

Received: 2013.12.13
Accepted: 2014.07.22
Published: 2014.11.07

Perspektywy farmakoterapii chorób przebiegających z udziałem zaawansowanych produktów utleniania białek

Perspectives on the pharmacotherapy of diseases extending
with advanced oxidation protein products participation

Agnieszka Piwowar

Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny im.
Piaśtów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Ze względu na stale wzrastającą liczbę doniesień o udziale zaawansowanych produktów utleniania białek (AOPPs) w patogenezie wielu chorób oraz patomechanizmie ich zaburzeń biochemicznych i powikłań klinicznych, obiektem intensywnych badań stała się możliwość leczenia tych chorób przez obniżanie stężenia AOPPs lub zapobieganie czy hamowanie ich powstawania. Pierwszym ze związków o wykazanej skuteczności w zapobieganiu powstawania AOPPs była N-acetylocysteina. W związku z tym, iż nasilone powstawanie AOPPs jest ściśle związane z intensywnością stresu oksydacyjnego (OS) oceniano więc także możliwość zastosowania związków i/lub leków o znanych właściwościach antyoksydacyjnych, również tych pochodzenia naturalnego, często samodzielnie zażywanych przez pacjentów. Następnym krokiem była ocena możliwości wykorzystania plejotropowego działania leków stosowanych rutynowo w chorobach cywilizacyjnych, zwłaszcza w nadciśnieniu i cukrzycy, często powikłanych niewydolnością nerek. W oparciu o poznany mechanizm niekorzystnego działania AOPPs na komórki (indukowanie szlaków przekazywania wewnątrzkomórkowego nasilających wtórnie OS), w wyniku ich wiązania się z receptorem RAGE [podobnie jak wiązanie zaawansowanych produktów glikacji białek (AGEs)], wskazano na możliwości nowych strategii terapeutycznych przez blokowanie oddziaływań RAGE-AOPPs lub wykorzystanie jego rozpuszczalnej postaci. Omówione wyniki badań wskazują na możliwość wprowadzenia w niedalekiej przyszłości innowacyjnych strategii terapeutycznych, skierowanych właśnie na AOPPs, pozwalających na ograniczenie ich powstawania i gromadzenia w tkankach i narządach, a zwłaszcza w nerkach. Pozwoli to na przerwanie mechanizmu błędnego koła interakcji OS i modyfikowanych oksydacyjnie makrocząstek oraz osłabienie zaburzeń biochemiczno-klinicznych w chorobach przebiegających z udziałem AOPPs.

Słowa kluczowe:

zaawansowane produkty utleniania białek • stres oksydacyjny • plejotropowe działanie leków • naturalne antyoksydanty • receptor RAGE

Summary

In the view of constantly increasing number of reports about participation of advanced oxidation protein products (AOPPs) in pathogenesis of many diseases as well as in the pathomechanism of their biochemical disturbances and clinical complications, the possibility of treatment of these diseases by reducing of AOPPs concentration and prevention or inhibition of their formation poses the object of intensive investigations. The first investigated agents,

	<p>with proven efficacy in prevention of AOPPs formation, was N-acetylcysteine. In relationship with the fact, that the intensified formation of AOPPs is closely connected with intensity of oxidative stress (OS), so the possibility of use of agents and/or drugs with well-known antioxidative proprieties, also natural origin, was examined. It is very important in aspects of its self-treatment by patients. The next step was the estimation of possibility of utilization of pleiotropic properties of drugs routinely applied in the treatment of civilization diseases, especially hypertension and diabetes, often with kidneys insufficiency. On the basis of known mechanism of the unfavorable acting of AOPPs (induction of intracellular signal transduction, and secondary intensification of OS), on the way of its connection with the RAGE receptor [similarly as advanced glycation end products (AGEs)], indicated on the possibility of new therapeutic strategies, through the blocking of RAGE-AGEs interactions or using the soluble form of this receptor. Discussed in this paper results of investigations shows the possibility to introduction in the near future, the innovative therapeutic strategies, directed just on the AOPPs, permitting on the limitation of their formation and accumulation in tissues and organs, especially in kidneys. This will permit for the break of mechanism of vicious circle of interaction OS and oxidatively modified macromolecules and attenuating of biochemical and clinical disturbances in the diseases connected with AOPPs participating.</p>
<p>Key words:</p>	<p>advanced oxidation protein products • oxidative stress • pleiotropic effects of drugs • natural antioxidants • receptor RAGE</p>
<p>Full-text PDF:</p>	<p>http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1127949</p>
<p>Word count:</p>	<p>5863</p>
<p>Tables:</p>	<p>–</p>
<p>Figures:</p>	<p>–</p>
<p>References:</p>	<p>70</p>

Adres autorki: dr hab. Agnieszka Piwowar, Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław; e-mail: agnieszka.piwowar@umed.wroc.pl

WSTĘP

Stres oksydacyjny o różnej etiologii jest głównym czynnikiem indukującym oksydacyjne modyfikacje makrocząstek w organizmie, co doprowadza do zmiany ich struktury i funkcji. Obiektem dużego zainteresowania i licznych badań, od czasu ich wykrycia i zidentyfikowania u chorych hemodializowanych z mocznicą przez zespół Witko-Sarsat i wsp. w 1996 r. [64], są zaawansowane produkty utleniania białek (advanced oxidation protein products - AOPPs). AOPPs uznano za użyteczne markery nasilenia OS i stopnia oksydacyjnego uszkodzenia białek, a także za wskaźniki pobudzenia monocytów/makrofagów i neutrofilów oraz wykładniki nasilenia procesu zapalnego [65,67]. Dane literaturowe potwierdzają, że zmiany stężenia AOPPs wiążą się z różnymi stanami patologicznymi i to nie tylko takimi, u podłoża których bezpośrednio leży OS, np. cukrzyca, choroby nerek, miażdżyca czy choroba niedokrwienna serca [29,31,61,64], ale również takimi, w których rola OS nie jest jeszcze dobrze udokumentowana, np. w chorobach reumatycznych, neurodegeneracyjnych, genetycznych czy patologii ciąży [5,14,37,46]. Możliwości diagnostycznego i prognostycznego wykorzystania pomiaru stężenia AOPPs w różnych chorobach i różnych materiałach biologicznych opisano w odrębnych opra-

cowaniach [51,52]. Mechanizm powstawania, struktura i właściwości tych związków już również przedstawiano, więc zagadnienia te nie będą omawiane [50]. W bazie PubMed liczba wyświetleń pojawiających się pod hasłem „Advanced Oxidation Protein Products” sięga już blisko dziewięciuset pozycji, głównie dotyczących różnych stanów patologicznych. Wzrasta także liczba danych o możliwościach farmakoterapii chorób przebiegających z udziałem AOPPs, zarówno w kierunku obniżania ich stężenia, zapobieganiu powstawania, przeciwdziałaniu czy niwelowaniu negatywnych skutków wywoływanych zwiększonym ich stężeniem. Zagadnienia te stały się obiektem intensywnych badań, zarówno u zwierząt jak i u ludzi, zwłaszcza w ostatnich dwóch latach. Istnieją doniesienia o możliwości zastosowania w tym celu związków należących do różnych grup leków, charakteryzujących się plejotropowym działaniem, w tym również właściwościami antyoksydacyjnymi, ważnymi w tłumieniu negatywnych skutków OS [11,30,35]. Celem opracowania jest przeanalizowanie i ocena wyników prac naukowych dotyczących możliwości, perspektyw i strategii farmakoterapii chorób przebiegających z udziałem zaawansowanych produktów utleniania białek. Przedstawiono badania dotyczące leków stosowanych rutynowo w terapii różnych chorób, ponadto witamin i naturalnych suplementów diety oraz

antyoksydantów roślinnych, a także związków o innowacyjnych mechanizmach działania.

N-ACETYLCYSTEINA

Jednym z pierwszych związków badanych w aspekcie możliwości farmakoterapii chorób przebiegających z udziałem AOPPs w ich patogenezie, była stosowana powszechnie w medycynie N-acetylocysteina (NAC), znana głównie z właściwości mukolitycznych, ale również przeciwzapalnych [hamowanie pobudzenia czynników transkrypcyjnych: AP-1 (activating protein-1) i NF-κB (nuclear factor kappa B)] i antyoksydacyjnych (usuwanie nadtlenu wodoru i anionorodnika ponadtlenkowego) oraz wzmacniających działanie układu odpornościowego i nerwowego. NAC stosowana jest także jako „odtrutka” w zatruciach paracetamolem - będąc prekursorem glutationu (GSH) zwiększa w wątrobie jego syntezę obniżoną w wyniku toczącego się procesu zapalnego i towarzyszącego mu OS [16,35,66]. Pierwsze badania prowadzone przez Witko-Sarsat i wsp. dotyczyły możliwości zastosowania NAC w zapobieganiu uszkodzeniom nerek u pacjentów hemodializowanych przez jednoczesną redukcję OS i AOPPs, zwiększonych u tych chorych w wyniku nadmiernej odpowiedzi tlenowej (wybuch oddechowy) neutrofilów i monocytów pobudzonych przez zastosowaną procedurę dializacyjną. Oceniano zdolność NAC (w różnych stężeniach - od 0,001 do 1,0 mg/ml) do hamowania aktywacji komórek wyizolowanych z krwi osób zdrowych oraz pacjentów hemodializowanych. Mierzono aktywność mieloperoksydazy (MPO) i oksydazy NADPH. Komórki inkubowano ze zmodyfikowaną oksydacyjnie albuminą ludzką, zarówno działaniem kwasu podchloraowego w warunkach *in vitro* (human serum albumin-advanced oxidation protein products - HSA-AOPPs) i *in vivo* - AOPPs wyizolowane z krwi osób hemodializowanych. Największą efektywnością w stosunku do obydwu typów komórek (mierzoną spadkiem aktywności obydwu enzymów) wykazywała NAC w stężeniu 1,0 mg/ml - większą w stosunku do neutrofilów niż monocytów. W stężeniu niższym niż 0,1 mg/ml NAC hamowała aktywność tych enzymów w monocytach, ale już nie w neutrofilach, natomiast stężenie poniżej 0,01 mg/ml paradoksalnie powodowało wzrost odpowiedzi tlenowej w obu typach komórek. W porównaniu z innymi antyoksydantami (glutation, ditiotreitol) NAC w największym stopniu hamowała aktywność MPO w neutrofilach stymulowanych w warunkach *in vitro* HSA-AOPPs. Ponadto autorzy wykazali różną skuteczność NAC w hamowaniu aktywacji metabolizmu tlenowego komórek w zależności od mechanizmów oraz czynników je pobudzających - hamowanie po pobudzeniu przez AOPPs i octan mirystynianu forbolu (aktywacja niezależna od receptorów), ale brak po indukowaniu zymosanem (aktywacja zależna od receptorów CR1 i CR3). Wskazuje to, iż NAC działa przez modulowanie sygnalizacji wewnątrzkomórkowej w wyniku wiązania z nieswoistymi wewnątrzkomórkowymi receptorami, innymi niż obecne na powierzchni komórek, przemieszczającymi się łatwo do błony komórkowej. Lek może więc być wykorzystany u pacjentów z przewlekłą niewydolnością

