

Received: 2012.12.04  
Accepted: 2013.09.05  
Published: 2014.01.24

## Bioaktywne lipidy w fizjologii i patofizjologii nerek\*

### Bioactive lipids in kidney physiology and pathophysiology

Daria Sałata, Barbara Dołęgowska

Zakład Analityki Medycznej, Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej i Medycyny Molekularnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

#### Streszczenie

Lipidy pełnią funkcje strukturalne, odgrywają ważną rolę jako cząsteczki sygnalizacyjne i regulacyjne. Uczestniczą w wielu procesach komórkowych, takich jak proliferacja komórek, różnicowanie, migracja, apoptoza. Bioaktywne lipidy działają zarówno jako zewnątrzkomórkowe przekaźniki, które wiążą się z receptorami na powierzchni komórek, jak i wewnątrzkomórkowe mediatory uruchamiające różne szlaki sygnałowe. Działają w warunkach fizjologicznych, a także są zaangażowane w patogenezę stanu zapalnego, astmy, nowotworów, cukrzycy i nadciśnienia. Bioaktywne lipidy, do których należą pochodne kwasu arachidonowego oraz sfingolipidy, pełnią istotną rolę w rozwoju, fizjologii oraz w patogenezie wielu chorób nerek. Niektóre z nich są potencjalnymi wskaźnikami stopnia uszkodzenia nerek i/lub czynności przeszczepionej nerki.

**Słowa kluczowe:** bioaktywne lipidy • nerki

#### Summary

Lipids not only have structural functions, but also play an important role as signaling and regulatory molecules and participate in many cellular processes such as proliferation, differentiation, migration, and apoptosis. Bioactive lipids act both as extracellular mediators, which are associated with receptors on the surface of cells, and intracellular mediators triggering different signal pathways. They are present and active in physiological conditions, and are also involved in the pathogenesis of inflammation, asthma, cancer, diabetes, and hypertension. Bioactive lipids such as derivatives of arachidonic acid and sphingolipids have an important role in renal development, physiology and in many renal diseases. Some of them are potential indicators of kidney damage degree and/or function of the transplanted kidneys.

**Key words:** bioactive lipids • kidney

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1086412>

**Word count:** 2427  
**Tables:** 1  
**Figures:** 4  
**References:** 81

\*Praca finansowana z projektu: Potencjał immunomodulacyjny jako efekt zmian metabolizmu bioaktywnych lipidów u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek leczonych zachowawczo, dializowanych otrzewnowo lub poddawanych hemodializie; NCN. Nr 2011/01/B/NZ5/04235 (2011-2014) oraz w ramach finansowania stypendium doktorskiego ETIUDA NCN; DEC-2013/08/T/NZ4/00716.

**Adres autorki:** mgr Daria Sałata, Katedra Diagnostyki laboratoryjnej i Medycyny Molekularnej, Zakład Analityki Medycznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny, ul. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin; e-mail: daria\_salata@wp.pl

**Wykaz skrótów:** **AA** - kwas arachidonowy, **CB** - receptory kanabinoide sprężone z białkami G, **COX** - cyklo-oxygenaza, **CYP450** - monoxygenaza cytochromu P450, **EET** - kwasy epoksyeiokozatrienowe, **FTY720** - fingolimod, lek immunosupresyjny, **GFR** - współczynnik przesączania kłębuszkowego, **GPCR** - receptory błonowe związane z białkami G, **HETE** - kwasy **hydroksyeiokozatetranowe**, **HPETE** - kwasy hydroperoksyeiokozatetranowe, **LOX** - lipoksygenaza, **LPA** - kwas lizofosfatydowy, **LT** - leukotrieny, **PA** - kwas fosfatydowy, **PChN** - przewlekła choroba nerek, **PG** - prostaglandyny, **PGI2** - prostacyklina, **PLA2** - białkami G fosfolipaza A2, **PLD** - fosfolipaza D, **RBF** - wartość przepływu nerkowego, **RFT** - reaktywne formy tlenu, **S1P** - sfingozyno-1-fosforan, **TNF-α** - czynnik martwicy nowotworu, **TXA2** - tromboksan A2, **TXB2** - tromboksan B2, **uszkodzenia I/R** - uszkodzenia niedokrwiennie-reperfuzyjne.

## WPROWADZENIE

Przewlekła choroba nerek (PChN) to stan, w przebiegu którego na skutek wrodzonych lub nabytych chorób układu moczowego dochodzi do trwałego i postępującego zmniejszenia liczby czynnych nefronów, uniemożliwiający utrzymanie homeostazy ustrojowej. Przewlekła choroba nerek jest uważana za chorobę cywilizacyjną – dotyczy 6–15% populacji krajów wysoko rozwiniętych [63].

Stres oksydacyjny towarzyszący przewlekłej chorobie nerek jest wynikiem zarówno niewydolności układu antyoksydacyjnego, jak i zwiększonego wytwarzania reaktywnych form tlenu (RFT). Wzmoczone wytwarzanie RFT jest spowodowane obecnością toksyn mocznicowych, rozwijającym się stanem zapalnym lub zastosowanym leczeniem nerkozastępczym [25]. Cytokiny i metabolity kwasu arachidonowego, których stężenie we krwi w przebiegu chorób nerek ulega zwiększeniu stymulują granulocyty, uwalniające wolne rodniki [19]. Reaktywne formy tlenu powodują uszkodzenie błon komórkowych, m.in. w wyniku utleniania wchodzących w ich skład lipidów. Zjawisko to jest szczególnie nasilone u chorych hemodializowanych [12,19].

Płytki krwi absorbują i metabolizują RFT, a to chroni komórki przed uszkodzeniami oksydacyjnymi. Uczestniczą w utrzymaniu homeostazy organizmu, ale także w wielu procesach patologicznych [24]. Biorą udział w powstawaniu nacieku leukocytarnego w miejscach uszkodzenia i zapalenia. Inicjują i podtrzymują procesy zapalne za pośrednictwem czynników prozapalnych i immunomodulacyjnych uwalnianych podczas ich aktywacji [20].

W płytkach krwi, leukocytach, a także w naczyniach i kanałkach nerkowych kwas arachidonowy jest przekształcany przez cyklooksygenazy, lipoksygenazy lub oxygenazy cytochromu P450. Płytki krwi są również uważane za jedno z głównych źródeł bioaktywnych sfingolipidów [30].

## BIOAKTYWNE LIPIDY

Przed laty uważano, że lipidy są jedynie elementami strukturalnymi błon komórkowych oraz substratami energe-

tycznymi. Obecnie coraz trudniej jest znaleźć obszar biologii komórki, w którym lipidy nie odgrywają ważnej, jeśli nie najważniejszej roli jako cząsteczki sygnalizacyjne i regulacyjne [28]. Cząsteczki lipidowego pochodzenia uczestniczą w regulacji metabolizmu i proliferacji komórek, a także w ich różnicowaniu, procesach starzenia się i śmierci. Bioaktywne lipidy pełnią zarówno funkcję czynników zewnątrzkomórkowych oddziałujących z receptorami na powierzchni komórek, jak i wewnątrzkomórkowych przekaźników pojawiających się w komórce po stymulacji odpowiednich receptorów [7,28].

