

Oxidační stres u pacientů s onemocněním ledvin

J. Vostálová¹, A. Galandáková¹, P. Štrebl², J. Zadražil², M. Kajabová³, P. Schneiderka³

¹ Ústav lékařské chemie a biochemie Lékařské fakulty UP Olomouc, přednostka prof. RNDr. Jitka Ulrichová, CSc.

² III. interní nefrologická, revmatologická a endokrinologická klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednostka prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

³ Oddělení klinické biochemie a imunogenetiky FN Olomouc, vedoucí oddělení doc. RNDr. Tomáš Adam, Ph.D.

Souhrn: Pacienti s chronickým onemocněním ledvin jsou vystaveni oxidačnímu stresu (OS), který se podílí na zhoršení zdravotního stavu. Snížená exkreční schopnost ledvin vede k akumulaci látek s prooxidačními vlastnostmi, které poškozují nejen ledviny, ale celý organismus, včetně kardiovaskulárního systému. Jednotlivé složky antioxidantního systému hrají významnou roli v eliminaci OS. Právě sledování hladin antioxidantů a produktů OS u těchto pacientů a jejich správná interpretace ve vztahu k funkci ledvin a dalších orgánů, může přispět k zefektivnění jejich léčby a zlepšení zdravotního stavu.

Klíčová slova: reaktivní formy kyslíku a dusíku – antioxidanty – ledviny – dialýza – transplantace – imunosupresiva

Oxidative stress in kidney disease patients

Summary: Patients with chronic kidney disease are exposed to oxidative stress (OS) that contributes to deterioration of health. Decrease in renal excretory capacity contributes to the accumulation of pro-oxidative substances that are detrimental not only to kidney but to the whole organism including the cardiovascular system. Components of antioxidant system play an important role in the elimination of the OS. The monitoring of antioxidant levels and products of oxidative damage in these patients and the correct interpretation of relationship between these markers and the function of kidney and other organs may contribute to the more effective treatment and health improvement of the patients.

Key words: reactive oxygen and nitrogen species – antioxidants – kidney – dialysis – transplantation – immunosuppressives

Úvod

U nemocných s chronickým selháním ledvin je pozorován výrazný nárůst incidence kardiovaskulárních komplikací. Incidence kardiovaskulárních onemocnění je přibližně 10–20krát vyšší u nemocných s chronickým selháním ledvin v porovnání s běžnou populací. Kardiovaskulární komplikace jsou příčinou téměř 50–60 % úmrtí pacientů po transplantaci ledviny (TL) [1–4]. Na této skutečnosti se podílí celá řada rizikových faktorů (tab. 1), včetně netradičního rizikového faktoru oxidačního stresu (OS) [5,6].

Volné radikály a oxidační stres

Volné radikály (VR) jsou atomy nebo molekuly, které mají alespoň jeden orbital s jedním nepárovým elektronem. Vznikají ztrátou či přijetím elektronu, což je činí nestabilními a vysoce reaktivními. Radikály se snaží chybějící elektron doplnit nebo odevzdat reakcí s okolními molekulami, čímž dochází k tvorbě dalších radikálů. Řetězová re-

akce je ukončena, setkají-li se dva VR nebo setká-li se radikál s látkou, jejíž radikál je stabilnější a může přetrvávat delší dobu, aniž by reagoval s další molekulou ve svém okolí [7].

V organismu vznikají 2 formy reaktivních sloučenin. Jedna forma je odvozena od kyslíku – reaktivní formy kyslíku (ROS) [8], druhá od dusíku – reaktivní formy dusíku (RNS) [9].

Mezi reaktivní formy kyslíku a dusíku (RONS) se řadí nejen VR, ale také sloučeniny, které samy radikály nejsou, ale mohou se podílet na jejich vzniku (tab. 2).

Na vzniku RONS se podílí řada faktorů, které můžeme rozdělit na exogenní a endogenní. **Endogenními** zdroji radikálů jsou: dýchací řetězec, metabolismus endogenních a exogen-

Tab. 1. Faktory podílející se na rozvoji kardiovaskulárních onemocněních u pacientů s chronickým selháním ledvin. Upraveno podle [5].

Tradiční rizikové faktory

hypertenze
dyslipidemie
diabetes mellitus
kouření
věk

Netradiční rizikové faktory

anémie
proteinurie
zánět
oxidační stres
srážení krve

Rizikové faktory spojené s dialýzou

bakteriemie
chronická glykemie
nadbytek extracelulární tekutiny

aktivace renin-angiotenzinového systému
hyperhomocysteinemie
hypertrofie levé komory
nerovnováha v metabolismu vápníku a fosforu

Tab. 2. Přehled reaktivních forem kyslíku a dusíku, jejich hlavní enzymatické zdroje. Upraveno podle [7,9].