nerek i hemodializowanych w obniżaniu intensywności OS indukującego powstawanie AOPPs, a wręcz w ochronie nerek przed uszkodzeniem w tych warunkach, jak konkludują autorzy [66]. Nascimento i wsp. u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej, którym doustnie podawano NAC (w dawce 1800 mg/dzień przez 8 tygodni), nie stwierdzili istotnego obniżenia stężenia AOPPs, ani innych parametrów OS, czy stanu zapalnego (z wyjątkiem IL-6). Autorzy sugerują, iż krótkoterminowe podawanie NAC może być użyteczną strategią w tłumieniu odpowiedzi zapalnej u takich chorych, co powinno osłabiać modyfikację oksydacyjną albuminy. Brak zmian w stężeniu AOPPs może wynikać z tego, iż zastosowany rodzaj dializoterapii nie powoduje tak istotnego nasilenia tworzenia AOPPs, jak hemodializa [43]. Inne badania, przeprowadzone przez Lazarovą i wsp. u 14 pacjentów z obecnymi licznymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (z 20% perspektywą ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych według algorytmu Framingham oraz ponad 5% ryzykiem zgonu z powodu śmiertelnych epizodów sercowych według algorytmu Cardioscore) również wskazały na przydatność NAC. Przez 20 dni chorym podawano doustnie NAC w dawce 600 mg/dzień, co istotnie statystycznie obniżyło stężenia AOPPs, w porównaniu z tym przed rozpoczęciem badania. Wskazuje to na jej bezpośrednią skuteczność w obniżaniu AOPPs i redukcji OS u tych chorych [35]. Potwierdziły to również ubiegłoroczne badania, w których w warunkach *in vitro* wykazano hamujące, zależne od stężenia, działanie NAC oraz fruktozo-1,6-difosforanu na tworzenie HSA-AOPPs, które dodatkowo było wzmocnione ich synergistycznym działaniem w środowisku reakcji. Mechanizm nie jest jeszcze do końca wyjaśniony, ale autorzy wskazują, iż związki te mogą być dobrymi kandydatami w terapii tłumiącej prozapalne i prooksydacyjne działanie AOPPs w różnych stanach chorobowych [6].

LEKI HIPOTENSYJNE

Innymi związkami badanymi pod kątem możliwości wykorzystania w terapii chorób przebiegających z udziałem AOPPs są leki hipotensyjne z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (angiotensin converting enzyme inhibitors - ACEI) - kaptopryl i enalapryl. ACEI hamując aktywność tego enzymu, zmniejszają przekształcanie angiotensyny I w angiotensynę II, co obniża jej stężenie we krwi i aktywność receptorową. Hamują również rozkład endogennych peptydów rozszerzających naczynia krwionośne (bradykininy i kalidyny), co powoduje obniżenie ciśnienia krwi. Związki te wykazują także właściwości antyoksydacyjne i kardioprotekcyjne - są więc powszechnie stosowane w leczeniu chorób serca (szczególnie kaptopryl - hamuje rozwój miażdżycy i zmniejsza śmiertelność w zastoinowej niewydolności serca). W badaniach *in vitro* oceniano działanie ochronne kaptoprylu i enalaprylu oraz niwelujące zaburzenia funkcji śródbłonna naczyń indukowanych przez AOPPs. Inkubacja izolowanych od szczurów pierścieni aorty z modyfikowaną oksydacyjnie w kierunku AOPPs albuminą wołową (bovine serum albumin-advanced oxidation protein products - BSA-AOPPs) oraz z tymi

lekami (w różnych stężeniach: 3-30 $\mu\text{mol/l}$) wykazała, iż przywracają one (w różnym stopniu), zależną od śródbłonna relaksację naczyń w stosunku do acetylocholin - kaptopryl znacząco, a enalapryl jedynie częściowo. Najsilniejsze działanie protekcyjne wykazywał kaptopryl w stężeniu 30 $\mu\text{mol/l}$, ale było ono znoszone działaniem estru metylowego N-nitro-L-argininy [(NAME); inhibitor syntazy tlenu azotu]. Jako mechanizm ochronnego działania kaptoprylu jest wskazywana jego zdolność do zwiększenia biodostępności tlenu azotu (NO) oraz zmiatania wolnych rodników, w podobny sposób jak glutation czy NAC, co wiąże się z obecnością w jego cząsteczce grupy tiolowej – SH [10]. Dalsze badania oceniające zdolność relaksacyjną śródbłonna aorty piersiowej prowadzone przez ten zespół na zwierzętach laboratoryjnych, którym przez 30 dni, dożylnie podawano BSA-AOPPs, a następnie dożyłkowo kaptopryl lub enalapryl, potwierdziły powyższe obserwacje, a oprócz zwiększenia biodostępności NO również wykazały działanie ochronne tych leków w stosunku do enzymów antyoksydacyjnych - peroksydazy glutationowej (glutathione peroxidase – GPx) i dysmutazy ponadtlenkowej (superoxide dismutase – SOD), normalizujące ich aktywność. Wskazuje to, iż kaptopryl i enalapryl mogą skutecznie zapobiegać i znosić uszkodzenia śródbłonna naczyń indukowane AOPPs i OS, a protekcyjne działanie kaptoprylu jest niezależne ani od hamującego wpływu na enzymatyczną aktywność konwertazy angiotensyny ani od obecności grup tiolowych. Wyniki są niezwykle obiecujące, ale wymagają potwierdzenia w badaniach klinicznych, gdyż stosowane w doświadczeniach stężenia leków były wyższe niż zalecane dawki terapeutyczne [11].

LEKI HIPOLIPEMIZUJĄCE

Dane literaturowe wskazują również na możliwość wykorzystania statyn do obniżania stężenia AOPPs stosowanych rutynowo w leczeniu zaburzeń gospodarki lipidowej, zwłaszcza hipercholesterolemii oraz w profilaktyce choroby niedokrwiennej serca. Statyny są inhibitorami reduktazy hydroksymetyloglutarylo-CoA (HMG-CoA), katalizującej przemianę kwasu β -hydroksy- β -metyloglutarylowego do kwasu mewalonowego, prekursora jednostek izoprenoidowych, wyjściowych na szlaku syntezy postaci pierścieniowej cholesterolu. Zahamowanie HMG-CoA hamuje syntezę cholesterolu w hepatocytach oraz zwiększa liczbę receptorów wiążących lipoproteiny o niskiej gęstości (low density lipoprotein - LDL), a to zmniejsza ich powstawanie i przyspiesza katabolizm, zmniejszając stężenie cholesterolu tej frakcji lipoprotein. Ponadto zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz zwiększa stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (high density lipoprotein - HDL). Statyny zapobiegają również oksydacyjnej modyfikacji LDL w kierunku miażdżycogennych i wysoce reaktywnych cząstek, tzw. oxLDL, które wtórnie nasilają OS. Statyny wykazują działanie plejotropowe związane z wpływem na relaksację naczyń krwionośnych (pobudzają syntezę NO w śródbłonku), układ krzepnięcia i fibrynolizy oraz właściwościami antyoksydacyjnymi i przeciwzapalnymi [22]. Mimo tak wielu korzystnych działań statyn tylko pojedyncze badania

dotyczą możliwości ich wykorzystania w terapii chorób przebiegających z udziałem AOPPs. Kalousova i wsp. u 42 pacjentów ze zdiagnozowaną na podstawie koronarografii miażdżycą, hiperlipoproteinemią (stwierdzoną u połowy z nich) oraz nadciśnieniem (u 80% chorych), wykazali wyższe stężenie zarówno zaawansowanych produktów utleniania białek - AOPPs, jak i produktów glikacji - tzw. AGEs (advanced glycation end products), niż u osób zdrowych. Obniżało się ono u pacjentów leczonych statynami (simwastatyną, atorwastatyną, prawostatyną) w różnych dawkach (20 lub 40 mg/dobę). Stężenie AOPPs było niższe niż u chorych nieleczonych, ale nadal pozostawało wyższe niż u osób zdrowych. Nie stwierdzono jednak różnic istotnych statystycznie między grupami chorych, co wskazuje na konieczność dalszych badań potwierdzających możliwość wykorzystania plejotropowego działania statyn w kierunku efektywnego obniżania u nich stężenia zaawansowanych produktów utleniania białek [30]. Badania na szczurach z cukrzycą streptozotocynową wykazały natomiast, iż długotrwałe (6 tygodni) doustne podawanie fluwastatyny w niskich dawkach, nieobniżających stężenia cholesterolu (2 mg/kg m.c./dzień), nie zmienia parametrów gospodarki węglowodanowo-lipidowej w krwi (hiperglikemii i dyslipidemii), natomiast w homogenatach tkankowych różnych narządów (mózg, serce, wątroba, trzustka, nerki) tych zwierząt obniża znacząco parametry OS i modyfikowanych oksydacyjnie lipidów i białek, w tym również AOPPs. Wskazuje to, iż antyoksydacyjne działanie fluwastatyny jest niezależne od działania obniżającego stężenie cholesterolu, co może odgrywać istotną rolę w zapobieganiu powikłaniom cukrzycowym, w których hiperglikemia indukując OS wywołuje uszkodzenia w różnych tkankach i narządach, jednak obserwacje te wymagają potwierdzenia w badaniach klinicznych [12].