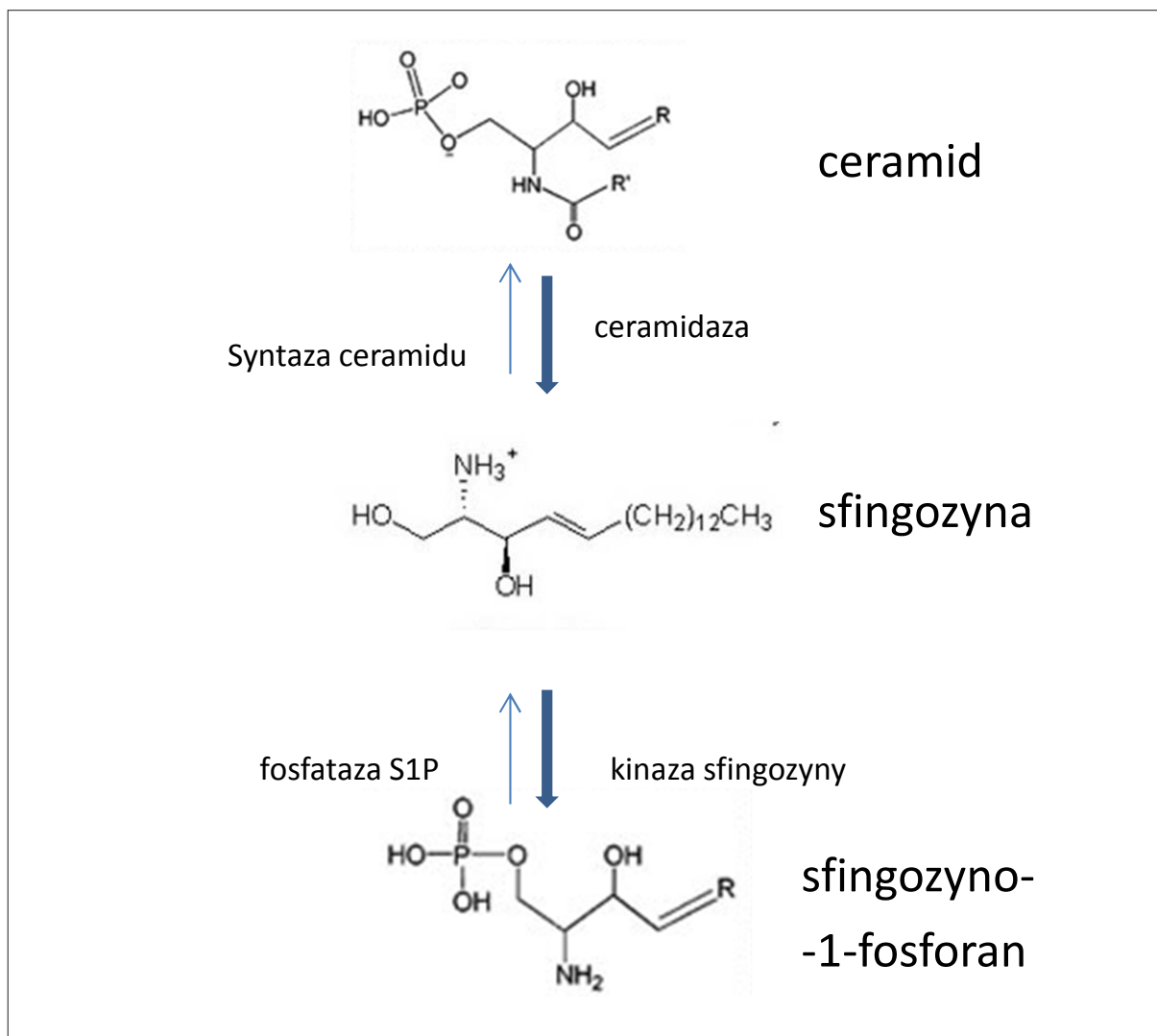
Lipidy działają za pośrednictwem dwóch mechanizmów:

- bezpośrednich interakcji z odpowiednimi receptorami, kinazami białkowymi lub fosfatazami, a także z wymiennikami jonów lub białkami szlaku sygnałowego komórek;
- tworzenia lipidowych mikrodomen lub tratw. Skuteczność działania bioaktywnych lipidów w niektórych przypadkach musi być wspomaganą przez inne czynniki, takie jak np. czynniki wzrostu. Cząsteczki bioaktywnych lipidów mogą się wiązać z receptorami błony komórkowej, siateczki śródplazmatycznej (ER) oraz jądra. Lipidami działającymi za pośrednictwem receptorów błony komórkowej sprzężonymi z białkami G (GPCR) są lizofosfolipidy (LPA), sfingozyno-1-fosforan, eikonozoidy (np. prostaglandyny) i endokanabinoidy [6].

## SFINGOLIPIDY

Do bioaktywnych sfingolipidów należą między innymi ceramid, sfingozyna, sfingozyno-1-fosforan (S1P), ceramido-1-fosforan i kwas lizofosfatydowy.

Cząsteczką prekursorową wszystkich sfingolipidów jest ceramid (ryc. 1). Podczas reakcji katalizowanej przez enzym ceramidazę z cząsteczki ceramidu uwalniany jest aminoalkohol, sfingozyna. Z kolei kinaza sfingozyny katalizuje reakcję fosforylacji sfingozyny do sfingozyno-1-fosforanu (S1P), związku o właściwościach pleiotropowych. Ceramid pośredniczy w odpowiedzi komórek na stres, m.in. w apoptozie i starzeniu się. Natomiast S1P odgrywa istotną rolę w procesach związanych z przeżywalnością komórek, ich migracją oraz w zapaleniu [28,60].



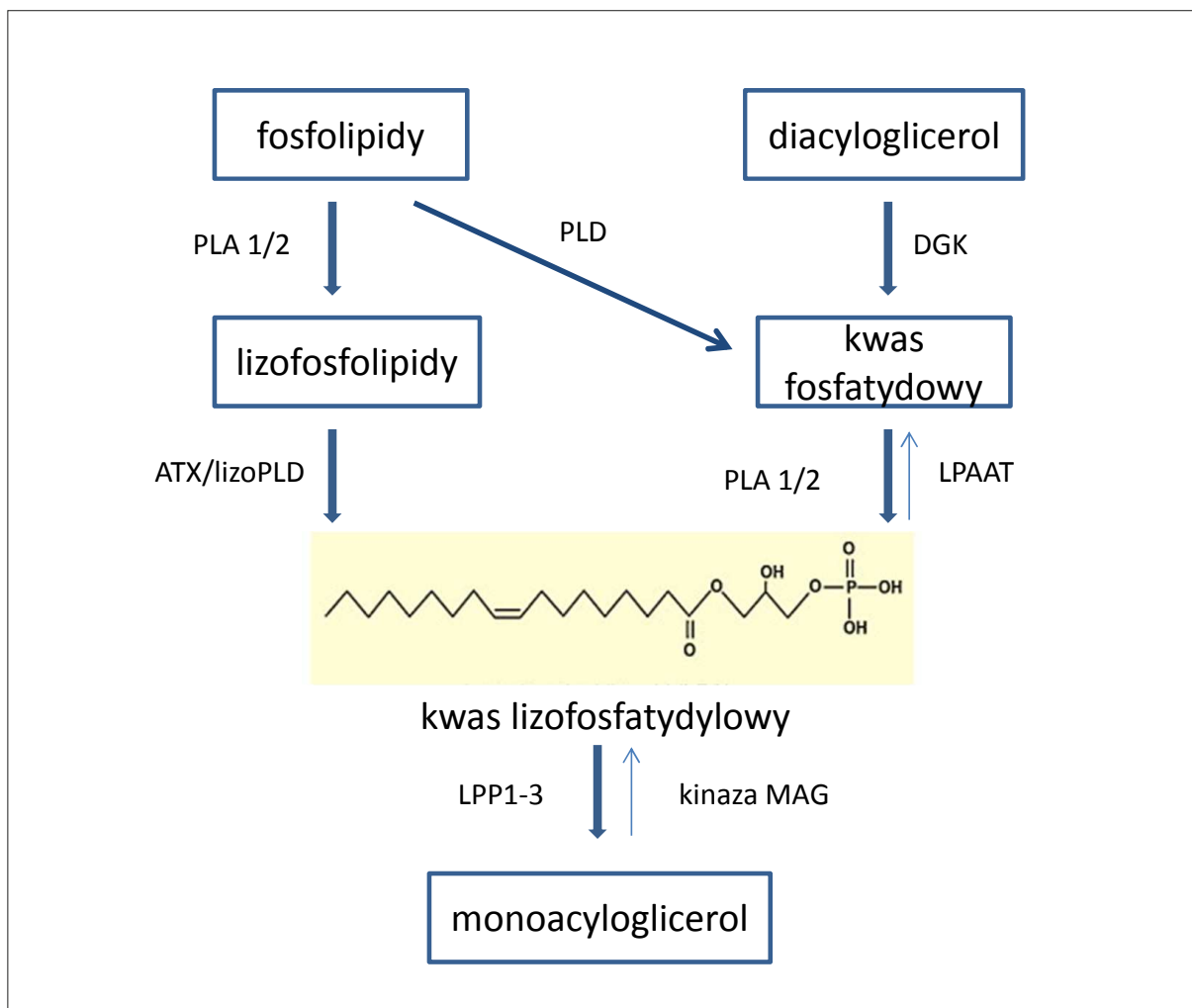
Ryc. 1. Metabolizm sfingolipidów

Niedawne doniesienia wskazują na ważną rolę S1P podczas mobilizacji komórek macierzystych ze szpiku kostnego do krwi obwodowej. W odpowiedzi na uraz, wysiłek czy stres komórki macierzyste wędrują do uszkodzonych narządów pod wpływem tego lipidowego chemoatraktanta [49,60].