Reaktivní formy kyslíku		Reaktivní formy dusíku	
superoxidový radikál	$O_2^{\cdot-}$	oxid dusnatý	$NO^{\cdot}$
hydroxylový radikál	$HO^{\cdot}$	oxid dusičitý	$NO_2^{\cdot}$
alkoxylový radikál	$RO^{\cdot}$	peroxynitrit	$ONOO^{\cdot}$
alkylperoxylový radikál	$ROO^{\cdot}$	nitrosyl	NO^+
singletový kyslík	1O_2	oxid dusitý	N_2O_3
peroxid vodíku	H_2O_2	oxid dusičitý	N_2O_4
organický hydroperoxid	$ROOH$	alkylperoxynitrit	$ROONO$
kyselina chlorná	$HOCl$	kyselina dusitá	HNO_2
Enzymy podílející se na produkci reaktivní forem kyslíku a dusíku			
myeloperoxidáza	NADPH-oxidáza	NO-syntáza	
cyklooxygenáza-1,-2	lipoxygenáza-5,-12		

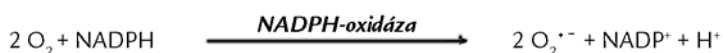


Obr. 1. Fentonova reakce [35]. Reakcí tranzitního kovu (např. dvojmocného železa) s peroxidem vodíku (peroxydy) vzniká velmi reaktivní, a tedy nebezpečný hydroxylový radikál ($HO^{\cdot}$) a hydroxidový anion (OH^-).

ních látek, syntéza prostaglandinů, aktivace bílých krvinek, fagocytóza, autooxidace thiolů, hyperglykemie, ischemie/reperfuze atd. Mezi **exogenní** zdroje řadíme ionizující a ultrafialové záření, intoxikace kovy, kouření, některá léčiva aj. [10]. K produkci VR přispívají atomy přechodných kovů (železo, měď, nikl, mangan, titan aj.), které, pokud nejsou vázány na bílkovinu, velmi ochotně reagují s peroxidem vodíku za vzniku ROS. Produktem této tzv. Fentonovy reakce je velmi reaktivní hydroxylový radikál ($HO^{\cdot}$) (obr. 1). $HO^{\cdot}$ může reagovat s okolními makromolekulami a poškodovat je. Dalším produktem Fentonovy reakce je hydroxidový anion (OH^-), který je odstraňován činností nárazníkových systémů [10].

RONs jsou pro funkci organismu nezbytné a prospěšné, protože v ní-

kých koncentracích hrají roli signálních molekul a zapojují se např. do reakcí imunitního systému. Při infekci jsou součástí obranné mašinerie buňky. Stimulace leukocytů a makrofágů je spojena s aktivací NADPH-oxidázy, která katalyzuje syntézu superoxidového radikálu (obr. 2) [11]. Také radikál oxidu dusnatého ($NO^{\cdot}$) tvořený syntázou oxidu dusnatého je nezbytný pro funkci endotelu. Tento radikál však ochotně reaguje se superoxidovým radikálem za vzniku peroxynitritu ($ONOO^{\cdot}$), který se podílí na modifikaci proteinů, lipidů a nukleových kyselin. Z peroxynitritu vzniká kyselina peroxynitritová ($ONOOH$), která se rozkládá na $HO^{\cdot}$ a radikál oxidu dusičitého ($NO_2^{\cdot}$), který oxiduje mastné kyseliny a modifikuje aminokyseliny. Snížení vnitrobuněčné hladiny $NO^{\cdot}$ reakcí s $O_2^{\cdot-}$ vede k poruchám funkce endotelu a k ateroskleróze. $ONOO^{\cdot}$ reaguje snadno s kyselinou chlornou, která je tvořena myeloperoxidázou, a vzniká chlorid nitrylu (NO_2Cl) a $NO_2^{\cdot}$, které oxidačně modifikují makromolekuly ve svém okolí [12]. Při vzestupu hladiny RONS dochází ke změně oxidoredukčního stavu buňky a ovlivnění signálních drah, např. signální dráhy řízené



Obr. 2. Reakce katalyzovaná NADPH-oxidázou [35]. NADPH-oxidáza katalyzuje vznik superoxidu ($O_2^{\cdot-}$) jedoelektronovou redukcí kyslíku.