LEKI HIPOGLIKEMIZUJĄCE

Ogromne zainteresowanie w ostatnim okresie wzbudza możliwość wykorzystania plejotropowych właściwości doustnych leków hipoglikemizujących do obniżania czy też zapobiegania nadmiernej generacji AOPPs, co jest związane z ich szczególnie intensywnym powstawaniem w cukrzycy, gdzie stres oksydacyjny współistnieje z hiperglikemią, a oba te czynniki nasilają wzajemne niekorzystne działanie na organizm. Najwięcej danych dotyczy metforminy, która jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2, oprócz zasadniczego hipoglikemicznego, wykazuje działanie plejotropowe - również antyoksydacyjne, a ponadto normalizujące gospodarkę lipidową i zmniejszające masę ciała u osób otyłych. Najnowsze randomizowane badania kliniczne 99 pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, poddanych 3-miesięcznej terapii metforminą, wykazały m.in. istotne obniżenie stężenia AOPPs, a także poprawę rezerwy antyoksydacyjnej i parametrów gospodarki lipidowej w stosunku do chorych leczonych jedynie dietą [18]. Podobnie Chakraborty i wsp. w grupie 208 chorych ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 wykazali, iż leczenie metforminą normalizuje zaburzony status oksydacyjno/antyoksydacyjny, obniża istotnie stężenie AOPPs (prawie o 30%) oraz

tłumi stan zapalny, czego nie zaobserwowano u chorych, którym podawano placebo [9]. W jednorocznych prospektywnych badaniach meksykańskich 60 chorym z zespołem metabolicznym podawano metforminę w dawce 850 mg/dzień, co spowodowało normalizację większości parametrów gospodarki lipidowej, ciśnienia krwi i utratę masy ciała. Wykazano istotne obniżenie stężenia AOPPs (prawie o połowę) oraz innych parametrów oksydacyjnego i glikacyjnego uszkodzenia białek, lipidów, stanu zapalnego oraz wzrost stężenia NO. Poprawił się także parametr sztywności naczyń - grubość kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej (intima-media thickness - IMT), co wskazuje, iż metformina korzystnie wpływa na normalizację wszystkich parametrów zespołu metabolicznego, co stawia ją na pierwszym miejscu wśród potencjalnych leków skutecznych w farmakoterapii chorób przebiegających ze wzrostem stężenia AOPPs [41]. Rybka i wsp. badając osoby z cukrzycą typu 2 wskazują, iż właściwa terapia hipoglikemizująca i hipotensyjna skutecznie obniża stres oksydacyjny, a u osób leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego - bardziej zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych związanych z OS, niż u chorych na cukrzycę przyjmujących tylko doustne leki hipoglikemizujące. Autorzy zaobserwowali istotne obniżenie stężenia AOPPs u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia w porównaniu z chorującymi na cukrzycę i osobami zdrowymi odpowiednio o 36 i 18% [55]. Pojedyncze dane wskazują również na skuteczność insulinoterapii, nie tyle w obniżaniu stężenia AOPPs, co raczej w zapobieganiu i przeciwdziałaniu uszkodzeniom indukowanym OS u chorych na cukrzycę typu 1 [23].

LEKI STOSOWANE W CHOROBY NEREK

Stosunkowo duża liczba badań dotyczy związków i leków z różnych grup stosowanych w leczeniu zaburzeń funkcji i chorób nerek, gdyż AOPPs zostały właśnie po raz pierwszy zidentyfikowane i opisane u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (chronic kidney disease - CKD) i hemodializowanych [64]. Zaawansowane produkty utleniania i glikacji białek są obecnie wskazywane jako istotne czynniki w patomechanizmie zaburzeń funkcji nerek, zwłaszcza w zwłóknieniu kłębuszków nerkowych, gdzie odkładanie tych związków wtórnie nasila OS czy miejscową reakcję zapalną. AOPPs są również silnymi wewnątrznerkowymi aktywatorami układu renina-angiotensyna-aldosteron (renin-angiotensin-aldosteron system - RAAS). Mechanizmy działania AOPPs szczegółowo już opisano [52], natomiast w tym miejscu należy jedynie przypomnieć, iż najistotniejszym jest przede wszystkim oddziaływanie AOPPs na czynniki przekaźnictwa wewnątrzkomórkowego wrażliwe na zmiany stanu redox oraz oksydazę NADPH. Ponadto modyfikowana oksydacyjnie albumina, zarówno w warunkach *in vitro* jak i *in vivo*, indukuje prawie 100 razy silniej wytwarzanie wolnych rodników tlenowych niż albumina natywna, co ma szczególne znaczenie w rozwoju CKD i nefropatii cukrzycowej. Badania na szczurach (po jednostronnej nefrektomii) potwierdziły, iż odkładaniu depozytów AOPPs w komórkach kanalików nerkowych towarzyszyła miejscowa aktywacja

układu RAAS i zaburzenia funkcjonalne (zwiększone wydalanie albumin z moczem). Również w komórkach kanalików nerkowych u ludzi wykazano gromadzenie się AOPPs, co korelowało z ekspresją angiotensyny II w biopatach nerkowych pochodzących od pacjentów z nefropatią IgA. Proponuje się więc, aby działania terapeutyczne ukierunkowane zarówno na obniżenie i/lub zapobieganie powstawaniu AOPPs, jak i na regulację aktywności oksydazy NADPH stały się nowym celem i nową strategią w działaniach terapeutycznych w chorobach i zaburzeniach funkcji nerek. Ponadto wskazuje się również na możliwość wprowadzenia w niedalekiej przyszłości innowacyjnych strategii terapeutycznych skierowanych na ograniczanie gromadzenia się AOPPs w nerkach i innych narządach, co jest szczególnie ważne dla chorujących na cukrzycę oraz z przewlekłą niewydolnością nerek [7,45].

Szczególną uwagę zwraca się na możliwości farmakoterapii u chorych po przeszczepach nerek. Najnowsze badania, pochodzące z ośrodka czeskiego, w obserwacji rocznej pacjentów, którym rutynowo podawano inhibitory kalcyneuryny o różnym mechanizmie działania (cyklosporynę A lub takrolimus), jako leki immunosupresyjne zapobiegające ostremu odrzuceniu przeszczepu, wykazały znamienne statystycznie obniżenie (o ponad 30%) stężenia AOPPs, niezależne od zastosowanej terapii immunosupresyjnej, w stosunku do wartości przed przeszczepem. Jednak osoczowe stężenie AOPPs u osób z prawidłowo funkcjonującym przeszczepionym narządem nadal pozostawało wyższe od wartości obserwowanych u ludzi zdrowych. Tak istotnych zmian nie stwierdzono dla innych parametrów OS - np. oxLDL, TBARS - związków reagujących z kwasem tiobarbiturowym (thiobarbituric acid reactive substances), całkowitego statusu antyoksydacyjnego - TAS (total antioxidant status), aktywności GSH, GPx, SOD czy katalazy (catalase - CAT). Wskazuje to, iż AOPPs są najbardziej czułymi markerami OS u chorych po przeszczepie nerek, co może być wykorzystane w monitorowaniu powodzenia przeszczepu. Ponadto autorzy konkludują, iż tłumienie OS i normalizacja statusu prooksydacyjno/antyoksydacyjnego u takich chorych jest istotnym elementem efektywnej transplantologii i jest ściśle związana z poprawą funkcji nerek oraz redukcją powikłań sercowo-naczyniowych, a tym samym wydłużeniem okresu przeżycia chorych [63,69]. U pacjentów hemodializowanych, u których w wyniku zastosowanej procedury dializacyjnej i podawania preparatów żelaza, są istotnie nasilone zarówno OS jak i aktywacja prooksydacyjna neutrofilów, wykazano, iż krótkoterminowa suplementacja witaminą E (200 mg/dzień przez 7 dni) istotnie hamuje pobudzenie komórek, ale pozostaje bez wpływu na osoczowe stężenie AOPPs, odzwierciedlające ogólnoustrojowy status prooksydacyjno/antyoksydacyjny [27]. Poszukiwanie skutecznych związków naturalnych czy też syntetycznych o takim działaniu jest ważne, ze względu na to, iż podawanie preparatów żelaza tym pacjentom jest niezbędne, mimo że istotnie nasila OS i oksydacyjnie uszkodza makrocząsteczki organizmu. Jako jedno z możliwych działań proponuje się zmniejszenie częstości podawania żelaza przy zachowaniu wymaganej dawki [1].