Sfingolipidy wpływają na czynność nerek. Ostrej niewydolności nerek, chorobie Fabry'ego, nowotworom nerki, a także nefropatii cukrzycowej towarzyszy nadmierne gromadzenie się ceramidów i glikosfingolipidów w komórkach epitelialnych nerek [28,32]. Podobne zjawisko zaobserwowano także w otyłości. Czynniki, takie jak FFA, TNF- $\alpha$  czy glikokortykoidy, które indukują insulinooporność w tkankach obwodowych stymulują także syntezę sfingolipidów. Ceramid i jego pochodne antagonizują działanie insuliny, indukują stres oksydacyjny i powodują hamowanie wychwytu glukozy. Według zespołów Boiniego [7] i Makinena [52] może się to istotnie przyczyniać do rozwoju uszkodzeń kłębuszków nerkowych oraz ich włóknienia w otyłości wywołanej wysokotłuszczową dietą.

Ceramid jest zaangażowany w patogenezę ostrych uszkodzeń niedokrwienno-reperfuzyjnych (I/R) nerek, którym towarzyszy nasilony stres oksydacyjny. Uszkodzenia te, podobnie jak wiele czynników o działaniu nefrotoksycznym (np. miohemoglobinuria indukowana glicerolem, barwniki kontrastowe stosowane w radiologii) prowadzą do 2-3-krotnego zwiększenia stężenia ceramidu w homogenacie tkanek kory nerek [77]. Badania wskazują, że ceramid pośredniczy w pobudzeniu syntezy kolagenu w odpowiedzi na homocysteinę odgrywającą ważną rolę w stwardnieniu kłębuszkowym [4,77].

Rola sfingozyno-1-fosforanu w fizjologii i patofizjologii nerek jeszcze nie została do końca wyjaśniona. Wiadomo, że ekspresja receptora S1P (S1P1) w nerce pełni ważną rolę w utrzymaniu integralności śródbłonna i cyrkulacji limfocytów [3,36,]. Fingolimod (FTY720) – jeden z leków immunosupresyjnych stosowanych po przeszczepieniu nerki jest agonistą receptorów S1P [3,76]. Efekt ochronny



**Ryc. 2.** Metabolizm LPA; PLA 1/2 - fosfolipaza A1 i A2, PLD - fosfolipaza D, DGK - kinaza diacyloglicerolu, ATX/lizoPLD - autotoksyna/lizofosfolipaza D, LPAAT - acylotransferaza lizofosfatydowa, LPP1-3 - fosfataza fosforanów lipidów, kinaza MAG - kinaza monoacyloglicerolu

tingolimodu podczas uszkodzeń niedokrwiennie-reperfuzyjnych wynika ze zmniejszenia liczby limfocytów, makrofagów oraz hamowania infiltracji neutrofilów w niedotlenionej nerce [44,76,]. Prawdopodobnie szlak sygnałowy zapoczątkowany przez S1P w komórkach mezangium pośredniczy w procesach włóknienia w przewlekłej chorobie nerek [38].

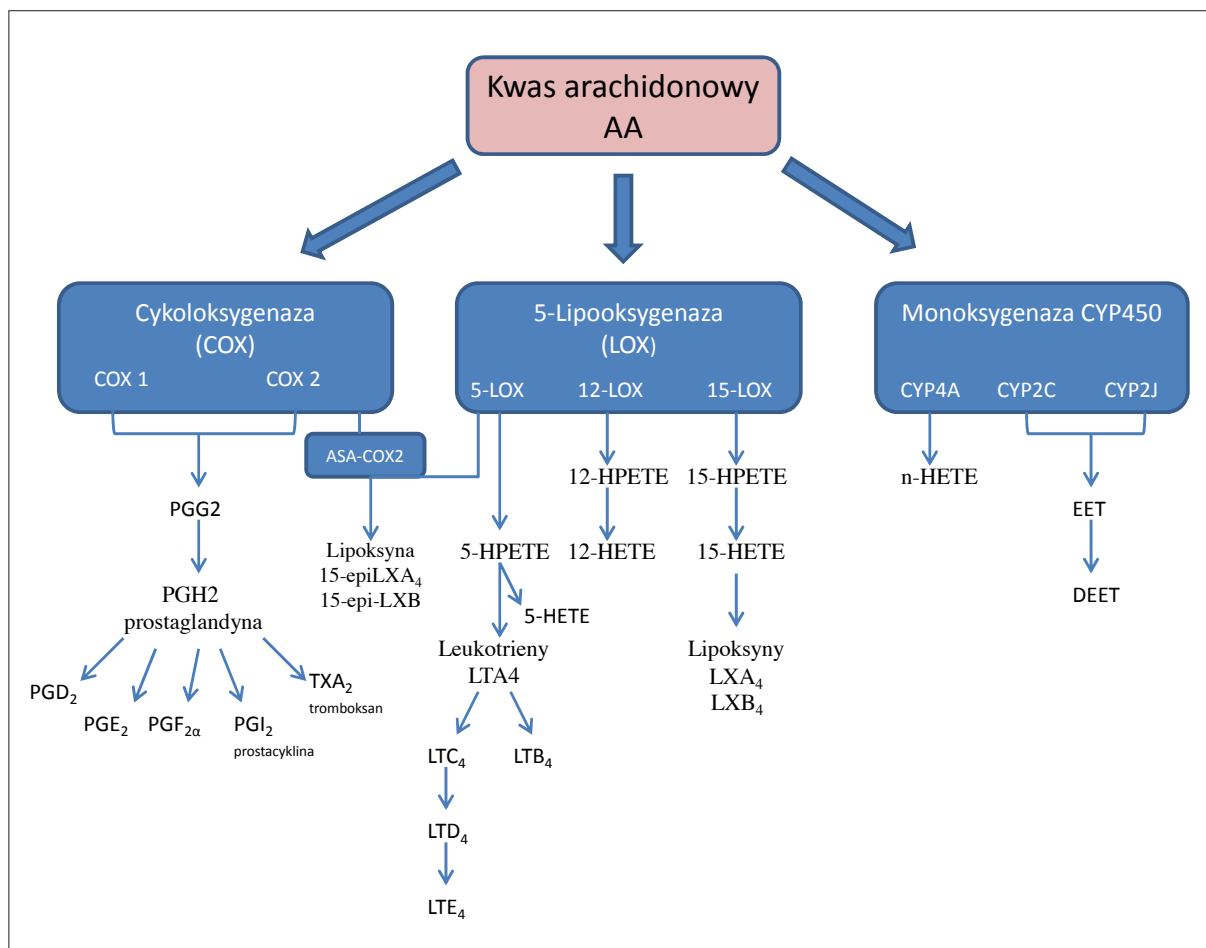
Komórki mezotelium wyściełające błonę otrzewnową reagują na wiele czynników, takich jak cytokiny, bakterie i ich toksyny, czy też płyn dializacyjny stosowany podczas terapii nerkozastępczej. Cytokiny, np. TNF- $\alpha$ , czynniki wzrostu, a także niektóre chemioterapeutyki (np. daunorubicyna, winkrystyna) wpływają na przenoszenie sygnałów w komórkach za pośrednictwem sfingolipidów. Bakteryjne endotoksyny również wpływają na szlak metaboliczny sfingolipidów [57].

Kwas lizofosfatydowy (LPA) jest ważnym fosfolipidem odgrywającym rolę w fizjologii i patofizjologii nerek. Powstaje z udziałem fosfolipazy A<sub>2</sub> z kwasu

fosfatydowego uwalnianego pod wpływem fosfolipazy D (PLD) z fosfatydylcholine, głównego fosfolipidu błon komórkowych (ryc. 2). Fosfolipaza D występuje w postaci dwóch izoform, z których PLD1 największą aktywność i stężenie wykazuje w nerkach i płucach, natomiast PLD2 występuje w gruczole krokowym, w macicy i śledzionie, w sercu, trzustce, nerkach i płucach [48,74].

LPA za pośrednictwem receptorów związanych z białkami G (GPCR) pobudza wzrost i migrację komórek. We krwi najbogatszym źródłem LPA są aktywowane płytki krwi [47]. Badania przeprowadzone na zwierzętach wskazują, że LPA może chronić nerkę przed powstawaniem uszkodzeń niedokrwiennie-reperfuzyjnych przez hamowanie apoptozy kaspazozależnej w komórkach kanalików oraz działanie zmniejszające aktywację układu dopełniacza [11,22].