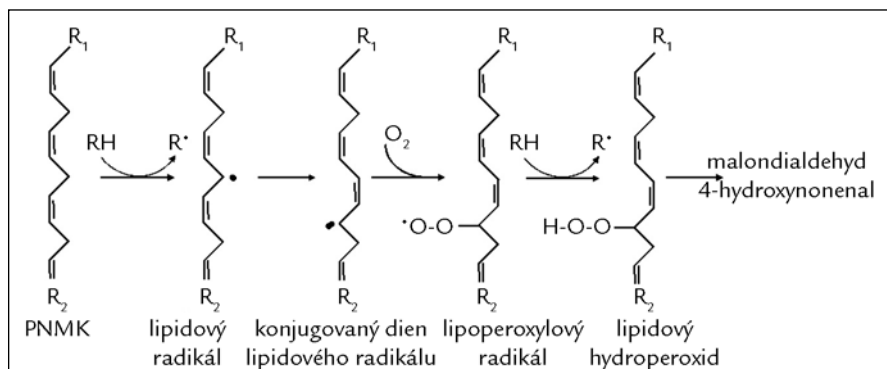
komplexem aktin-Keap 1 s jaderným faktorem Nrf2, která řídí syntézu některých antioxidačních enzymů a enzymů 2. fáze [13]. Za normálních fyziologických podmínek je mezi produkcí RONS a hladinou antioxidantů udržována rovnováha celou řadou proteinů a nízkomolekulárních látek. Při výrazné nadprodukcí RONS dochází ke změnám, které mohou vyústit až ve smrt buňky. Stav způsobený nadměrnou tvorbou RONS a nedostatečnou schopností organismu odstraňovat reaktivní meziprodukty se nazývá oxidační stres (OS) [14].

Reakce reaktivních forem kyslíku a dusíku s biomolekulami

RONs jsou velice nestabilní a velmi reaktivní a mohou napadnout prakticky jakoukoli molekulu v lidském těle. Nejčastěji dochází k poškození nenasycených mastných kyselin fosfolipidů buněčných membrán (narušení funkce membrán), bílkovin (inaktivace enzymů, poškození transportních molekul, receptorů) a nukleových kyselin (změny genetické informace, mutace).

Lipidy

Poškození mastných kyselin (MK) působením VR nazýváme peroxidace lipidů. Cílem RONS jsou nejčastěji polyenasycené mastné kyseliny (PNMK). V průběhu peroxidace PNMK se vytváří dieny, hydroperoxydy a peroxydy, dochází ke štěpení modifikovaných PNMK a vzniku reaktivních strukturně rozmanitých derivátů uhlovodíků, např. alkanalů (malondialdehydu), alkenolů a jejich hydroxyderivátů (4-hydroxynonenalu) (obr. 3), které je možné sledovat nejen v tělních tekutinách [15], ale i ve vydechaném vzduchu pacientů léčených dialýzou [16]. K oxidační modifikaci dochází také u lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL), které se nazývají oxidované LDL (ox-LDL). Ox-LDL se podílí na poškození cévních stěn a časném stadiu aterosklerózy [17]. LDL částice mohou být také modifikovány kyselinou chlornou. Takto oxidačně modifikované LDL stimulují zá-



Obr. 3. Poškození mastných kyselin působením volných radikálů (peroxidace lipidů). Proces lipoperoxidace začíná odejmutím vodíkového atomu z metylenové skupiny polynenasycené mastné kyseliny (PNMK; např. působením HO•) za vzniku lipidového radikálu. Následně dochází k přesunu vazeb a vzniku konjugovaného dienu, který snadno reaguje s molekulárním kyslíkem za vzniku lipoperoxylového radikálu. Ten může reagovat s další PNMK za vzniku dienu, hydroperoxidů a peroxidů, které jsou dále štěpeny za vzniku reaktivních strukturně rozmanitých derivátů uhlovodíků, např. alkanalů (malondialdehydu), alkenolů a jejich hydroxyderivátů (4-hydroxynonenalu).

nětlivou reakci vedoucí k narušení funkce endotelu [12]. Měření hladiny produktů oxidačního poškození lipidů se velmi často využívá k monitorování OS. Přehled parametrů OS je uveden v tab. 3 [18].

Proteiny

RONs reagují s proteiny a oxidačně je modifikují (modifikace postranních skupin aminokyselin, oxidace SH skupin, zesíťování peptidových řetězců), což má za následek změnu stability proteinů, např. zvýšený sklon k fragmentaci, nebo naopak rezistenci k proteolýze, tvorbě agregátů proteinů a změně jejich funkce [19].