Dla zapobiegania uszkodzenia i zaburzenia funkcji nerek przez osłabienie OS i obniżenie stężenia AOPPs duże nadzieje budzi możliwość wykorzystania preparatu o nazwie Kremezina (znany też jako AST-120). U szczurów z indukowaną streptozotocyną cukrzycą i nefropatią po obserwacji trzymiesięcznej wykazano, iż podawanie z pożywieniem AST-120 oprócz tego, iż hamowało narastanie albuminurii i zwiększoną ekspresję fibronektyny, endotelialnej syntazy tlenu azotu (endothelial nitric oxide synthase - eNOS) oraz podjednostek oksydazy NADPH (gp91phox, p47phox i p22phox) w kłębuszkach nerkowych u takich zwierząt, to również istotnie redukowało OS. Przejawiało się to zmniejszeniem osocznego stężenia AOPPs i aldehydu dimalonowego (malondialdehyde - MDA) oraz moczonego stężenia 8-hydrokso-deoksyguanozyny (8-hydrokso-2'-deoxyguanosine - 8-OHdG). AST-120 jest związkiem o dobrze poznanych właściwościach adsorpcyjnych (doustny adsorbent) - wiąże związki indolowe będące prekursorami siarczanu indoksyłu (toksyny mocznicowej), tak więc korzyść z jego stosowania może być wielopłaszczyznowa [36]. Doustnym adsorbentem jest również karnozyna, dwupeptyd (β -alanylo-L-histydyna) występujący w różnych tkankach w organizmie człowieka, także w nerkach i wykazujący wielokierunkowe działanie. Oprócz właściwości antyoksydacyjnych, jej renoprotekcyjne działanie wynika również z tego, iż wiąże i zapobiega absorpcji wielu biologicznie aktywnych substancji w przewodzie pokarmowym, w tym indoli. Wskazuje się, iż karnozyna może także adsorbować AGEs, szczególnie karboksymetylolizynę (carboxymethyllysine - CML), które oprócz bezpośredniego udziału w patogenezie nefropatii cukrzycowej nasilają również stres oksydacyjny, więc ich wiązanie również wpływa pośrednio na obniżenie indukowanego OS powstawania AOPPs [32]. Innym lekiem, którego właściwości obniżające stężenie AOPPs potwierdzono w badaniach na szczurach z przewlekłą niewydolnością nerek jest pentoksyfilina (pentoxifylline - PT), będąca pochodną metyloksantyny, stosowana w leczeniu zaburzeń ukrwienia obwodowego. Zmniejsza lepkość krwi i zwiększa ukrwienie naczyń, wykazuje ponadto działanie immunomodulujące, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe [34]. Indukowana przez drastyczne zmniejszenie liczby nefronów (nefrektomia 5/6 nerki) CKD u zwierząt doświadczalnych była związana ze wzrostem OS i stanu zapalnego, dodatkowo nasilonych podawaniem w diecie roztworu chlorku sodu o dużym stężeniu (0,015%). W obserwacji dwumiesięcznej codzienne podawanie PT w dawce 25 mg/kg m.c. spowodowało istotne statystycznie obniżenie stężenia AOPPs oraz czynnika martwicy guza α (TNF- α) w surowicy krwi w porównaniu do zwierząt nieotrzymujących leku, co wskazuje, iż przeciwzapalne działanie PT jest niezależne od wpływu na OS [21]. U szczurów z nefropatią indukowaną podawanym kontrastem wykazano ochronne działanie beta-glukanu, naturalnego polisacharydu z owsa o właściwościach antyoksydacyjnych i immunostymulujących, w stosunku do uszkodzenia niedokrwiennie-reperfuzyjnego nerek. Po 5-dniowym podawaniu tego związku w surowicy krwi stwierdzono istotną poprawę parametrów funkcji nerek oraz obniżenie stężenia AOPPs i MDA, natomiast w tkankach (badanie

histopatologiczne) jego skuteczność w zapobieganiu powstawania AOPPs była podobnego rzędu lub nawet nieco większa w porównaniu do nebiwololu (beta-adrenolityk) i NAC [33]. W nerkach szczurów z indukowaną streptozotocyną cukrzycą, w obserwacji 4-miesięcznej dowiedziono również skutecznego działania obniżającego parametry stresu oksydacyjnego i oksydacyjnego uszkodzenia białek (odzwierciedlane m.in. poziomem TAS oraz stężeniem AOPPs i grup karbonylowych - CO), ale nie parametrów stresu azotowego (stężenie nitrotyrozyny), syntetycznego antyoksydanta pochodnej pirydoindolu - stobadyny (stobadine - STB), jako alternatywnego do antyoksydantów fenolowych, antyoksydanta indolowego [13].

NATURALNE ANTYOKSYDANTY

Coraz więcej uwagi poświęca się możliwości wykorzystania naturalnych antyoksydantów niskocząsteczkowych, zwłaszcza witamin, w obniżaniu czy zapobieganiu nasilonemu powstawaniu AOPPs, ponieważ są powszechnie przyjmowane przez pacjentów w postaci suplementów diety, często niezależnie od podstawowej choroby czy rzeczywistego stanu zdrowia. Najwięcej danych dotyczy witamin - C (kwas askorbinowy) i E (tokoferol) oraz flawonoidów roślinnych. Na modelu zwierzęcym (króliki), w okresie 6 tygodni trwania eksperymentu, wykazano normalizujące działanie kwasu askorbinowego (podawanego w stężeniu 20 mg/kg m.c.) w stosunku do OS indukowanego toksycznym działaniem pestycydu - endosulfanu. W surowicy krwi zwierząt laboratoryjnych, oprócz obniżenia stężenia AOPPs, normalizacji uległy również inne parametry oksydacyjnej modyfikacji białek (m.in. stężenie grup SH, TBARS) oraz obrony antyoksydacyjnej (m.in. TAS, GST - transferaza S-glutationowa). Wskazuje to, iż suplementacja witaminą C może zapobiegać szkodliwym skutkom działania OS indukowanego zanieczyszczeniem środowiska pestycydami [47]. U szczurów z porażeniem indukowanym uszkodzeniem niedokrwiennie-reperfuzyjnym (ischemia-reperfusion injury - IRI) rdzenia kręgowego wykazano, iż długotrwałe (6 tygodni) domięśniowe podawanie witaminy E (w dawce 600 mg/kg m.c., dwa razy na tydzień) spełnia rolę ochronną przed zaburzeniami biochemicznymi i sensorycznymi wywołanymi tym zabiegiem. Normalizowała zwiększone stężenie metabolitów tlenu azotu (azotynów i azotanów) w osoczu krwi zwierząt oraz stężenie AOPPs, prostaglandyny E₂ (PGE₂), MDA, SOD i CAT w homogenatach rdzenia kręgowego. Wskazuje to, iż witamina E uczestnicząc w kaskadzie oksydacyjno-zapalnej indukowanej IRI może zapobiegać oksydacyjnym uszkodzeniom rdzenia kręgowego u szczurów z następowym przywróceniem motorycznych i sensorycznych funkcji przez wielokierunkowe oddziaływanie na zróżnicowane parametry statusu proksydacyjno/antyoksydacyjnego [42]. Podobnie w modelu zwierzęcym obturacyjnego bezdechu sennego wykazano prewencyjne działanie witamin C i E w stosunku do oksydacyjnych i glikacyjnych modyfikacji białek (odzwierciedlanych stężeniem AOPPs i fluorescencją AGEs) zachodzących w tych warunkach. Jednak konieczne są dalsze badania, aby potwierdzić kliniczne wartości takiej

suplementacji w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z zespołem bezdechu nocnego [8]. Należy jednak zwrócić uwagę, iż niekontrolowane przyjmowanie preparatów witaminowych zawierających m.in. witaminę C może spowodować jej kumulację w organizmie ludzkim ujawniając jej niekorzystne właściwości prooksydacyjne [62]. Dotyczy to również suplementacji kwasem liponowym (ALA). Jego działanie antyoksydacyjne wynika ze zdolności do chelatowania jonów metali, regeneracji innych antyoksydantów i naprawy oksydacyjnie uszkodzonych białek. W organizmie ALA jest szybko przekształcany do postaci zredukowanej – kwasu dihydroliponowego (DHLA), z którą współistnieje. Obydwie postaci mają charakter amfipatyczny – działają jako antyoksydanty zarówno w hydrofilowym jak i lipofilowym środowisku. W badaniach modelowych *in vitro* albuminy ludzkiej wykazano, iż w stężeniach 25 i 50 $\mu\text{mol/l}$ związki te mają właściwości antyoksydacyjne w stosunku do indukowanej jonami metali oksydacyjnej modyfikacji białek (DHLA silniejsze niż ALA), natomiast w wyższych stężeniach (75 i 100 $\mu\text{mol/l}$) działają prooksydacyjnie, nasilając m.in. powstawanie AOPPs. Potwierdza to możliwość wykorzystania kwasu liponowego w obniżaniu stężenia AOPPs i terapii szczególnie chorych z miażdżycą. Wskazuje to jednak na konieczność skutecznego kontrolowania przyjmowanych dawek ALA i monitorowania jego stężenia w organizmie [3]. Innym ze wskazywanych niskocząsteczkowych antyutleniaczy, istotnie redukujących OS i obniżających stężenie AOPPs jest glutation, dobrze znany i najbardziej rozpowszechniony w organizmie donor cysteiny. U chorych z miopatią mitochondrialną, u podłoża której leży niedobór glutationu, po 30 dniach suplementacji nastąpiła znacząca poprawa stanu zdrowia pacjentów i obniżenie stężenia AOPPs. Uzyskane wyniki wskazują, że OS związany z dysfunkcją mitochondriów jest istotnym czynnikiem indukującym oksydacyjne uszkodzenia makrocząstek, co może być skutecznie niwelowane właśnie uzupełnieniem niedoborów cysteiny. AOPPs jako biomarkery OS mogą być również niezwykle użyteczne w oszacowaniu zaburzeń stanu redox w chorobach mitochondrialnych i monitorowaniu ich przebiegu [40].