Badania *in vitro* wskazują, że LPA działa na wiele komórek występujących w nerkach, m.in. komórki mezangium,



**Ryc. 3.** Metabolizm kwasu arachidonowego, PGD<sub>2</sub>- prostaglandyna D, PGE<sub>2</sub>- prostaglandyna E, PGF<sub>2α</sub> - prostaglandyna F, LTC<sub>4</sub> - leukotrien C<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> - leukotrien D<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub> - leukotrien B<sub>4</sub>, HPETE - kwasy hydroperoksyeikozatetranowe, HETE - kwasy hydroksyeikozatetranowe, EET - kwasy epoksyeikozatrienowe, DEET - kwasy dihydroksyeikozatrienowe

kanaliki nerkowe i fibroblasty [37]. Ponadto w nerkach stwierdza się względnie dużą ekspresję receptorów LPA (LPA1, LPA2 i LPA3) [64]. Aktywacja receptora LPA1 na aktywowanych płytkach stymuluje napływ makrofagów, czemu towarzyszy zwiększona ekspresja tkankowego czynnika wzrostu (TF) [37]. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stężenie LPA w osoczu ulega istotnemu zwiększeniu [22,37]. Prawdopodobnie działając za pośrednictwem receptorów LPA uczestniczy w procesie zwłóknienia nerek [64].

### EIKOZANOIDY

Lipidowe mediatory pochodzące z wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, takich jak kwas arachidonowy (AA), kwas eikozapentaenowy (EPA) i dokozaheksaenowy (DHA) są syntetyzowane w warunkach fizjologicznych, podczas aktywacji komórek, a także w warunkach stresu oksydacyjnego [73]. Metabolity kwasu arachidonowego (tj. prostaglandyny, prostacyklina, tromboksan A<sub>2</sub>, leukotrieny, lipoksyny oraz hepoksyliny) są wytwarzane przez większość komórek pod wpływem bodźców fizycznych, chemicznych i hormonalnych [68].

Kwas arachidonowy jest prekursorem eikozanoidów (ryc. 3). Jest uwalniany z fosfolipidów błon komórkowych w wyniku bezpośredniego działania fosfolipazy A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) lub pośrednio z udziałem fosfolipaz C i D [8,73].

Dotąd scharakteryzowano 20 izoform PLA<sub>2</sub>, które zostały podzielone na 4 grupy. Wśród nich główną rolę w procesie uwalniania kwasu arachidonowego z błon komórkowych pełni cytosolowa PLA<sub>2</sub> (cPLA<sub>2</sub>) [65]. Aktywność PLA<sub>2</sub> w nerkach jest indukowana przez różne bodźce, w tym stres oksydacyjny, kompleks atakujący błonę (MAC), hipoksję, a także czynniki mechaniczne. Wiadomo również, że cPLA<sub>2</sub> może wzmacniać działanie cytotoksyczne nadtlenu wodoru na nerkowe komórki epitelialne oraz mezangium. Zarówno cPLA<sub>2</sub> jak i produkty jej działania biorą udział w patogenezie nefropatii cukrzycowej, kłębuszkowego zapalenia nerek oraz niedokrwienno-reperfuzyjnego uszkodzenia nerek [27,29].

Pochodne kwasu arachidonowego syntetyzowane są na trzech głównych szlakach enzymatycznych (ryc. 3) zapoczątkowywanych przez cyklooksygenazy (COX), lipooksygenazy (LOX) i monooksygenazy cytochromu P450 (CYP450) (tab.1) [29].

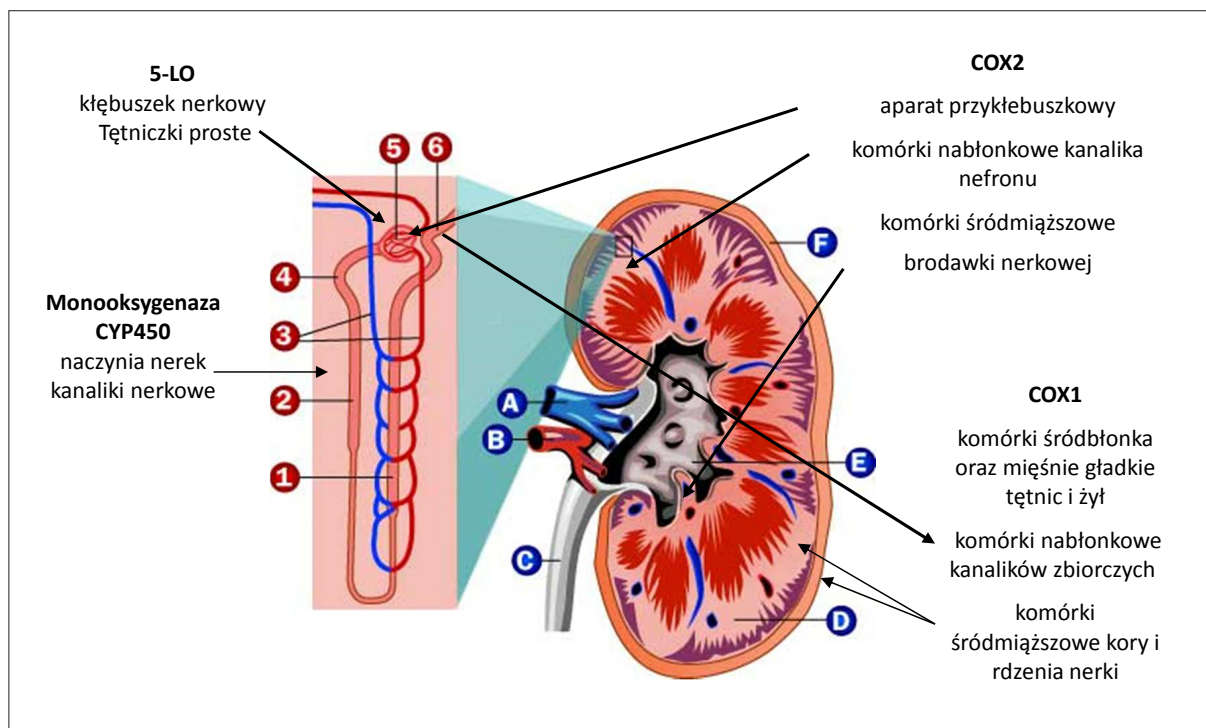
**Tabela.1.** Rola i występowanie enzymów i metabolitów kwasu arachidonowego w nerce

Enzym	Lokalizacja w nerkach	Główne produkty	Wybrane funkcje w organizmie	Główne funkcje w nerkach	Piśmiennictwo
COX 2 (indukowana)	komórki śródbłonna, komórki nabłonkowe kanalika nefronu, komórki śródmiąższowe brodawki nerkowej, kłębuszek nerkowy, płamka gęsta, ramię wstępujące pętli Henlego	PGE2	działanie proarytmiczne, modulacja funkcji mięśni gładkich, działanie różnych PG może być przeciwstawne	kurczliwość podocytów, utrzymanie GFR, utrzymanie homeostazy sodu i ciśnienia krwi wzrost wydalania sodu i chlorków, regulacja uwalniania reniny, pośredniczenie w sprzężeniu zwrotnym kanalikowo-kłębuszkowym	8,9,31,39,40,69
		PGI2	hamuje uwalnianie z płytek TXA2. Działanie cytoprotekcyjne, przeciwmiażdżycowe i rozkurczowe na mięśniówkę naczyń		
COX1 (konstitutywna)	komórki śródbłonna, mięśni gładkich naczyń nerkowych, komórki nabłonkowe kanalików zbiorczych, komórki śródmiąższowe kory i rdzenia	TXA2	aktywator płytek, wzrost agregacji płytek skurcz naczyń	rozszerzenie naczyń krwionośnych, natriureza, zwiększanie nerkowego przepływu krwi, stymulacja skurczu mezangium i proliferacji macierzy pozakomórkowej	9,33,34,39
15-LOX	komórki śródbłonna	15-HETE, LXA4, LXB4	przeciwzapalna, hamują m.in. chemotaksję oraz aktywację leukocytów antagonistyczne działanie do leukotrienów	redukcja przepływu krwi w nerce, redukcja GFR, zwężanie naczyń tętniczych (nadciśnienie) ważna rola w uszkodzeniach I/R	13,15,16,43,53,62
12-LOX	komórki śródbłonna	12-HETE	regulacja ciśnienia krwi, odpowiedź zapalna	redukcja przepływu krwi w nerce, redukcja GFR, zwężanie naczyń tętniczych (nadciśnienie), ważna rola w uszkodzeniach I/R, rola w zapaleniu kłębuszków nerkowych	13,15,16,43,53,61
5-LOX	komórki śródbłonna, w kłębuszkach i tętniczkach prostych nerek	LTA4, LTC4, LTD4, LTE4	prozapalna, rozszerzenie naczyń krwionośnych, hamowanie działania neutrofilii, zaangażowane również w regulację ciśnienia krwi	rola w zmniejszaniu przesączania kłębuszkowego i skurczu komórek mezangium	33,43,53,61
CYP P450	komórki naczyń, kanaliki nerkowe, ramię wstępujące pętli Henlego	20-HETE	regulacja napięcia ściany naczyniowej, odpowiedź zapalna	rola w rozwoju nadciśnienia tętniczego, w kanalikach - wzrost wydalania sodu, obkurczanie naczyń nerkowych, ważna rola w uszkodzeniach I/R	1,43,50
		11,12-EET, 14,15-EET	regulację napięcia ściany naczyniowej, uwalnianie wapnia z wewnątrzkomórkowych źródeł, zwiększenie proliferacji komórek, zmniejszenie aktywności COX, działanie przeciwzapalne, hamowanie agregacji płytek	regulacja przepływu krwi przez nerki, obkurczanie naczyń nerkowych, aktywacja receptorów aktywowanych proliferatorami peroksydomów typu gamma (PPAR-α), ważna rola w uszkodzeniach I/R	43,46,50,56,70

