biochem. Sci.* 2003; 28: 646–654.
17. Krötz F., Sohn H.Y., Pohl U.L. Reactive oxygen species. Players in the platelet game. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 1988–1996.
18. Santilli F., Basili S., Ferroni P., Davě G. CD40/CD40L system and vascular disease. *Intern. Emerg. Med.* 2007; 2: 256–258.
19. Prontera C., Martelli N., Evangelista V. i wsp. Homocysteine modulates the CD40/CD40L system. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 2182–2210.
20. Andre P., Nannizzi-Alimo L., Prasad S.K. Platelet-derived CD40L: the switch-hitting player of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 896–899.
21. Landmesser U., Dikalov S., Price S.R. i wsp. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 1201–1209.
22. Yokoyama M. Oxidative stress and atherosclerosis. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2004; 4: 110–115.
23. Grieve D.J., Byrne J.A., Cave A.C., Shah A.M. Role of oxidative stress in cardiac remodeling after myocardial infarction. *Heart Lung Circ.* 2004; 13: 132–138.
24. Pacher P., Schulz R., Liaudent L., Szabó C. Nitrosative stress and pharmacological modulation of heart failure. *Trends Pharmacol. Sci.* 2005; 26: 302–310.
25. Sucu N., Unlü A., Tamer L. i wsp. 3-nitrotyrosine in atherosclerotic blood vessels. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2003; 41(1): 23–35.

26. Zou M.H., Leist M., Ullrich U. Selective nitration of prostacyclin synthase and defective vasorelaxation in atherosclerotic bovine coronary arteries. *Am. J. Path.* 1999; 154: 1359–1365.
27. Lancel S., Tissier S., Mordon S., i wsp. Peroxynitrite decomposition catalysts prevent myocardial dysfunction and inflammation in endotoxemic rats. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 12: 2348–2358.
28. Griendling K.K., FitzGerald G.A. Oxidative stress and cardiovascular injury. *Circulation* 2003; 108: 1912–1916.
29. Matsunaga T., Nakajima T., Sonoda M., i wsp. Modulation of reactive oxygen species in endothelial cells by peroxynitrite-treated lipoproteins. *J. Biochem.* 2001; 130: 285–293.
30. Racz A., Veresh Z., Lotz G., Bagi Z., Koller A. Cyclooxygenase-2 derived thromboxane A2 and reactive oxygen species mediate flow-induced constrictions of venules in hyperhomocysteinemia. *Atherosclerosis* 2010; 208: 43–49.
31. Vadseth C., Souza J.M., Thomson L. i wsp. Pro-thrombotic state induced by post-translational modification of fibrinogen by reactive nitrogen species. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 8820–8826.
32. Nowak P., Wachowicz B. Peroxynitrite-mediated modification of fibrinogen affects platelet aggregation and adhesion. *Platelets* 2002; 13: 293–299.
33. Nowak P., Żbikowska H.M., Ponczek M. i wsp. Different vulnerability of fibrinogen subunits to oxidative/nitrative modifications induced by peroxynitrite: functional consequences. *Thromb. Res.* 2007; 121: 163–174.
34. Nowak P., Wachowicz B. Studies on pig blood platelet responses to peroxynitrite action. *Platelets* 2001; 12: 376–381.
35. Nowak P., Olas B., Bald E. i wsp. Peroxynitrite-induced changes of thiol groups in human blood platelets. *Platelets* 2003; 14(6): 375–379.
36. Pignatelli B., Li C.Q., Boffetta P. i wsp. Nitrated and oxidized plasma proteins in smokers and lung cancer patients. *Cancer Res.* 2001; 61: 778–784.
37. Nowak P., Kołodziejczyk J., Wachowicz B. Peroxynitrite and fibrinolytic system; the effect of peroxynitrite on plasmin activity. *Mol. Cell. Biochem.* 2004; 267: 141–146.
38. Hathuc C., Hermo R., Schulze J., Gugliucci A.. Nitration of human plasminogen by RAW 264.7 macrophages reduces streptokinase-induced plasmin activity. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006; 44: 213–219.
39. Gugliucci A. Human plasminogen is highly susceptible to peroxynitrite inactivation. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2003; 41(8): 1064–1068.
40. Woźakowska-Kapłon B., Bartkowiak R., Stępień A. Zespół metaboliczny – epidemia naszych czasów, nowa definicja, cele działań prewencyjnych i leczniczych. *Przew. Lek.* 2005; 6: 32–38.
41. Roberts C.K., Barnard R.J., Sindhu R.K., Jurczak M., Ehsaie A., Vaziri N.D. Oxidative stress and dysregulation of NAD(P)H oxidase and antioxidant enzymes in diet-induced metabolic syndrome. *Metabolism* 2006; 55: 928–934.
42. Vincent H.K., Taylor A.G. Biomarkers and potential mechanisms of obesity induced oxidant stress in humans. *Int. J. Obes.* 2006; 30: 400–408.
43. Keany F., Larson M.G., Vasan R.S. i wsp. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 434–439.
44. Funder J.W. Is aldosterone bad for the heart? *Trends Endocrinol. Metab.* 2004; 15: 139–142.
45. Skift O., Uhrenholt T.R., Schjerning J., Hansen P.B., Rasmussen L.E., Jensen B.L. Rapid actions of aldosterone in vascular health and disease – friend or foe? *Pharmacol. Ther.* 2006; 111: 495–507.
46. Ceriello A., Mercuri F., Quagliaro L. i wsp. Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress. *Diabetologia* 2001; 44: 834–838.
47. Kesavulu M.M., Giri R., Kameswara Rao B., Apparao C. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in type 2 diabetics with microvascular complications. *Diabetes Metab.* 2000; 26: 387–392.
48. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813–820.
49. Kaneto H., Matsuoka T.A., Nakatani Y. i wsp. Oxidative stress, ER stress, and the JNK pathway in type II diabetes. *J. Mol. Med.* 2005; 83: 429–439.