Proteiny modifikované RONS se nazývají produkty pokročilé oxidace proteinů (AOPP) [20]. AOPP lze rozdělit na nízkomolekulární (převážně modifikovaný albumin) a vysokomolekulární (proteiny o velikosti nad 600 kD), které jsou tvořeny agregáty proteinů vznikajících z modifikovaných bílkovin. AOPP mají zvýšenou rezistenci k proteolytickému štěpení a snižují vazodilatační účinek NO•. AOPP indukují peroxidaci lipidů, syntézu prozánětlivých cytokinů a adhezivních molekul. Mají vysokou afinitu k receptoru pro pokročilé produkty glykace proteinů (RAGE). RAGE jsou exprimovány v ledvinách na povrchu endotelových a me-

zangálních buněk a také buněk hladkého svalu a makrofágů. Po navázání AOPP na RAGE je aktivován nukleární faktor κB (NF-κB), což vede ke zvýšené expresi cytokinů, k tvorbě růstových faktorů, adhezivních molekul, syntéze kolagenu IV a fibronektinu a buněčné proliferaci [20,21].

U nemocných s chronickým selháním ledvin je množství oxidačně poškozených proteinů a AOPP výrazně zvýšeno a je považováno za ukazatel OS [22]. Některé bílkoviny, které se hromadí při uremii, se mohou stát základem pro vznik AOPP (např. β₂-mikroglobulin) [23]. U pacientů v hemodialýze byla hladina oxidačně modifikovaných proteinů (karbonylovaných proteinů) signifikantně zvýšená v porovnání se zdravými jedinci [24,25]. Prodlužující se dobou hemodialyzačního léčení se jejich hladina zvyšuje [26]. AOPP mají afinitu k receptoru pro lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL) třídy B typu I, čímž se podílí na sníženém vychytávání cholesterolu a vzniku abnormálních HDL lipoproteinů s proaterogenním účinkem, a tak dochází k zvýšení kardiovaskulárního rizika těchto pacientů [27].

Nukleové kyseliny

RONs poškozují také genetický materiál oxidační modifikací dusíkatých bazí, a to vznikem zlomů řetězců DNA a tvorbou aduktů. Tyto modifikace mohou vést ke změně exprese genů, přestavbě chromozomů, zastavení replikace atd. K odstranění poškozené DNA využívají buňky specifické a nespecifické opravné mechanismy [28]. Pokud nedojde k opravení poškozené DNA, dochází ke vzniku mutací, což může vyústit až v karcinogenezi [29].

Všechny dusíkaté báze DNA mohou být oxidačně modifikovány. Nejsnáze je oxidován guanin. Reakcí s HO• vzniká 8-hydroxy-2'-deoxyguanosin (8-OH-dG), který je nejčastějším markerem využívaným pro sledování oxidačního poškození DNA [30]. Herman et al zjistili, že po hemodialýze dochází k nárůstu aktivity reparač-

Tab. 3. Klinicky používané markery oxidačního stresu. Upraveno podle [18].

Nízkomolekulární markery	Vysokomolekulární markery
akrolein	oxidované LDL
allantoin	protilátky proti oxidovaným LDL
dityrosin	pokročilé produkty oxidace lipidů
8-hydroxy-2'-deoxyguanosin	karbonylované proteiny
4-hydroxynonenal	nitrované proteiny
3-chlortyrosin	produkty pokročilé oxidace proteinů
F2-isoprostan	konečné produkty pokročilé glykace
leukotrieny	zlomy DNA
malondialdehyd	
methan	
2- a 3-nitrotyrosin	
prostaglandiny	

Tab. 4. Hlavní součásti antioxidační kapacity. Upraveno podle [7].

Nízkomolekulární antioxidanty		Vysokomolekulární antioxidanty	
glutacion	bilirubin	albumin	γ -glutamylcystein-syntetáza
koenzym Q ₁₀	karotenoidy	ceruloplasmin	glutacionperoxidáza
kyselina askorbová	kyselina močová	ferritin	glutacionreduktáza
kyselina lipová	peroxiredoxin	haptoglobin	glutacionsyntetáza
melatonin	polyfenoly	hemopexin	glutaciontransferáza
α -tokoferol	thioredoxin	laktoferin	kataláza
		transferin	paraoxonáza
			superoxiddismutáza
			thioredoxinreduktáza

ních enzymů, což svědčí o schopnosti organismu odstraňovat oxidačně poškozenou DNA [31]. S modifikací bazí dochází také ke vzniku zlomů v DNA, které je možné sledovat např. v lymfocytech dialyzovaných jedinců citlivou jednobuněčnou gelovou elektroforézou [32–34].