COX - cyklooksigenaza, LOX - lipooksigenaza, CYP450 - monooksigenaza cytochromu P450, PGE2 - prostaglandyna E, PGI2 - prostacyklina I, TXA2 - tromboksan A2, HETE - kwasy hydroksyeikozatetranowe, EET - kwasy epoksyekozatrienowe, LXA4, LXB4 - lipoksyny, LTA4, LTC4, LTD4, LTE4 - leukotrieny

Syntaza cyklicznego nadtlenu prostaglandynowego, nazywana także cyklooksigenazą (COX) zapoczątkowuje syntezę prostanoidów, do których zaliczamy: prostaglandyny (PG), prostacyklinę (PGI<sub>2</sub>) i tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>).

Spośród 12 znanych prostaglandyn największą aktywność wykazują PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> i PGF<sub>2</sub> [8]. Pozostałe powstają w czasie pierwotnych przemian kwasu arachidonowego (PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>), w procesie degradacji prostaglandyn lub też są



**Ryc. 4.** Lokalizacja enzymów szlaku metabolicznego kwasu arachidonowego w nerce; COX- cyklooksigenaza, LOX- lipoksygenaza, CYP450- monoooksygenaza cytochromu P450, 1 - ramię wstępujące pętli Henlego, 2 - ramię zstępujące pętli Henlego, 3 - naczynia włosowate okołokanalikowe, 4 - kanalik bliższy, 5 - kłębuszek nerkowy, 6 - kanalik dalszy, A - żyła nerkowa, B - tętnica nerkowa, C - moczowód, D - rdzeń nerki, E - miedniczka nerkowa, F - kora nerki

syntetyzowane chemicznie i nie występują w warunkach naturalnych (PGK<sub>2</sub>, PGL<sub>2</sub>) [8,29].

W tkankach występują dwa izoenzymy cyklooksygenaz: COX-1 i COX-2. COX-1 jest enzymem konstytutywnym obecnym w komórkach śródłonka, komórkach mięśni gładkich naczyń nerkowych, komórkach nabłonkowych kanalików zbiorczych, a także w komórkach śródmiąższowych kory i rdzenia nerki [8]. COX-2 u dorosłych osób występuje głównie w nerkach (w podocytach), przodomózgowiu oraz w rdzeniu kręgowym. Prostanoidy uczestniczą w rozwoju nerek [69] (ryc. 4). W nerce płodowej dużą aktywność COX-2 wykazują plamka gęsta, część gruba ramienia wstępującego pętli Henlego, podocyty i komórki śródłonka [40]. Z kolei u zwierząt obecność COX-2 stwierdzono w aparacie przykłębuszkowym, w komórkach nabłonkowych kanalka nefronu oraz w komórkach śródmiąższowych brodawki nerkowej [31]. Zwiększenie aktywności COX-2 jest obserwowane w przebiegu zapalenia, a także zmian zwyrodnieniowych i nowotworowych.

Prostaglandyna E<sub>2</sub> należy do prostanoidów, których stężenia w nerkach są największe. PGE<sub>2</sub> jest syntetyzowana przez komórki śródmiąższowe oraz PGI<sub>2</sub> powstająca w komórkach śródłonka naczyniowego i kłębuszkach. Wyniki badań doświadczalnych i klinicznych, podczas których stosowano różne inhibitory COX dowodzą, że hamowanie syntezy prostaglandyn powoduje zmniejszenie przepływu krwi przez nerki i filtracji kłębuszkowej. PGE<sub>2</sub> powoduje także zmniejszenie wchłaniania zwrotnego sodu, a razem

z PGI<sub>2</sub> pośredniczy w uwalnianiu reniny. Hormon antydiuretyczny (ADH) aktywując PLA<sub>2</sub> zwiększa wewnątrznerkową syntezę PGE<sub>2</sub> i PGF<sub>2</sub> [10,29].

W warunkach prawidłowych prostanoidy nie mają wielkiego wpływu na przepływ krwi przez nerkę (RBF) oraz przesączanie kłębuszkowe (GFR). Jednak w zastoinowej niewydolności serca, marskości z wodobrzuszem, czy w zespole nerczycowym czynność nerek staje się zależna od prostanoidów [29]. COX-pochodne prostanoidy pełnią główną rolę w homeostazie sodu i regulacji ciśnienia krwi w rdzeniu nerki. Swan i wsp. zaobserwowali, że zahamowanie aktywności COX-2 w rdzeniu nerkowym u szczurów powoduje cofnięcie objawów nadciśnienia wywołanego dietą wysoko sodową [72]. Aktywność COX-2 w części korowej jest natomiast związana z uwalnianiem reniny i wzrostem ciśnienia krwi [80]. W cukrzycy typu 1 indukowanej u zwierząt dochodzi do zwiększenia nerkowej syntezy PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> i tromboksanu (TXB<sub>2</sub>). W nerkach osób z cukrzycą także stwierdzono zwiększoną aktywność COX-2 [40,41].

Tromboksan powoduje zwiększenie nerkowego przepływu krwi, stymuluje skurcz komórek mezangium oraz proliferację macierzy pozakomórkowej. W komórkach nerek stwierdzono obecność syntazy tromboksanu oraz receptorów tromboksanowych. Głównym miejscem syntezy TXA<sub>2</sub> są komórki mezangium kłębuszków i podocyty. W warunkach fizjologicznych nerki wytwarzają niewielkie ilości TXA<sub>2</sub>. Zwiększenie aktywności COX-2 i stężenia TXA<sub>2</sub> oraz zmniejszenie stężenia PGI<sub>2</sub> może się przyczynić

do wystąpienia przewlekłej choroby nerek towarzyszącej zespołowi kardiometabolicznemu [33,34,78].

Lipoksygenazy są niehemowymi dioksygenazami wbudowującymi cząsteczkę tlenu w wielonienasycone kwasy tłuszczowe, takie jak kwas arachidonowy i linolowy [50]. Lipoksygenazy ssaków zostały podzielone na cztery rodziny: 5-lipoksygenazy (5-LOX), 8-lipoksygenazy (8-LOX), 12-lipoksygenazy (12-LOX) i 15-lipoksygenazy (15-LOX) [18]. Enzymy te początkowo przekształcają kwas arachidonowy do kwasów 5-,12-,15-hydroperoksyeykoozetatetranowych (5-,12-,15-HPETE), które następnie podczas reakcji katalizowanej przez peroksydazę glutationową ulegają redukcji do odpowiednich kwasów hydroksyeikoozetatetranowych (5-,12-,15-HETE). 5-HPETE może być także metabolizowany do leukotrienów (LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>), ważnych mediatorów reakcji zapalnych i alergicznych [18,30].