Duże zainteresowanie badaczy dotyczy również związków pochodzenia roślinnego i ich aktywności antyoksydacyjnej i ochronnej w stosunku do oksydacyjnych modyfikacji białek. Badania Said i wsp. wykazały skuteczność hesperydyny, przejawiającą się m.in. normalizacją takich parametrów, jak AOPPs, TBARS, grup SH i CO, SOD, CAT i metabolitów monoamin, w półkulach mózgowych szczurów naświetlanych promieniami gamma. Hesperydyna jest glikozydem hesperetyny należącym do flawonoidów, występuje w dużych ilościach w owocach cytrusów, dawniej nazywana była witaminą P2. Podawana 10 dni przed i 14 dni po naświetlaniu znacząco osłabiała indukowany promieniami gamma OS, uszkodzenie mitochondriów i zmiany metabolizmu monoamin, co może być w przyszłości wykorzystane w prewencji takich zaburzeń [56]. Dane wskazują również na znaczenie astaksantyny, barwnika karotenowego występującego głównie w algach *Haematococcus pluvialis*, jednego z najsilniejszych antyoksydantów

ksantofilowych – około 500 razy silniejszego w stosunku do tlenu singletowego niż witamina E i prawie 11 razy niż naturalny beta-karoten. Wykazano, że 90-dniowa suplementacja młodych piłkarzy astaksantyną podczas cyklu treningowego i intensywnych ćwiczeń może zapobiegać, indukowanemu ćwiczeniami, zwiększonemu wytwarzaniu wolnych rodników i istotnie uzupełniać obniżone rezerwy antyoksydacyjne organizmu. Jest to związane z utrzymaniem przez astaksantynę dużej sprawności metabolicznej mięśni oraz przyspieszaniu procesu ich regeneracji po wysiłku fizycznym. Nie stwierdzono natomiast istotnego obniżenia stężenia AOPPs i TBARS, mimo iż spośród plejotropowego działania astaksantyny wskazuje się również jej zdolność do opóźniania oksydacyjnych modyfikacji białek, co jest charakterystyczne dla zespołu zmian starczych. Prawdopodobnie u ludzi młodych procesy te przebiegają nieco inaczej, stąd brak zmian w AOPPs. Astaksantyna, co istotne, nie ma właściwości prooksydacyjnych, jako jedna z niewielu substancji przenika barierę krew-mózg oraz barierę między układem krwionośnym a siatkówką, chroniąc te narządy, zapobiega i/lub zmniejsza intensywność stanów zapalnych, zmniejsza ryzyka zawału serca oraz udaru mózgu działając przeciwmiażdżycowo, reguluje stężenie tlenu azotu. Wydawałoby się więc, że suplementacja tym karotenoidem miałaby istotne wielokierunkowe działanie prewencyjne i lecznicze, jednak wymaga to potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych [15,20].

Spośród surowców roślinnych *in vitro* badano aktywność antyoksydacyjno/prooksydacyjną i ochronną w stosunku do oksydacyjnych modyfikacji albuminy wołowej, ekstraktów wodnych różnych roślin: zielone, wysuszone strąki fasoli pospolitej (*Phaseolus vulgaris*), liście oliwki europejskiej (*Olea europaea*), niedojrzałe owoce melona gorzkiego (*Bitter melon*) i liście morwy czarnej (*Morus nigra*). Ekstrakty tych roślin wykazywały właściwości antyoksydacyjne w stosunku do BSA, a najsilniejsze z oliwki europejskiej i morwy czarnej. Co zaskakujące – powodowały jednak, zależnie od stężenia, nasilenie oksydacyjnych modyfikacji białek (wzrost stężenia AOPPs, grup CO, obniżenie fluorescencji tryptofanu), co prawdopodobnie wynika z niestabilności ich rodników fenolowych [17]. Właściwości antyoksydacyjne ekstraktów z zielonej herbaty potwierdzono w badaniach u szczurów z indukowaną cukrzycą [39]. W surowicy krwi i homogenatach trzustki szczurów wykazano również silne właściwości antyoksydacyjne i hamujące utlenianie białek i peroksydację lipidów (obniżenie stężenia AOPPs, grup CO, MDA, wzrost SOD, CAT, GSH) ekstraktu wodnego z ożanki popielatej (*Teucrium polium*; rodzina *Lamiaceae*), którą podawano zwierzętom przez 30 dni dożyłkowo (0,5 g/kg m.c.) [2]. Podobne działanie, ukierunkowane na ochronę trzustki i nerek, u szczurów z cukrzycą indukowaną allosanem potwierdzono dla bylicy polnej (*Artemisia campestris*) z rodziny astrowatych, która jest używana w turezyjskiej medycynie ludowej jako antytoksyna i środek przeciwwapalny. Wyciąg wodny z jej liści, podawany przez 3 tygodnie (200 mg/kg m.c.), normalizował nie tylko parametry OS i oksydacyjnej modyfikacji białek (m.in. AOPPs,

MDA, grupy CO, CAT, SOD, GPx), ale również parametry gospodarki węglowodanowo-lipidowej i funkcji nerek, co potwierdzono w badaniach histopatologicznych. Wyniki te są obiecujące w poszukiwaniu niekonwencjonalnych metod leczenia cukrzycy i zapobieganiu powikłaniom tej choroby [57,58]. Nemezari i wsp. wykazali natomiast, iż jednokrotne przyjmowanie napoi bogatych w naturalne polifenole szybko normalizuje markery stresu oksydacyjnego i zapalenia, a działanie to utrzymuje się do 4 godzin w okresie prowadzenia badania, w stosunku do większości zmierzonych parametrów [(m.in. pojemności antyoksydacyjnej HORAC (hydroxyl radical antioxidant capacity), stężenia 8-izo-prostaglandyny F2-alfa (8-iso-PGF2-alpha), NO, białka C-reaktywnego)]. W stosunku do AOPPs działanie to było krótsze – ich stężenie istotnie obniżone prawie o 40% po godzinie od wypicia napoju, wracało do poziomu zbliżonego do wartości wyjściowych w okresie badawczym. Potwierdza to wcześniejsze obserwacje poczynione przez Selmezi i wsp., że AOPPs są bardziej podatne na „ostre” zmiany środowiska wewnętrznego i są dobrym markerem szybkiej odpowiedzi na zmiany stanu redox w warunkach OS. Potrzebne są jednak dalsze badania do potwierdzenia działania antyoksydacyjnego i oceny potencjalnego skutku kumulacyjnego podczas wielokrotnego przyjmowania takiego typu napoi, czy też bogatych w polifenole owoców i warzyw. Ponadto autorzy wskazują na przydatność pomiaru tych biomarkerów w ocenie antyoksydacyjnego i przeciwdziałającego działania produktów naturalnych na organizm, co może być korzystną strategią w przyszłych badaniach klinicznych, ale również powinno być brane pod uwagę przy interpretacji wyniku pomiarów AOPPs (możliwe zafałszowanie wyników) [44,59]. Badania Fabian i wsp. wskazują na duże znaczenie, a nawet konieczność zindywidualizowania żywieniowej suplementacji antyoksydantami, gdyż może ona zmniejszyć pooperacyjny OS i skrócić okres hospitalizacji, co wykazali (w prospektywnych badaniach randomizowanych) u osób starszych ze złamaniem biodra, u których po operacji stosowano bogatą w antyoksydanty dietę. Zwiększone stężenie AOPPs i MDA w pierwszym dniu po operacji ulegało istotnemu obniżeniu po 3 tygodniach, a u osób nieżywionych taką dietą pozostawały wciąż na podobnym, wysokim poziomie. Autorzy wykazali dodatnią korelację AOPPs i MDA z czasem pozostawania w szpitalu po operacji, co ma znaczenie zarówno kliniczne jak i ekonomiczne [19].

INNE ZWIĄZKI I PROCEDURY

Pośród innych związków, stosowanych rutynowo w terapii różnych chorób, a intensywnie badanych w ostatnich latach w kierunku możliwości ich wykorzystania w zapobieganiu powstawania i/lub obniżaniu stężenia produktów oksydacyjnych modyfikacji białek, obiecująco przedstawiają się dane dotyczące allopurynolu. Jest to organiczny związek chemiczny stosowany w leczeniu dny moczanowej, a w nefrologii – zmniejsza wytwarzanie ksantyn i kwasu moczowego hamując aktywność oksydazy ksantynowej (szlak purynogenezy), przez co ogranicza ryzyko tworzenia kamieni w nerkach. U chorych z CKD

i dną moczanową w okresie 8-tygodniowej terapii allopurynolem stwierdzono istotną poprawę funkcji śródbłonka [pomiar wazodylatacji indukowanej przepływem (flow mediated dilation - FMD) w tętnicy ramiennej)] oraz normalizację parametrów OS (oxLDL, AOPPs, nitrotyrozyny) w surowicy krwi. Mimo iż mechanizm tego działania nie jest jeszcze znany, to wskazuje się, że lek ten może być skutecznie stosowany w obniżaniu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u chorych z CKD [68]. Grupa francuska oceniając działanie różnych leków stosowanych w terapii twardziny układowej: bosentanu i nifedypiny (leki hipotensyjne, odpowiednio blokery receptora endoteliny i kanału wapniowego), penicylaminy (lek przeciwrzeczmatyczny chelatujący jony metali) i etanerceptu (lek immunosupresyjny, inhibitor TNF- α) zaobserwowali obniżenie stężenia AOPPs wraz ze stabilizacją klinicznego stanu pacjentów lub jego poprawą. Autorzy wiążą to z generowaniem przez AOPPs różnych reaktywnych form tlenu, co wykazano inkubując komórki śródbłonka linii HUVEC i fibroblasty z surowicą pochodzącą od tych chorych. Nasila to OS i uruchamia mechanizm „błędnego koła” przez co odgrywa główną rolę w rozwoju choroby [60]. Pewnego rodzaju ciekawostką i prawdopodobną perspektywą w farmakoterapii są doniesienia badaczy argentyńskich, którzy zaobserwowali wzrost produktów utlenienia lipidów i białek (stężenie AOPPs) w koloniach bakterii trzech gatunków: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa*, w wyniku działania różnych antybiotyków [ceftazydim (cefalosporyna III generacji), piperacylina (antybiotyk β -laktamowy), chloramfenikol, cyprofloksacyna (fluorochinolon)]. U wszystkich gatunków stwierdzono zwiększoną peroksydację lipidów (nieco niższa u bakterii Gram-ujemnych niż u *S. aureus*) oraz wzrost stężenia AOPPs (odwrotnie - nieco niższy u bakterii *S. aureus* niż u innych szczepów). Wskazuje to na podatność tych bakterii na OS indukowany działaniem badanych antybiotyków, co może stanowić istotny element skutecznej farmakoterapii w zakażeniach wywoływanych przez te patogeny [48].