Antioxidační ochrana organismu

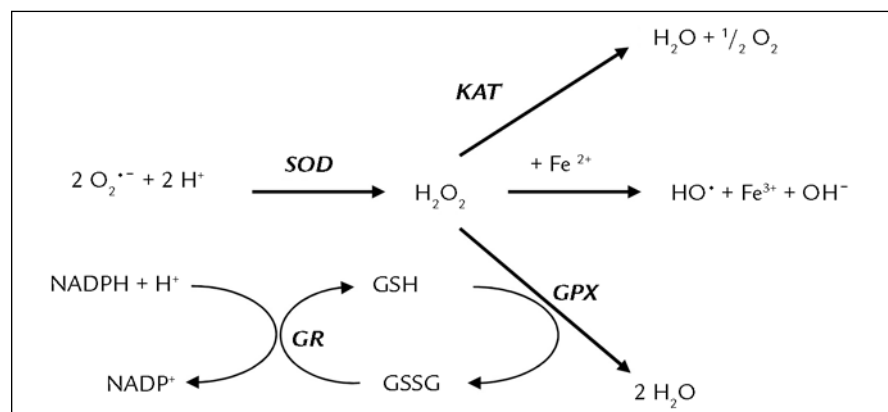
Antioxidační ochrana organismu, tzv. celková antioxidační kapacita (TAC), je soubor látek – antioxidantů a mechanismů, které byly v lidském organismu vyvinuty k odstraňování látek s prooxidačními vlastnostmi. TAC je tvořena strukturně různorodými látkami (vysokomolekulární a nízkomolekulární povahy), jejichž vzájemná souhra je nezbytná (tab. 4, obr. 4) [7].

Z vysokomolekulárních antioxidantů mají významnou funkci tyto vybrané enzymy: superoxiddismutáza (SOD), glutacionperoxidáza (GPX), kataláza (KAT), glutacionreduktáza (GR), glutaciontransferáza (GST) a proteiny vázající tranzitní kovy (albumin, transferin, ferritin, laktoferin, haptoglobin, hemopexin, ceruloplasmin, metalothioneiny a další) [35]. SOD má 3 izoformy, a to cytoplazmatickou Cu/Zn-SOD, mitochondriální Mn-SOD a extracelulární SOD (vázaná na buněčné membrány) [36]. Všechny izoformy jsou tvořeny v ledvinách ve vysokém množství [12] a podílejí se na odstraňování superoxidového radikálu za vzniku peroxidu vodíku. Ten má relativně dlouhý biologický poločas a snadno difunduje membránami. Peroxid vodíku je odstraňován enzymy KAT a GPX. KAT ho štěpí na vodu a kyslík, zatímco GPX redukuje peroxid vodíku za současné oxidace redukovaného glutationu (GSH). Aby tento enzym mohl odstraňovat peroxid vodíku, je třeba regenerovat oxidovaný glutation na GSH reakcí katalyzovanou

GR. GST katalyzuje především detoxifikační reakce elektrofilních organických látek (např. produktů peroxidace lipidů, 4-hydroxynonenalu) s GSH [35]. Vzájemný vztah antioxidačních enzymů znázorňuje obr. 4. Dalším důležitým antioxidačním mechanismem, který se podílí na odstraňování ROS, je thioredoxinový systém tvořený thioredoxinem, thioredoxinreduktázou a peroxiredoxinem. Tyto proteiny se hojně nachází v buňkách ledvinových kanálků. U pacientů se sníženou glomerulární filtrací bylo zjištěno, že se zvyšuje množství thioredoxinu spolu s C-reaktivním proteinem [37].

Z nízkomolekulárních antioxidantů má významný podíl na antioxidační ochraně plazmy (tělních tekutin) kyselina močová, která zajišťuje 35–65 % antioxidační kapacity. VR poskytují reakci s kyselinou močovou urátový radikál, který je detoxikován reakcí s kyselinou askorbovou, nebo vzniká allantoin, který je považován za marker OS [38]. Kromě toho má kyselina močová schopnost vázat ionty železa a mědi, a tím bránit produkci nebezpečného HO[•] Fentonovou reakcí [39]. Paradoxně jsou však pacienti s hyperurikémií vystaveni OS. Kyselina močová má při vysokých koncentracích prooxidační a prozánětlivé účinky, stimuluje růst buněk hladkého svalstva, moduluje funkci endoteliálních buněk a přispívá k rozvoji hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění [40,41]. U uremických pacientů a pacientů s chronickým onemocněním ledvin, kteří nejsou léčeni hemodialýzou, byly rovněž popsány změny hladiny GSH a antioxidačních enzymů [42,43]. Snížení hladiny kyseliny močové allopurinolem je provázeno zlepšením funkce ledvin u pacientů s chronickým selháním ledvin [44].