Kwasy HETE uczestniczą w różnych procesach patologicznych, takich jak zapalenie, astma, łuszczyca, miażdżycza czy choroby nowotworowe [6,71]. Pochodne lipoksygenazowe kwasu arachidonowego są również zaangażowane w regulację ciśnienia krwi. U pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym stwierdzono zwiększone wydalanie 12-HETE z moczem, a także zwiększoną zawartość 12-HETE w nieaktywowanych płytkach krwi [15,26]. Okresowi niedokrwienno-reperfuzyjnego podczas przeszczepienia nerek towarzyszą istotne zmiany stężenia 5-HETE, 12-HETE oraz 15-HETE [14,16].

Lipoksyny, są eikozanoidami syntetyzowanymi w wyniku współdziałania dwóch lipoksygenaz: 5-LOX oraz 15- lub 12-LOX. Wynikiem działania 15-LOX i 5-LOX jest lipoksyna B<sub>4</sub> (LXB<sub>4</sub>). Lipoksyna A<sub>4</sub> (LXA<sub>4</sub>) powstaje z kolei z leukotrienu A<sub>4</sub> zsyntetyzowanego w wyniku działania 5-LOX, przekształconego następnie przez 12-LOX [50]. Lipoksyny wykazują właściwości przeciwzapalne, w znacznej mierze wynikające z antagonizowania biologicznych skutków działania leukotrienów. Lipoksyny hamują między innymi chemotaksję oraz aktywację leukocytów zależną od LTB<sub>4</sub>. Zmiana klasy eikozanoidów z leukotrienów na lipoksyny ma podstawowe znaczenie dla zakończenia procesu zapalnego. Lipoksyny pobudzają syntezę tlenku azotu (NO) powodują rozszerzenie naczyń krwionośnych [9,18,62].

Aktywność 5-LOX oraz obecność białka aktywującego 5-LOX (FLAP) stwierdzono w kłębuszkach nerkowych i tętniczkach prostych. W kłębuszkach stwierdzono również obecność receptorów leukotrienowych. Leukotrien D<sub>4</sub> powoduje osłabienie skurczu komórek mezangium, zmniejszenie przesączania kłębuszkowego oraz zwiększenie ciśnienia wewnątrz kłębuszków, co może się przyczynić do białkomoczu [30,34,61]. Produkty metabolizmu kwasu arachidonowego na szlaku lipoksygenazowym w istotnym stopniu przyczyniają się do rozwoju nefropatii cukrzycowej [55,79].

Kwas arachidonowy może być również utleniony do hydroksy- i epoksy pochodnych z udziałem monoksygenazy cytochromu P450 (CYP450) [34,50]. Kwasy w-HETE i kwasy

epoksyeykoozetrienowe (EET) są zaangażowane w regulację napięcia ściany naczyniowej, wpływają na czynność układu sercowo-naczyniowego i nerek [35,50]. Działanie kwasów EET polega między innymi na uwalnianiu jonów wapniowych ze źródeł wewnątrzkomórkowych, zwiększeniu proliferacji komórek, a także zmniejszeniu aktywności cyklooksygenazy [70]. EET są eikozanoidami o działaniu przeciwzapalnym. Ponadto rozszerzają naczynia krwionośne oraz hamują agregację płytek [56,70].

Monooksygenaza CYP450 jest obecna w naczyniach i kanalikach nerkowych. 20-HETE i EET są ważnymi czynnikami hamującymi transport sodu w kanalikule bliższym, grubym odcinku ramienia wstępującego pętli Henlego oraz w kanalikule zbiorczym [50]. 20-HETE powoduje także skurcz naczyń krwionośnych w odpowiedzi na zwiększone ciśnienie w małych tętniczkach nerkowych [66].

Endokanabinoidy (EKB) są endogennymi pochodnymi wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Do najbardziej znanych zalicza się anandamid i 2-arachidonylglicerol. Po uwolnieniu z komórki endokanabinoidy oddziałują z różną siłą na swoiste receptory sprzężone z białkami G (CB1 i CB2). Receptory CB2 stwierdzono we wszystkich komórkach immunologicznych krwi obwodowej i komórkach hematopoetycznych.

Endokanabinoidy biorą udział w kontroli łaknienia, bilansu energetycznego, metabolizmu glukozy i lipidów. Są zaangażowane w takie procesy jak zapalenie, adhezja i migracja komórek, proliferacja oraz apoptoza [58,59]. Odgrywają także rolę w regulacji funkcji endokrynnych [2,58].

Układ endokanabinoidowy jest aktywowany podczas okresu niedokrwienno-reperfuzyjnego w czasie przeszczepiania nerek, a także w przebiegu nefropatii oraz w zapaleniu [54]. W nerkach szczurów stwierdzono obecność receptorów CB1 i CB2 [42]. Natomiast w ludzkich nerkach wykazano jedynie ekspresję receptora CB1 [45]. W badaniach eksperymentalnych stwierdzono zmniejszenie ekspresji receptorów CB1 w nefropatii cukrzycowej, co wskazuje na możliwość zastosowania agonistów receptora jako leczenia wspomagającego w hamowaniu rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy [81]. Anandamid i S1P regulują napięcie ścian w różnych typach naczyń krwionośnych. W badaniach *in vitro* wykazano, że podczas skurczu anandamid powoduje zwiększenie aktywności kinazy sfingozyny [51]. Zarówno S1P jak i kanabinoidy działają za pośrednictwem receptorów G. Galve-Roperh i wsp. stwierdzili natomiast, że aktywacja receptora CB1 powoduje kumulację ceramidów w różnych typach komórek [21].

Izoprostany powstają w wyniku nieenzymatycznej, wolnorodnikowej peroksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych związanych z błoną komórkową, głównie kwasu arachidonowego. Pewne ilości izoprostanów mogą być także syntetyzowane enzymatycznie z udziałem cyklooksygenaz [5,17]. Dominującymi ilościowo izoprostanami powstającymi w odpowiedzi na stres oksydacyjny są



8-iPF2 $\alpha$ -III [17]. W okresie reperfuzyjnym po przeszczepieniu nerki znacząco wzrasta ich stężenie [14]. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek nasilony stres oksydacyjny jest odpowiedzialny za apoptozę, zmniejszoną regenerację komórek nerkowych oraz procesy włóknienia w nerce [67,75].

## PODSUMOWANIE

Obecnie coraz trudniej znaleźć obszar biologii komórki, w którym lipidy nie odgrywają ważnej, jeśli nie najważ-