Jako obiecującą i skuteczną metodę zmniejszenia stężenia AOPPs, o zupełnie innym charakterze, niż dotychczas opisane, a powodującą spadek ich stężenia o około 50%, wskazywana jest ostatnio plazmafereza, co potwierdzono u chorych z przewlekłą zaostrzoną niewydolnością wątroby (acute-on-chronic liver failure – ACLF). Jednak dużym ograniczeniem w jej stosowaniu jest uciążliwość samej procedury plazmaferezy dla pacjenta oraz jej wysoki koszt, co raczej nie stanowi dobrej przesłanki do powszechnego stosowania u osób cierpiących na inne choroby przebiegające ze wzrostem stężenia AOPPs [38].

ZWIĄZKI ODDZIAŁUJĄCE NA RECEPTOR RAGE

Ze względu na to, iż zaawansowane produkty utleniania białek mogą się wiązać z tym samym receptorem RAGE (receptor for advanced glycation end products), jak powstałe w wyniku nieenzymatycznej glikacji AGEs i indukować te same szlaki sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, wydaje się więc uzasadnione, iż podobnie jak

w przypadku chorób przebiegających z udziałem AGEs, ten punkt uchwytu może się okazać bardzo skuteczny w terapii chorób przebiegających z udziałem AOPPs. Mechanizmy wiązania się AGEs z RAGE oraz zapobiegania czy hamowania indukowanych przez nie reakcji zostały szczegółowo przedstawione w licznych pracach [np. 4,26,49], natomiast pierwsze badania dotyczące możliwości blokowania receptorów RAGE, jako przekaźników sygnałów wewnątrzkomórkowych indukowanych wiązaniem się z AOPPs pochodzą z 2008 r., gdy Guo i wsp. wykazali, iż zarówno AOPPs wyizolowane od pacjentów z mocznicą, jak i te powstałe w warunkach *in vitro*, wiążą się z receptorami RAGE śródbłonna w sposób zależny od stężenia i wysycenia oraz kompetycyjnie hamują wiązanie AGEs z tym receptorem. Indukuje to wytwarzanie w komórkach śródbłonna nadtlenków, aktywację oksydazy NADPH, kaskady sygnalizacyjnej kinaz aktywowanych mioginem MAPK (ERK 1/2 i p38), translokację jądrowego czynnika NF- κ B, co nasila ekspresję cząsteczek adhezyjnych (cellular cell adhesion molecules 1 - VCAM-1, intercellular cell adhesion molecules 1 - ICAM-1) na poziomie genów i syntetyzowanych białek, powodując upośledzenie fizjologicznych funkcji śródbłonna. Autorzy przypuszczali, że zablokowanie RAGE, podobnie jak w przypadku terapii chorób przebiegających z udziałem AGEs, może mieć korzystne działanie, co potwierdzono dla przeciwciał IgG anti-RAGE lub rozpuszczalnej postaci receptora - sRAGE (soluble of RAGE) stosowanej w nadmiarze. Nie było natomiast takiego działania po zastosowaniu przeciwciał IgG wiążących AGEs (anti-AGEs) [25]. Wykorzystanie mechanizmu blokowania oddziaływań AOPPs-RAGE jest szczególnie ważne i obiecujące w cukrzycy, gdzie wskazywana jest możliwość zastosowania rozpuszczalnej postaci receptora oraz wykorzystania identyfikacji polimorfizmu genów kodujących RAGE w typowaniu do leczenia pacjentów, którzy są szczególnie „podatni” na powikłania naczyniowe cukrzycy. Ponadto daje to możliwość zaprojektowania odpowiednich działań terapeutycznych, aby zapobiec lub wręcz odwrócić uszkodzenia wywołane przez przewlekłą hiperglikemię, niezależnie od jej etiologii [54]. W ostatnim okresie liczba badań dotycząca wyjaśnienia mechanizmów wiązania AOPPs do receptorów RAGE i wywołanych przez nie działań stale wzrasta, gdyż nie są one szczegółowo wyjaśnione. Zhou i wsp. stosując technikę koimmunoprecypitacji i immunofluorescencji u zwierząt doświadczalnych (myszy), wykazali kolokalizację i interakcję AOPPs z RAGE na podocytach, co zwiększa ekspresję RAGE na tych komórkach. Blokowanie receptorów przez anti-RAGE IgG lub ich „wyciszenie” przez siRNA [(small interfering RNA); dwuniciowe cząsteczki RNA o długości 20-25 par zasad powodujące wyciszenie ekspresji genów o homologicznej sekwencji], znacząco chroniło podocyty przed indukowaną AOPPs apoptozą zarówno *in vitro* jak i *in vivo* i zmniejszało albuminurię związaną z odkładaniem się AOPPs w podocytach u myszy. Indukowana przez AOPPs aktywacja oksydazy NADPH i nasilone wytwarzanie wewnątrzkomórkowego nadtlenku było w większości hamowane przez anti-RAGE IgG lub siRNA, jednak blokowanie RAGE obniżało aktywację pro-

apoptotycznego szlaku, zależnego od białek p53 i Bax oraz kaspaz. Autorzy wskazują, iż interakcja AOPPs z RAGE przez te mechanizmy może uczestniczyć w progresji CKD. Zahamowanie czy przerwanie zależnego od kompleksu AOPPs-RAGE samonapędzającego się koła stresu oksydacyjnego w kłębuszkach może być niezwykle obiecujące w leczeniu chorób nerek o różnej etiologii [70].

Istotnym aspektem powyższych obserwacji wydaje się możliwość farmakologicznego modulowania ekspresji różnych izoform receptora RAGE, co wykazano dla oddziaływań z AGEs. Największe jak dotąd znaczenie mają izoformy sRAGE, które „neutralizują” indukowane ligandami uszkodzenia przez działanie na zasadzie „przynęty” – wylapując różnorodne ligandy i nie dopuszczając do ich wiązania z receptorem błonowym oraz uruchomienia wewnątrzkomórkowej kaskady sygnalizacyjnej. Wiadomo, że u osób z cukrzycą połączenie AGEs-RAGE generuje OS i wzrost ekspresji cząsteczek zapalnych w komórkach endotelialnych, co odgrywa istotną rolę w rozwoju naczyniowych powikłań cukrzycy. Przez modulowanie ekspresji izoform RAGE, będzie możliwe zmniejszenie tych powikłań, bowiem wykazano odwrotną korelację między ich częstością a ilością sRAGE. Wskazuje się na możliwość zastosowania w tym celu blokerów receptora angiotensyny II (angiotensin receptor blockers – ARBs), sartanów, które są powszechnie używane w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem i/lub cukrzycą. Potwierdzono zdolność do hamowania w ludzkich komórkach endotelialnych ekspresji związanej z błoną i rozpuszczalnej izoformy RAGE indukowanej przez TNF- α przez trzy z nich - irbesartan, telmisartan i cyleksetyl kandesartanu, co opierając się na ich plejotropowym działaniu, stawia je na czele terapii ukierunkowanych na RAGE [24]. Jest to szczególnie obiecujące w cukrzycy, gdzie rola receptorów RAGE i mechanizmów sygnalizacji w patomechanizmie choroby i jej powikłań jest dobrze udokumentowana. Ponadto, co istotne RAGE są receptorami wieloligandowymi i oprócz wiązania AGE, również ulegają aktywacji przez wiązanie produktów powstałych w wyniku glikacji i utleniania białek i lipidów, a także mediatorów zapalenia - S100/kalgranulin i białek HMGB1 (high mobility group box protein 1). Stanowi to platformę łączącą RAGE zarówno z następstwami, jak i przyczynami zaburzeń biochemiczno-klinicznych obydwu typów cukrzycy, zarówno typu 1 jak i 2. Pozwoli to na zaprojektowanie nowych schematów leczenia hipoglikemizującego, ukierunkowanych oprócz zasadniczego celu (normalizacja glikemii), na zapobieganie indukowanych hiperglikemią powikłaniom naczyniowym cukrzycy, bez względu na ich etiologię [54].

PODSUMOWANIE

Liczne dane literaturowe potwierdzające udział OS i zwiększonego stężenia AOPPs w patogenezie i przebiegu wielu chorób skłoniły również do poszukiwania możliwości skutecznych, konwencjonalnych oraz innowacyjnych metod terapii. Potwierdzono przydatność i skuteczność N-acetylocysteiny, będącej pierwszym lekiem badanym w zapobieganiu powstawania AOPPs.