K nejdůležitějším intracelulárním nízkomolekulárním antioxidantům patří GSH. Jeho funkcí je odstraňování prakticky všech RONS, udržování sulfhydrylových skupin proteinů a peptidů v redukované formě, regenerování tokoferolu a askorbátu. GSH je nezbytný



Obr. 4. Vzájemný vztah antioxidačních enzymů [35]. Kataláza (KAT), superoxiddismutáza (SOD), glutacionreduktáza (GR), glutacionperoxidáza (GPX), redukovaný glutation (GSH), oxidovaný glutation (GSSG).

ným substrátem pro enzymatické reakce katalyzované GPX a GST a je regenerován GR. Alhamdani prokázal, že pacienti s uremií mají sníženou hladinu erytrocytárního GSH a zvýšenou hladinu malondialdehydu v porovnání se zdravou populací. Dále zjistil, že dochází k narušení syntézy GSH, protože aktivita klíčových enzymů biosyntézy γ -glutamylcysteinsyntetázy a glutationsyntetázy je snížena. Tyto změny byly pozorovány také u hemodialyzovaných pacientů a pacientů léčených peritoneální dialýzou, i když hladina GSH či aktivity enzymů glutamylcysteinsyntetázy a glutationsyntetázy nebyly jednorázovou dialýzou ovlivněny [45].

Poměr redukovaných a oxidovaných thiolů (-SH/-SS-) nízkomolekulárních a vysokomolekulárních látek ovlivňuje redoxní homeostázu v buňce. Změny v poměru -SH/-SS- jsou jedním z důležitých nástrojů, jak buňka reguluje enzymovou aktivitu, expresi proteinů a signální dráhy. K poklesu tohoto poměru dochází při zvýšené produkci RONS při OS. U pacientů s akutním nebo chronickým selháním ledvin bylo zjištěno, že albumin má zvýšené množství oxidovaných SH-skupin a má menší schopnost zapojit se do ochranných dějů buněk ledviny. Současně dochází k akumulaci homocysteinu a cysteinu, které negativně působí na endotel [12].

Stanovení antioxidační kapacity

Změny hladin nízkomolekulárních antioxidantů a změny exprese vysokomolekulárních antioxidantů, včetně aktivity antioxidačních enzymů, vyjadřují schopnost organismu jako celku vyrovnat se s OS, což se odráží v hodnotách TAC. Stanovení TAC je ve většině případů založeno na schopnosti všech součástí biologického materiálu (nízkomolekulární a vysokomolekulární povahy) neutralizovat radikály, které jsou generovány různými chemickými reakcemi. Hodnota TAC se vztahuje ke standardní látce, kterou je nejčastěji ve vodě rozpustný derivát vitamínu E (6-hydroxy-2,5,7,8-tetrametylchro-

man-2-karboxylová kyselina; Trolox). Současně je vhodné provádět stanovení nízko- a vysokomolekulárních antioxidantů a prooxidantů pro monitorování OS. Tato stanovení jsou založena na fyzikálně-chemických vlastnostech těchto látek a využívá se celé řady laboratorních metodik [46,47]. Pro posouzení OS je vhodné stanovit několik parametrů, jak antioxidační povahy, tak produktů OS, aby bylo možné získané výsledky co nejlépe interpretovat [48,49].

Také při onemocnění ledvin jsou stanovovány aktivity antioxidačních enzymů, hladiny nízko- a vysokomolekulárních antioxidantů a TAC tělních tekutin. Právě při onemocnění ledvin, kdy je narušena jejich exkreční schopnost a dochází k akumulaci nízkomolekulárních látek, např. kyseliny močové a produktů oxidačních reakcí, je hodnota TAC zkreslena. Proto je vhodné a nutné stanovovat nejenom hladiny TAC, ale i hladiny jednotlivých antioxidantů a ty korelovat s hladinami produktů OS, např. AOPP, a produkty peroxidace lipidů, aby interpretace získaných výsledků byla správná [50].