niejszej roli jako cząsteczki sygnalizacyjne i regulacyjne. Pochodne lipidów uczestniczą między innymi w regulacji proliferacji i różnicowania komórek, a także w procesach ich starzenia się i śmierci. Pełnią istotną rolę w etiopatogenezie wielu chorób. Sfingolipidy oraz pochodne kwasu arachidonowego uczestniczą w rozwoju przewlekłej choroby nerek. Mogą być także potencjalnymi wskaźnikami uszkodzenia nerek lub czynności przeszczepionej nerki. Ostatnie doniesienia wskazują, że bioaktywne lipidy odgrywają główną rolę w procesie regeneracji uszkodzonej lub przeszczepionej nerki.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Alonso-Galicia M., Maier K.G., Greene A.S., Cowley A.W.Jr., Roman R.J.: Role of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid in the renal and vasoconstrictor actions of angiotensin II. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2002; 283: R60-R68
- [2] Astarita G., Piomelli D.: Lipidomic analysis of endocannabinoid metabolism in biological samples. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 2009; 877: 2755-2767
- [3] Awad A.S., Ye H., Huang L., Li L., Foss F.W.Jr., Macdonald T.L., Lynch K.R., Okusa M.D.: Selective sphingosine 1-phosphate 1 receptor activation reduces ischemia-reperfusion injury in mouse kidney. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2006; 290: F1516-F1524
- [4] Basnakian A.G., Ueda N., Hong X., Galitovsky V.E., Yin X., Shah S.V.: Ceramide synthase is essential for endonuclease-mediated death of renal tubular epithelial cells induced by hypoxia-reoxygenation. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2005; 288: F308-F314
- [5] Basu S.: F2-isoprostanes in human health and diseases: from molecular mechanisms to clinical implications. *Antioxid. Redox Signal.*, 2008; 10: 1405-1434
- [6] Bieberich E.: It's a lipid's world: bioactive lipid metabolism and signaling in neural stem cell differentiation. *Neurochem. Res.*, 2012; 37: 1208-1229
- [7] Boini K.M., Zhang C., Xia M., Poklis J.L., Li P.L.: Role of sphingolipid mediator ceramide in obesity and renal injury in mice fed a high-fat diet. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2010; 334: 839-846
- [8] Burdan F., Chałas A., Szumiło J.: Cyklooksygenaza i prostanoidy – znaczenie biologiczne. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 129-141
- [9] Câmara N.O., Martins J.O., Landgraf R.G., Jancar S.: Emerging roles for eicosanoids in renal diseases. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2009; 18: 21-27
- [10] Cheng H.F., Harris R.C.: Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Curr. Pharm. Des.*, 2005; 11: 1795-1804
- [11] de Vries B., Matthijsen R.A., van Bijnen A.A., Wolfs T.G., Buurman W.A.: Lysophosphatidic acid prevents renal ischemia-reperfusion injury by inhibition of apoptosis and complement activation. *Am. J. Pathol.*, 2003; 163: 47-56
- [12] Dirican M., Sarandol E., Serdar Z., Ocak N., Dilek K.: Oxidative status and prevalent cardiovascular disease in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. *Clin. Nephrol.*, 2007; 68: 144-150
- [13] Dobrian A.D., Lieb D.C., Cole B.K., Taylor-Fishwick D.A., Chakrabarti S.K., Nadler J.L.: Functional and pathological roles of the 12- and 15-lipoxygenases. *Prog. Lipid Res.*, 2011; 50: 115-131
- [14] Dołęgowska B., Błogowski W., Domański L.: Association between the perioperative antioxidative ability of platelets and early post-transplant function of kidney allografts: a pilot study. *PLoS One*, 2012; 7: e29779
- [15] Dołęgowska B., Błogowski W., Kedzierska K., Safranow K., Jakubowska K., Olszewska M., Rać M., Chlubek D., Ciechanowski K.: Platelets arachidonic acid metabolism in patients with essential hypertension. *Platelets*, 2009; 20: 242-249
- [16] Dołęgowska B., Błogowski W., Safranow K., Domanski L., Jakubowska K., Olszewska M.: Lipoxygenase-derived hydroxyeicosatetraenoic acids - novel perioperative markers of early post-transplant allograft function? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2010; 25: 4061-4067
- [17] Dołęgowska B., Chlubek D.: Izoprostany - nowe możliwości oceny nasilenia stresu oksydacyjnego. *Przegl. Lek.*, 2005; 61: 1410-1414
- [18] Dołęgowska B., Chlubek D.: Nadrodzina lipoksygenaz - struktura i funkcje w metabolizmie. *Postępy Biochem.*, 2002; 48: 275-286
- [19] Ece A., Gürkan F., Kervancioglu M., Kocamaz H., Günes A., Atamer Y., Selek S.: Oxidative stress, inflammation and early cardiovascular damage in children with chronic renal failure. *Pediatr. Nephrol.*, 2006; 21: 545-552
- [20] Freedman J.E.: Oxidative stress and platelets. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2008; 28: s11-s16
- [21] Galve-Roperh I., Sánchez C., Cortés M.L., Gómez del Pulgar T., Izquierdo M., Guzmán M.: Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat. Med.*, 2000; 6: 313-319
- [22] Gao J., Zhang D., Yang X., Zhang Y., Li P., Su X.: Lysophosphatidic acid and lovastatin might protect kidney in renal I/R injury by down-regulating MCP-1 in rat. *Ren. Fail.*, 2011; 33: 805-810
- [23] Gault C.R., Obeid L.M., Hannun Y.A.: An overview of sphingolipid metabolism: from synthesis to breakdown. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2010; 688: 1-23
- [24] Gawaz M., Langer H., May A.E.: Platelets in inflammation and atherogenesis. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 3378-3384
- [25] González R.M., Puchades M.J., García R.R., Saez G., Tormos M.C., Miquel A.: Effect of oxidative stress in patients with chronic renal failure. *Nefrologia*, 2006; 26: 218-225
- [26] González-Núñez D., Claria J., Rivera F., Poch E.: Increased levels of 12(S)-HETE in patients with essential hypertension. *Hypertension*, 2001; 37: 334-338
- [27] Goto S., Nakamura H., Morooka H., Terao Y., Shibata O., Sumikawa K.: Role of reactive oxygen in phospholipase A2 activation by ischemia/reperfusion of the rat kidney. *J. Anesth.*, 1999; 13: 90-93
- [28] Hannun Y.A., Obeid L.M.: Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2008; 9: 139-150
- [29] Hao C.M., Breyer M.D.: Physiologic and pathophysiologic roles of lipid mediators in the kidney. *Kidney Int.*, 2007; 71: 1105-1115
- [30] Hao C.M., Breyer M.D.: Roles of lipid mediators in kidney injury. *Semin. Nephrol.*, 2007; 27: 338-351