Zainteresowania badaczy skupiły się przede wszystkim na możliwości wykorzystania plejotropowego działania leków rutynowo stosowanych w leczeniu chorób cywilizacyjnych, zwłaszcza tych z grupy leków hipotensyjnych, hipolipemicznych czy hipoglikemicznych. Dobrą perspektywą w farmakoterapii chorób przebiegających z udziałem AOPPs jest możliwość zastosowania i wykorzystania związków o właściwościach antyoksydacyjnych, również pochodzenia naturalnego, w obniżaniu stężenia i/lub zahamowaniu tworzenia AOPPs, co stanowi dobrą, nieinwazyjną i stosunkowo tanią metodę leczenia. Natomiast wykazanie wiązania się AOPPs z tym

samym receptorem RAGE co zaawansowane produkty glikacji białek może, przez blokowanie kaskady przekazywania wewnątrzkomórkowego, stać się obiecującym celem terapeutycznym w leczeniu wielu chorób, zwłaszcza przebiegających z hiperqlikemią i stresem oksydacyjnym, takich jak cukrzyca, miażdżycy, choroby nerek czy serca, ze względu na duży problem kliniczny, społeczny i ekonomiczny jaki one stanowią. Badania dotyczące możliwości zastosowania różnych związków blokujących wiązanie AOPPs z RAGE prawdopodobnie stanowią przyszłość innowacyjnych strategii terapeutycznych chorób przebiegających z udziałem AOPPs.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Anraku M., Kitamura K., Shintomo R., Takeuchi K., Ikeda H., Nagano J., Ko T., Mera K., Tomita K., Otogiri M.: Effect of intravenous iron administration frequency on AOPP and inflammatory biomarkers in chronic hemodialysis patients: a pilot study. *Clin. Biochem.*, 2008; 41: 1168-1174
- [2] Ardestani A., Yazdanparast R., Jamshidi S.: Therapeutic effects of Teucrium polium extract on oxidative stress in pancreas of streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Med. Food*, 2008; 11: 525-532
- [3] Atukeren P., Aydin S., Uslu E., Gumustas M.K., Cakatay U.: Redox homeostasis of albumin in relation to alpha-lipoic acid and dihydro-lipoic acid. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2010; 3: 206-213
- [4] Baba S.P., Hellmann J., Srivastava S., Bhatnagar A.: Aldose reductase (AKR1B3) regulates the accumulation of advanced glycosylation end products (AGEs) and the expression of AGE receptor (RAGE). *Chem. Biol. Interact.*, 2011; 191: 357-363
- [5] Baskol G., Demir H., Baskol M., Kilic E., Ates F., Karakukcu C., Ustald M.: Investigation of protein oxidation and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis. *Cell Biochem. Funct.*, 2006; 24: 307-311
- [6] Bochi G.V., Torbitz V.D., Cargnin L.P., Sangoi M.B., Santos R.C., Gomes P., Moresco R.N.: Fructose-1,6-bisphosphate and N-acetylcysteine attenuate the formation of advanced oxidation protein products, a new class of inflammatory mediators, *in vitro*. *Inflammation*, 2012; 35: 1786-1792
- [7] Cao W., Xu J., Zhou Z.M., Wang G.B., Hou F.F., Nie J.: Advanced oxidation protein products activate intrarenal renin-angiotensin system via a CD36-mediated, redox-dependent pathway. *Antioxid. Redox Signal.*, 2013; 18: 19-35
- [8] Celec P., Jurkovičová I., Buchta R., Bartík I., Gardlík R., Pálffy R., Mucska I., Hodosy J.: Antioxidant vitamins prevent oxidative and carbonyl stress in an animal model of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.*, 2013, 17: 867-871
- [9] Chakraborty A., Chowdhury S., Bhattacharya M.: Effect of metformin on oxidative stress, nitrosative stress and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2011; 93: 56-62
- [10] Chen S., Liu L., Sun X., Liu Y., Song T.: Captopril restores endothelium-dependent relaxation induced by advanced oxidation protein products in rat aorta. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2005; 46: 803-809
- [11] Chen S.X., Song T., Zhou S.H., Liu Y.H., Wu S.J., Liu L.Y.: Protective effects of ACE inhibitors on vascular endothelial dysfunction induced by exogenous advanced oxidation protein products in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 2008; 584: 368-375
- [12] Cumaoglu A., Ozansoy G., Irat A.M., Aricioglu A., Karasu C., Ari N.: Effect of long term, non cholesterol lowering dose of fluvastatin treatment on oxidative stress in brain and peripheral tissues of streptozotocin-diabetic rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 2011; 654: 80-85
- [13] Cumaoglu A., Stefek M., Bauer V., Ari N., Aricioglu A., Karasu C.: Glycoxidative and nitrosative stress in kidney of experimental diabetic rats: effects of the pyridindole antioxidant stobadine. *Neuro. Endocrinol. Lett.*, 2010; 31: 313-318
- [14] Demirbilek M.E., Kilic N., Komurcu H.F., Akin K.O.: Advanced oxidation protein products in aged with dementia. *Am. J. Immunol.*, 2007; 3: 52-55
- [15] Djordjevic B., Baralic I., Kotur-Stevuljevic J., Stefanovic A., Ivanisevic J., Radivojevic N., Andjelkovic M., Dikic N.: Effect of astaxanthin supplementation on muscle damage and oxidative stress markers in elite young soccer players. *J. Sports Med. Phys. Fitness*, 2012; 52: 382-392
- [16] Dodd S., Dean O., Copolov D.L., Malhi G.S., Berk M.: N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2008; 8: 1955-1962
- [17] El-Khawaga O.Y., Abou-Seif M.A.: Biochemical studies on antioxidant and oxidant activities of some plant extracts. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2010; 14: 731-738
- [18] Esteghamati A., Eskandari D., Mirmiranpour H., Noshad S., Mo-usavizadeh M., Hedayati M., Nakhjavani M.: Effects of metformin on markers of oxidative stress and antioxidant reserve in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Clin. Nutr.*, 2013; 32: 179-185
- [19] Fabian E., Gerstorfer I., Thaler H.W., Stundner H., Biswas P., Elmadfa I.: Nutritional supplementation affects postoperative oxidative stress and duration of hospitalization in patients with hip fracture. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 2011; 123: 88-93
- [20] Fassett R.G., Coombes J.S.: Astaxanthin in cardiovascular health and disease. *Molecules*, 2012; 17: 2030-2048
- [21] Gallardo J.M., Prado-Urbe M.C., Amato D., Paniagua R.: Inflammation and oxidative stress markers by pentoxifylline treatment in rats with chronic renal failure and high sodium intake. *Arch. Med. Res.*, 2007; 38: 34-38
- [22] Gąsior M., Czekaj A.D., Przybylska K., Janecka A.M., Siedlecki Ł.: Plejotropowe działanie statyn. *Choroby Serca i Naczyn.*, 2008; 5: 141-145
- [23] Gleisner A., Martinez L., Pino R., Rojas I.G., Martinez A., Asenjo S., Rudolph M.I.: Oxidative stress markers in plasma and urine of prepubertal patients with type 1 diabetes mellitus. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2006; 19: 995-1000
- [24] Grossin N., Boulanger E., Wautier M.P., Wautier J.L.: The different isoforms of the receptor for advanced glycation end products are modulated by pharmacological agents. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2010; 45: 143-153