Závěr

Osoby s chronickým selháním ledvin mají vyšší riziko kardiovaskulárních onemocnění, které je jednou z hlavních příčin jejich úmrtí. Na tomto faktu se kromě celé řady faktorů významně podílí OS. Proto sledování TAC a parametrů OS, správná interpretace zjištěných dat a případná suplementace antioxidanty či zlepšení stravovacích návyků může výrazně přispět k zlepšení zdravotního stavu této skupiny osob.

Práce vznikla v rámci projektů IGA MZ ČR NS 9964/4 a MŠ ČR (MSM 6198959216).

Seznam použitých zkratk

AOPP – produkty pokročilé oxidace proteinů
GPX – glutathionperoxidáza
GR – glutathionreduktáza
GSH – redukovaný glutathion
GST – glutathiontransferáza

HDL – lipoprotein o vysoké hustotě
HO• – hydroxylový radikál
KAT – kataláza
LDL – lipoprotein s nízkou hustotou
MK – mastná kyselina
NO• – oxid dusnatý
NO₂• – radikál oxidu dusičitého
NO₂Cl – chlorid nitrylu
8-OH-dG – 8-hydroxy-2'-deoxyguanosin
ONOO• – peroxynitrit
ONOOH – kyselina peroxynitritová
OH• – hydroxidový anion
OS – oxidační stres
ox-LDL – oxidované LDL
PNMK – polynenasycené mastné kyseliny
RAGE – receptor pro pokročilé produkty glykace proteinů
ROS – reaktivní formy kyslíku
RONS – reaktivní formy kyslíku a dusíku
RNS – reaktivní formy dusíku
SOD – superoxiddismutáza
TAC – celková antioxidační kapacita
TL – transplantace ledvin
VR – volné radikály

Literatura

1. Levey AS, Betto JA, Coronado BE et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 853–906.
2. Dusilová Sulková S. Klinický význam cévního postižení u diabetiků s onemocněním ledvin – pohled neurologa. *Vnitř Lék* 2010; 56: 351–355.
3. Zemánek D. Ischemická choroba srdeční a onemocnění ledvin. *Kardiolog Rev* 2005; 4: 191–194.
4. Yeo FE, Villines TC, Bucci JR et al. Cardiovascular risk in stage 4 and 5 nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004; 11: 116–133.
5. Rucker D, Tonelli M. Cardiovascular risk and management in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 287–296.
6. Himmelfarb J. Relevance of oxidative pathways in the pathophysiology of chronic kidney disease. *Kardiolog Clin* 2005; 23: 319–330.
7. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41: 1819–1828.
8. Babior BM. Superoxide: a two-edged sword. *Braz J Med Biol Res* 1997; 30: 141–155.
9. Darley-Usmar V, Halliwell B. Blood radicals: reactive nitrogen species, reactive oxygen species, transition metal ions, and the vascular system. *Pharm Res* 1996; 13: 649–662.
10. Racek J. Oxidační stres a možnosti jeho ovlivnění. Praha: Galén 2003.
11. DeLeo FR, Renee J, McCormick S et al. Neutrophils exposed to bacterial lipopolysaccharide upregulate NADPH oxidase assembly. *J Clin Invest* 1998; 101: 455–463.