- [31] Harris R.C., McKanna J.A., Akai Y., Jacobson H.R., Dubois R.N., Breyer M.D.: Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J. Clin. Invest.*, 1994; 94: 2504-2510
- [32] Hernández-Corbacho M.J., Jenkins R.W., Clarke C.J., Hannun Y.A., Obeid L.M., Snider A.J., Siskind L.J.: Accumulation of long-chain glycosphingolipids during aging is prevented by caloric restriction. *PLoS One*, 2011; 6: e20411
- [33] Imig J.D.: Eicosanoids and renal damage in cardiometabolic syndrome. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2008; 4: 165-174
- [34] Imig J.D.: Eicosanoids and renal vascular function in diseases. *Clin. Sci.*, 2006; 111: 21-34
- [35] Imig J.D.: Epoxide hydrolase and epoxygenase metabolites as therapeutic targets for renal diseases. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2005; 289: F496-F503
- [36] Jo S.K., Bajwa A., Awad A.S., Lynch K.R., Okusa M.D.: Sphingosine-1-phosphate receptors: biology and therapeutic potential in kidney disease. *Kidney Int.*, 2008; 73: 1220-1230
- [37] Kamanna V.S., Bassa B.V., Ganji S.H., Roh D.D.: Bioactive lysophospholipids and mesangial cell intracellular signaling pathways: role in the pathobiology of kidney disease. *Histol. Histopathol.*, 2005; 20: 603-613
- [38] Katsuma S., Hada Y., Ueda T., Shiojima S., Hirasawa A., Tanoue A., Takagaki K., Ohgi T., Yano J., Tsujimoto G.: Signalling mechanisms in sphingosine 1-phosphate-promoted mesangial cell proliferation. *Genes Cells*, 2002; 7: 1217-1230
- [39] Khan K.N., Paulson S.K., Verburg K.M., Lefkowitz J.B., Maziasz T.J.: Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibition in the kidney. *Kidney Int.*, 2002; 61: 1210-1219
- [40] Khan K.N., Stanfield K.M., Harris R.K., Baron D.A.: Expression of cyclooxygenase-2 in the macula densa of human kidney in hypertension, congestive heart failure, and diabetic nephropathy. *Ren. Fail.*, 2001; 23: 321-330
- [41] Komers R., Lindsley J.N., Oyama T.T., Schutzer W.E., Reed J.F., Mader S.L., Anderson S.: Immunohistochemical and functional correlations of renal cyclooxygenase-2 in experimental diabetes. *J. Clin. Invest.*, 2001; 107: 889-898
- [42] Koura Y., Ichihara A., Tada Y., Kaneshiro Y., Okada H., Temm C.J., Hayashi M., Saruta T.: Anandamide decreases glomerular filtration rate through predominant vasodilation of efferent arterioles in rat kidneys. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004; 15: 1488-1494
- [43] Kremmyda L.S., Tvrzicka E., Stankova B., Zak A.: Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, health and disease: a review. part 2: fatty acid physiological roles and applications in human health and disease. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*, 2011; 155: 195-218
- [44] Lai L.W., Yong K.C., Igarashi S., Lien Y.H.: A sphingosine-1-phosphate type 1 receptor agonist inhibits the early T-cell transient following renal ischemia-reperfusion injury. *Kidney Int.*, 2007; 71: 1223-1231
- [45] Larrinaga G., Varona A., Pérez I., Sanz B., Ugalde A., Cándenas M.L., Pinto F.M., Gil J., López J.I.: Expression of cannabinoid receptors in human kidney. *Histol. Histopathol.*, 2010; 25: 1133-1138
- [46] Lee J.P., Yang S.H., Lee H.Y., Kim B., Cho J.Y., Paik J.H., Oh Y.J., Kim D.K., Lim C.S., Kim Y.S.: Soluble epoxide hydrolase activity determines the severity of ischemia-reperfusion injury in kidney. *PLoS One*, 2012; 7: e37075
- [47] Lin M.E., Herr D.R., Chun J.: Lysophosphatidic acid (LPA) receptors: signaling properties and disease relevance. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2010; 91: 130-138
- [48] Liscovitch M., Czarny M., Fiucci G., Tang X.: Phospholipase D: molecular and cell biology of a novel gene family. *Biochem. J.*, 2000; 345: 401-415
- [49] Liu J., Hsu A., Lee J.F., Cramer D.E., Lee M.J.: To stay or to leave: stem cells and progenitor cells navigating the S1P gradient. *World J. Biol. Chem.*, 2011; 2: 1-13
- [50] Luo P., Wang M.H.: Eicosanoids,  $\beta$ -cell function, and diabetes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2011; 95: 1-10
- [51] Mair K.M., Robinson E., Kane K.A., Pyne S., Brett R.R., Pyne N.J., Kennedy S.: Interaction between anandamide and sphingosine-1-phosphate in mediating vasorelaxation in rat coronary artery. *Br. J. Pharmacol.*, 2010; 161: 176-192
- [52] Mäkinen V.P., Tynkkynen T., Soininen P., Forsblom C., Peltola T., Kangas A.J., Groop P.H., Ala-Korpela M.: Sphingomyelin is associated with kidney disease in type 1 diabetes (The FinnDiane Study). *Metabolomics*, 2012; 8: 369-375
- [53] Matsuyama M., Nakatani T., Hase T., Kawahito Y., Sano H., Kawamura M., Yoshimura R.: The expression of cyclooxygenases and lipoxigenases in renal ischemia-reperfusion injury. *Transplant. Proc.*, 2004; 36: 1939-1942
- [54] Mukhopadhyay P., Rajesh M., Pan H., Patel V., Mukhopadhyay B., Bátkai S., Gao B., Haskó G., Pacher P.: Cannabinoid-2 receptor limits inflammation, oxidative/nitrosative stress, and cell death in nephropathy. *Free Radic. Biol. Med.*, 2010; 48: 457-467
- [55] Natarajan R., Nadler J.L.: Lipid inflammatory mediators in diabetic vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004; 24: 1542-1548
- [56] Nithipatikom K., Moore J.M., Isbell M.A., Falck J.R., Gross G.J.: Epoxyeicosatrienoic acids in cardioprotection: ischemic versus reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2006; 291: H537-H542
- [57] Nowak D.M., Ansell I., Hjelle J.T., Ross J.A., Miller-Hjelle M.A., Dobbie J.D., Dombink-Kurtzman M.A.: Sphingosine and sphinganine levels in human mesothelial cells *in vitro* as a potential index of signal transduction pathways impacted by microbes and osmolality. *Adv. Perit. Dial.*, 1998; 14: 158-163
- [58] Otto-Buczkowska E.: Układ endokannabinoidowy i kontrola homeostazy glukozy. *Prz. Med. Uniw. Rzesz. Inst. Leków*, 2011; 9: 359-364
- [59] Pacher P., Mechoulam R.: Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system? *Prog. Lipid. Res.*, 2011; 50: 193-211
- [60] Ratajczak M.Z., Lee H., Wysoczynski M., Wan W., Marlicz W., Laughlin M.J., Kucia M., Janowska-Wieczorek A., Ratajczak J.: Novel insight into stem cell mobilization-plasma sphingosine-1-phosphate is a major chemoattractant that directs the egress of hematopoietic stem progenitor cells from the bone marrow and its level in peripheral blood increases during mobilization due to activation of complement cascade/membrane attack complex. *Leukemia*, 2010; 24: 976-985
- [61] Reinhold S.W., Vitzthum H., Filbeck T., Wolf K., Lattas C., Riegger G.A., Kurtz A., Krämer B.K.: Gene expression of 5-, 12-, and 15-lipoxygenases and leukotriene receptors along the rat nephron. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2006; 290: F864-F872
- [62] Romano M.: Lipoxin and aspirin-triggered lipoxins. *Scientific World Journal*, 2010; 10: 1048-1064
- [63] Rutkowski B.: Przewlekła choroba nerek (p.ch.n.) – wyzwanie XXI wieku. *Przew. Lek.*, 2007; 2: 80-88
- [64] Sasagawa T., Suzuki K., Shiota T., Kondo T., Okita M.: The significance of plasma lysophospholipids in patients with renal failure on hemodialysis. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 1998; 44: 809-818
- [65] Shimizu T., Ohto T., Kita Y.: Cytosolic phospholipase A2: biochemical properties and physiological roles. *IUBMB Life*, 2006; 58: 328-333
- [66] Singh H., Schwartzman M.L.: Renal vascular cytochrome P450-derived eicosanoids in androgen-induced hypertension. *Pharmacol. Rep.*, 2008; 60: 29-37

- [67] Small D.M., Coombes J.S., Bennett N., Johnson D.W., Gobe G.C.: Oxidative stress, anti-oxidant therapies and chronic kidney disease. *Nephrology*, 2012; 17: 311-321
- [68] Smyth E.M., Burke A., FitzGerald G.A.: Autakoidy - pochodne lipidów: eikozanoidy i czynnik aktywujący płytki. W: *Farmakologia Goodmana and Gilmana*, L.L. Brunton, J.S. Lazo, K.L. Parker, redakcja naukowa wydania polskiego W. Buczko, T.F. Krzemiński, S.J. Czuczwar, T. 1, Lublin; Wydawnictwo Czelej, 2007; 695-713
- [69] Solhaug M.J., Bolger P.M., Jose P.A.: The developing kidney and environmental toxins. *Pediatrics*, 2004; 113 (Suppl. 4): 1084-1091
- [70] Spector A.A., Fang X., Snyder G.D., Weintraub N.L.: Epoxyeicosatrienoic acids (EETs): metabolism and biochemical function. *Prog. Lipid Res.*, 2004; 43: 55-90
- [71] Stables M.J., Gilroy D.W.: Old and new generation lipid mediators in acute inflammation and resolution. *Prog. Lipid Res.*, 2011; 50: 35-51
- [72] Swan C.E., Breyer R.M.: Prostaglandin E2 modulation of blood pressure homeostasis: studies in rodent models. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2011; 96: 10-13
- [73] Szefel J., Piotrowska M., Kruszewski W.J., Jankun J., Łysiak-Szydłowska W., Skrzypczak-Jankun E.: Eicosanoids in prevention and management of diseases. *Curr. Mol. Med.*, 2011; 11: 13-25
- [74] Szumiło M., Rahden-Staroń I.: Fosfolipaza D w komórkach ssaków – budowa, właściwości, rola fizjologiczna i patologiczna. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 421-430
- [75] Tokarz A., Jelińska M., Ozga A.: Izoprostany - nowe biomarkery lipidowej peroksydacji *in vivo*. *Biul. Wydz. Farm. AMW*, 2004; 2: 10-17
- [76] Troncoso P., Ortiz M., Martinez L., Kahan B.D.: FTY 720 prevents ischemic reperfusion damage in rat kidneys. *Transplant. Proc.*, 2001; 33: 857-859
- [77] Ueda N., Camargo S.M., Hong X., Basnakian A.G., Walker P.D., Shah S.V.: Role of ceramide synthase in oxidant injury to renal tubular epithelial cells. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001; 12: 2384-2391
- [78] Xu S., Jiang B., Maitland K.A., Bayat H., Gu J., Nadler J.L., Corda S., Lavielle G., Verbeuren T.J., Zuccollo A., Cohen R.A.: The thromboxane receptor antagonist S18886 attenuates renal oxidant stress and proteinuria in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Diabetes*, 2006; 55: 110-119
- [79] Xu Z.G., Li S.L., Lanting L., Kim Y.S., Shanmugam N., Reddy M.A., Natarajan R.: Relationship between 12/15-lipoxygenase and COX-2 in mesangial cells: potential role in diabetic nephropathy. *Kidney Int.*, 2006; 69: 512-519
- [80] Ye W., Zhang H., Hillas E., Kohan D.E., Miller R.L., Nelson R.D., Honegger M., Yang T.: Expression and function of COX isoforms in renal medulla: evidence for regulation of salt sensitivity and blood pressure. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2006; 290: F542-F549
- [81] Zhang F., Hong S., Stone V., Smith P.J.: Expression of cannabinoid CB1 receptors in models of diabetic neuropathy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007; 323: 508-515

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.