- [25] Guo Z.J., Niu H.X., Hou F.F., Zhang L., Fu N., Nagai R., Lu X., Chen B.H., Shan Y.X., Tian J.W., Nagaraj R.H., Xie D., Zhang X.: Advanced oxidation protein products activate vascular endothelial cells via a RAGE-mediated signaling pathway. *Antioxid. Redox Signal.*, 2008; 10: 1699-1712
- [26] Hegab Z., Gibbons S., Neyses L., Mamas M.A.: Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. *World J. Cardiol.*, 2012; 4: 90-102
- [27] Hodkova M., Dusilova-Sulkova S., Skalicka A., Kalousova M., Zima T., Bartunkova J.: Influence of parenteral iron therapy and oral vitamin E supplementation on neutrophil respiratory burst in chronic hemodialysis patients. *Ren. Fail.*, 2005; 27: 135-141
- [28] Jasińska M., Owczarek J., Orszulak-Michalak D.: Statins: a new insight into their mechanisms of action and consequent pleiotropic effects. *Pharmacol. Rep.*, 2007; 59: 483-499
- [29] Kalousová M., Skrha J., Zima T.: Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein products in patients with diabetes mellitus. *Physiol. Res.*, 2002; 51: 597-604
- [30] Kalousová M., Zák A., Soukupová J., Stipek S., Malbohan I.M., Zima T.: Advanced glycation and oxidation products in patients with atherosclerosis. *Cas. Lek. Cesk.*, 2005; 144: 385-389
- [31] Kaneda H., Taguchi J., Ogasawara K., Aizawa T., Ohno M.: Increased level of advanced oxidation protein products in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 2002; 162: 221-225
- [32] Kiliś-Pstrusińska K.: Karnozyna i karnozynaza a choroby nerek. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2012; 66: 215-221
- [33] Koc E., Reis K.A., Ebinc F.A., Pasaoglu H., Demirtas C., Omeroglu S., Deric U.B., Guz G., Erten Y., Bali M., Arinsoy T., Sindel S.: Protective effect of beta-glucan on contrast induced-nephropathy and a comparison of beta-glucan with nebulivol and N-acetylcysteine in rats. *Clin. Exp. Nephrol.*, 2011; 15: 658-665
- [34] Kołodziej T., Szybejko-Machaj G., Kubicka V., Białynicki-Birula R.: Pentoksyfilina w leczeniu zaostrzeń atopowego zapalenia skóry u dzieci. *Dermatologia Kliniczna*, 2003; 5: 17-19
- [35] Lazárová M., Stejskal D., Lacná B., Václavík J., Adamovská S., Ochmanová R., Hanák V., Skácelová M.: The antioxidant acetylcysteine reduces oxidative stress by decreasing level of AOPPs. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*, 2004; 148: 131-133
- [36] Lee S.H., Nam B.Y., Kang E.W., Han S.H., Li J.J., Kim do H., Kim S.H., Kwak S.J., Park J.T., Chang T.I., Yoo T.H., Han D.S., Kang S.W.: Effects of an oral adsorbent on oxidative stress and fibronectin expression in experimental diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2010; 25: 2134-2141
- [37] Licastro F., Dogliotti G., Goi G., Malavazos A.E., Chiappelli M., Corsi M.M.: Oxidated low-density lipoproteins (oxLDL) and peroxides in plasma of Down syndrome patients. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 2007; 44 (Suppl. 1): 225-232
- [38] Liu H., Han T., Tian J., Zhu Z.Y., Liu Y., Li Y., Xiao S.X., Li Y., Feng Y.Y.: Monitoring oxidative stress in acute-on-chronic liver failure by advanced oxidation protein products. *Hepato. Res.*, 2012; 42: 171-180
- [39] Madian A.G., Myracle A.D., Diaz-Maldonado N., Rochelle N.S., Janle E.M., Regnier F.E.: Determining the effects of antioxidants on oxidative stress induced carbonylation of proteins. *Anal. Chem.*, 2011; 83: 9328-9336
- [40] Mancuso M., Orsucci D., Logerfo A., Rocchi A., Petrozzi L., Nesti C., Galetta F., Santoro G., Murri L., Siciliano G.: Oxidative stress biomarkers in mitochondrial myopathies, basally and after cysteine donor supplementation. *J. Neurol.*, 2010; 257: 774-781
- [41] Meaney E., Vela A., Samaniego V., Meaney A., Asbun J., Zempolteca J.C., Elisa Z.N., Emma M.N., Guzman M., Hicks J., Ceballos G.: Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitrooxidation in metabolic syndrome: the mefisto study. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2008; 35: 895-903
- [42] Morsy M.D., Mostafa O.A., Hassan W.N.: A potential protective effect of α -tocopherol on vascular complication in spinal cord reperfusion injury in rats. *J. Biomed. Sci.*, 2010; 17: 55
- [43] Nascimento M.M., Suliman M.E., Silva M., Chinaglia T., Marchioro J., Hayashi S.Y., Riella M.C., Lindholm B., Anderstam B.: Effect of oral N-acetylcysteine treatment on plasma inflammatory and oxidative stress markers in peritoneal dialysis patients: a placebo-controlled study. *Perit. Dial. Int.*, 2010; 30: 336-342
- [44] Nemzer B.V., Rodriguez L.C., Hammond L., Disilvestro R., Hunter J.M., Pietrzowski Z.: Acute reduction of serum 8-iso-PGF₂- α and advanced oxidation protein products *in vivo* by a polyphenol-rich beverage; a pilot clinical study with phytochemical and *in vitro* antioxidant characterization. *Nutr. J.*, 2011; 10: 67
- [45] Nie J., Hou F.F.: Role of reactive oxygen species in the renal fibrosis. *Chin. Med. J.*, 2012; 125: 2598-2602
- [46] Noyan T., Güler A., Sekeroglu M.R., Kamaci M.: Serum advanced oxidation protein products, myeloperoxidase and ascorbic acid in pre-eclampsia and eclampsia. *Aust. N.Z. J. Obstet. Gynaecol.*, 2006; 46: 486-491
- [47] Ozdem S., Nacitarhan C., Gulay M.S., Hatipoglu F.S., Ozdem S.S.: The effect of ascorbic acid supplementation on endosulfan toxicity in rabbits. *Toxicol. Ind. Health*, 2011; 27: 437-446
- [48] Páez P.L., Becerra M.C., Albesa I.: Comparison of macromolecular oxidation by reactive oxygen species in three bacterial genera exposed to different antibiotics. *Cell Biochem. Biophys.*, 2011; 61: 467-472
- [49] Pietkiewicz J., Seweryn E., Bartyś A., Gamian A.: Receptory końcowych produktów zaawansowanej glikacji – znaczenie fizjologiczne i kliniczne. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 511-523
- [50] Piwowar A.: Zaawansowane produkty utleniania białek. Część I. Mechanizm powstawania, struktura i właściwości. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2010; 28: 166-169
- [51] Piwowar A.: Aspekty biochemiczne i kliniczne zaawansowanych produktów utleniania białek w chorobach nerek i zaburzeniach metabolicznych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2014; 68: 179-190
- [52] Piwowar A.: Zaawansowane produkty utleniania białek jako potencjalny czynnik diagnostyczny i prognostyczny w chorobach o wskazywanym udziale stresu oksydacyjnego. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2014; 68: 446-458
- [53] Piwowar A., Knapik-Kordecka M., Warwas M.: AOPP and its relations with selected markers of oxidative/antioxidative system in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2007; 77: 188-192
- [54] Ramasamy R., Yan S.F., Schmidt A.M.: Receptor for AGE (RAGE): signaling mechanisms in the pathogenesis of diabetes and its complications. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2011; 1243: 88-102
- [55] Rybka J., Kędzióra-Kornatowska K., Kupczyk D., Kozakiewicz M., Czuczajko J., Szewczyk-Golec K., Szypuła J., Kędzióra J., Błaszczak R.: Ocena parametrów stresu oksydacyjnego u chorych w wieku podeszłym leczonych z powodu pierwotnego nadciśnienia tętniczego w porównaniu z chorymi leczonymi z powodu cukrzycy typu 2 oraz osobami zdrowymi. *Przegląd Kardiodiabetologiczny*, 2011; 6: 234-242
- [56] Said U.Z., Saada H.N., Abd-Alla M.S., Elsayed M.E., Amin A.M.: Hesperidin attenuates brain biochemical changes of irradiated rats. *Int. J. Radiat. Biol.*, 2012; 88: 613-618
- [57] Sefi M., Fetoui H., Makni M., Zeghal N.: Mitigating effects of antioxidant properties of *Artemisia campestris* leaf extract on hyperlipidemia, advanced glycation end products and oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *Food Chem. Toxicol.*, 2010; 48: 1986-1993
- [58] Sefi M., Fetoui H., Soudani N., Chtourou Y., Makni M., Zeghal N.: *Artemisia campestris* leaf extract alleviates early diabetic nephropathy in rats by inhibiting protein oxidation and nitric oxide end products.

Pathol. Res. Pract., 2012; 208: 157-162

[59] Selmeçli L., Seres L., Antal M., Lukács J., Regöly-Mérei A., Acsády G.: Advanced oxidation protein products (AOPP) for monitoring oxidative stress in critically ill patients: a simple, fast and inexpensive automated technique. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2005; 43: 294-297

[60] Servettaz A., Guilpain P., Goulvestre C., Chéreau C., Hercend C., Nicco C., Guillevin L., Weill B., Mouthon L., Batteux F.: Radical oxygen species production induced by advanced oxidation protein products predicts clinical evolution and response to treatment in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007; 66: 1202-1209

[61] Skvarilová M., Bulava A., Stejskal D., Adamovská S., Bartek J.: Increase level of advanced oxidation products (AOPP) as a marker of oxidative stress in patients with acute coronary syndrome. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*, 2005; 149: 83-87

[62] Sroka Z., Gamian A., Cisowski W.: Niskocząsteczkowe związki przeciwutleniające pochodzenia naturalnego. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 34-41

[63] Vostálová J., Galandáková A., Svobodová A.R., Kajabová M., Schneiderka P., Zapletalová J., Strebl P., Zdražil J.: Stabilization of oxidative stress 1 year after kidney transplantation: effect of calcineurin immunosuppressives. *Ren. Fail.*, 2012; 34: 952-959

[64] Witko-Sarsat V., Friedlander M., Capeillère-Blandin C., Nguyen-Khoa T., Nguyen A.T., Zingraff J., Jungers P., Descamps-Latscha B.: Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.*, 1996; 49: 1304-1313

[65] Witko-Sarsat V., Friedlander M., Nguyen Khoa T., Capeillère-Blandin C., Nguyen A.T., Canteloup S., Dayer J.M., Jungers P., Drüeke

T., Descamps-Latscha B.: Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J. Immunol.*, 1998; 161: 2524-2532

[66] Witko-Sarsat V., Gausson V., Descamps-Latscha B.: Are advanced oxidation protein products potential uremic toxins? *Kidney Int. Suppl.*, 2003; 84: S11-S14

[67] Witko-Sarsat V., Nguyen-Khoa T., Jungers P., Drüeke T.B., Descamps-Latscha B.: Advanced oxidation protein products as a novel molecular basis of oxidative stress in uraemia. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1999; 14 (Suppl. 1): 76-78

[68] Yelken B., Caliskan Y., Gorgulu N., Altun I., Yilmaz A., Yazici H., Oflaz H., Yildiz A.: Reduction of uric acid levels with allopurinol treatment improves endothelial function in patients with chronic kidney disease. *Clin. Nephrol.*, 2012; 77: 275-282

[69] Zadrzil J., Horak P., Strebl P., Krejci K., Kajabova M., Schneiderka P., Zapletalova J., Galandakova A., Vostalova J., Vaverkova H.: *In vivo* oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) aopp and tas after kidney transplantation: a prospective, randomized one year study comparing cyclosporine A and tacrolimus based regiments. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*, 2012; 156: 14-20

[70] Zhou L.L., Cao W., Xie C., Tian J., Zhou Z., Zhou Q., Zhu P., Li A., Liu Y., Miyata T., Hou F.F., Nie J.: The receptor of advanced glycation end products plays a central role in advanced oxidation protein products-induced podocyte apoptosis. *Kidney Int.*, 2012; 82: 759-770

Autorka deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.