12. Himmelfarb J. Uremic toxicity, oxidative stress, and hemodialysis as renal replacement therapy. *Semin Dial* 2009; 22: 636–643.
13. Kim HJ, Vaziri ND. Contribution of impaired Nrf2-Keap1 pathway to oxidative stress and inflammation in chronic renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: F662–F671.
14. Sies H. Oxidative stress: oxidants and anti-oxidants. *Exp Physiol* 1997; 82: 291–295.
15. Alhamdani MS, Al-Kassir AH, Jaleel NA et al. Elevated levels of alkanals, alkenals and 4-HO-alkenals in plasma of hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2006; 26: 299–303.
16. Morena M, Delbosc S, Dupuy AM et al. Overproduction of reactive oxygen species in end-stage renal disease patients: a potential component of hemodialysis-associated inflammation. *Hemodial Int* 2005; 9: 37–46.
17. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE et al. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915–924.
18. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU et al. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1272–1280.
19. Zádák Z, Hyspler R, Tichá A et al. Antioxidants and vitamins in clinical conditions. *Physiol Res* 2009; 58: S13–S17.
20. Štípek S et al. Antioxidanty a volné radikály ve zdraví a v nemoci. Praha: Grada 2000.
21. Kalousová M, Zima T, Tesař V et al. Advanced glycoxidation end products in chronic diseases – clinical chemistry and genetic background. *Mutat Res* 2005; 579: 37–46.
22. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V. Oxidative stress in chronic renal failure and hemodialysis. *Nephrologie* 2003; 24: 377–379.
23. Capeillere-Blandin C, Deleveau T, Descamps-Latscha B. Structural modification of human β 2-microglobulin treated with oxygen-derived radicals. *Biochem J* 1991; 277: 175–182.
24. Mitrogianni Z, Barbouti A, Galaris D et al. Oxidative modification of albumin in predialysis, hemodialysis, and peritoneal dialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2009; 113: 234–240.
25. Simmons EM, Langone A, Sezer MT et al. Effect of renal transplantation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients. *Transplantation* 2005; 79: 914–919.
26. Pupim LB, Himmelfarb J, McMonagle E et al. Influence of initiation of maintenance hemodialysis on biomarkers of inflammation and oxidative stress. *Kidney Int* 2004; 65: 2371–2379.
27. Marsche G, Frank S, Hrzenjak A et al. Plasma-advanced oxidation protein products are potent high-density lipoprotein receptor antagonists in vivo. *Circ Res* 2009; 104: 750–757.
28. Bertram C, Hass R. Cellular responses to reactive oxygen species-induced DNA damage and aging. *Biol Chem* 2008; 389: 211–220.
29. Klaunig JE, Kamendulis LM, Hoocevar BA. Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicol Pathol* 2010; 38: 96–109.
30. Valko M, Izakovic M, Mazur M et al. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem* 2004; 266: 37–56.
31. Herman M, Ori Y, Chagnac A et al. Spontaneous DNA repair increases during hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2008; 108: c188–c193.
32. Horoz M, Bolukbas FF, Bolukbas C et al. The association of circulating leptin level with peripheral DNA damage in hemodialysis subjects. *Clin Biochem* 2006; 39: 918–922.
33. Kobras K, Schupp N, Nehrlich K et al. Relation between different treatment modalities and genomic damage of end-stage renal failure patients. *Kidney Blood Press Res* 2006; 29: 10–17.
34. Stoyanova E, Sandoval SB, Zúñiga LA et al. Oxidative DNA damage in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 879–885.
35. Racek J, Holeček V. Enzymy a volné radikály. *Chem listy* 1999; 93: 774–780.
36. Matés JM, Pérez-Gómez C, Núñez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem* 1999; 32: 595–603.
37. Tsuchikura S, Shoji T, Shimomura N et al. Serum C-reactive protein and thioredoxin levels in subjects with mildly reduced glomerular filtration rate. *BMC Nephrol* 2010; 11: 7–13.
38. Kandár R, Záková P. Allantoin as a marker of oxidative stress in human erythrocytes. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1270–1274.
39. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol* 2002; 30: 620–650.
40. Sánchez-Lozada LG, Nakagawa T, Kang DH et al. Hormonal and cytokine effects of uric acid. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 30–33.
41. Lippi G, Montagnana M, Franchini M et al. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2008; 392: 1–7.
42. Puchades Montesa MJ, González Rico MA, Solís Salguero MA et al. Study of oxidative stress in advanced kidney disease. *Nefrología* 2009; 29: 464–473.
43. Romeu M, Nogues R, Marcas L et al. Evaluation of oxidative stress biomarkers in patients with chronic renal failure: a case control study. *BMC Res Notes* 2010; 3: 20–26.
44. Siu YP, Leung KT, Tong MK et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 51–59.
45. Alhamdani MS. Impairment of glutathione biosynthetic pathway in uraemia and dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 124–128.
46. Armstrong D. *Advanced Protocols in Oxidative Stress I*. New York: Springer 2008.
47. Armstrong D. *Advanced Protocols in Oxidative Stress II*. New York: Springer 2010.
48. Cao G, Prior RL. Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. *Clin Chem* 1998; 44: 1309–1315.
49. Wayner DD, Burton GW, Ingold KU et al. Quantitative measurement of the total, peroxyl radical-trapping antioxidant capability of human blood plasma by controlled peroxidation. The important contribution made by plasma proteins. *FEBS Lett* 1985; 187: 33–37.
50. Kuchta A, Pacanis A, Kortas-Stempak B et al. Estimation of Oxidative Stress Markers in Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res* 2010; 34: 12–19.

Ing. Adéla Galandáková, Ph.D.

<http://medchemrs.upol.cz>

e-mail: galandakova.a@seznam.cz

Doručeno do redakce: 13. 5. 2011

Přijato po recenzi: 10. 10. 2011