

Received: 2013.10.20
Accepted: 2014.02.25
Published: 2014.05.08

Zaawansowane produkty utleniania białek jako potencjalny czynnik diagnostyczny i prognostyczny w chorobach o wskazywanym udziale stresu oksydacyjnego

The advanced oxidation protein products as potential diagnostic and prognostic factor in diseases of the indicated participation of oxidative stress

Agnieszka Piwowar

Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Możliwość diagnostycznego i/lub prognostycznego wykorzystania pomiaru stężenia zaawansowanych produktów utleniania białek (AOPPs) w chorobach przewlekłych o dobrze udokumentowanym udziale stresu oksydacyjnego (OS) w ich etiopatogenezie była przedmiotem licznych badań. W pracy omówiono stany patologiczne i zaburzenia, w których udział OS i oksydacyjnych modyfikacji białek jest wskazywany jako jeden z czynników etiopatogenetycznych. Przedstawiono dane dotyczące aspektów klinicznych i diagnostycznych AOPPs oraz mechanizmów biochemicznych zaburzeń w chorobach o podłożu zapalnym i autoimmunologicznym, nowotworowym, genetycznym i neurologicznym, a także ich udziału w zaburzeniach związanych z prokreacją, ciążą, porodem i wcześniactwem. Ponadto omówiono pojedyncze doniesienia literaturowe dotyczące innych stanów chorobowych, w których AOPPs stają się również obiektem intensywnych badań. Oceniono możliwości zastosowania pomiaru AOPPs jako użytecznego wskaźnika do diagnozowania, prognozowania oraz monitorowania przebiegu tych zaburzeń. Istotne znaczenie diagnostyczne i/lub prognostyczne pomiaru stężenia AOPPs wskazywane jest w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, w rozwoju powikłań ciążowych u matki i u dziecka oraz w chorobach otępiennych. Szczególnie obiecująca wydaje się możliwość ich pomiaru w surowicy krwi lub moczu w przebiegu chorób nowotworowych.

Słowa kluczowe:

zaawansowane produkty utleniania białek • stres oksydacyjny • choroby autoimmunologiczne • genetyczne • neurodegeneracyjne • nowotworowe • ciąża

Summary

The possibility of diagnostic and/or prognostic use of measuring the concentration of advanced oxidation protein products (AOPPs) in chronic diseases with well-documented involvement of oxidative stress (OS) in their pathogenesis were the subject of numerous studies. In the present study discussed the pathological conditions and disorders, in which the role of OS and oxidative damage of proteins is also indicated as one of the factors in their etiopathogenesis. The presented data concerned clinical and diagnostic aspects of AOPPs as well as biochemical mechanisms of disturbances in the infection and autoimmune diseases, cancers, genetic and neurological diseases. Participation of AOPPs in disturbances connected with fertility,

Keywords:	pregnancy delivery and prematurity are also shown. Moreover the single literature data concerning other pathological states, in which AOPPs are also becoming the object of intensive investigations are presented. The review and application possibilities of AOPPs measurement as useful marker for diagnosis, prognosis and monitoring the course of these diseases were performed. Diagnostic or prognostic utility of AOPPs are especially indicated in the course of rheumatoid arthritis, development of pregnancy complication both in mother and child, and dementia. However, AOPPs measurement seems to be most promising in plasma or urine in course of cancer diseases.
Keywords:	advanced oxidation protein products • oxidative stress • autoimmune diseases • genetic diseases • neurodegenerative diseases • cancers diseases • pregnancy
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1101545
Word count:	5987
Tables:	1
Figures:	3
References:	147

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

Wykaz skrótów: **ABCC6** – białko błonowe z kasetą wiążącą ATP z podrodziny C6 (ATP-binding cassette transporters subfamily C, member 6), **ACLF** – ostra nakładająca się na przewlekłą niewydolność wątroby (acute-on-chronic liver failure), **AGEs** – zaawansowane produkty glikacji białek (advanced glycation end products), **ALS** – stwardnienie zanikowe boczne (amyotrophic lateral sclerosis), **AOPPs** – zaawansowane produkty utleniania białek (advanced oxidation protein products), **AOPPs-BSA** – zmodyfikowana oksydacyjnie albumina wołowa (advanced oxidation protein products-bovine serum albumin), **AOPPs-RSA** – zmodyfikowana oksydacyjnie albumina szczurza (advanced oxidation protein products-rats serum albumin), **APACHE III** – skala oceny ostrych zaburzeń funkcji fizjologicznych (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), **AS** – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ankylosing spondylitis), **B-CLL** – przewlekła białaczka limfatyczna B-komórkowa (B cell chronic lymphocytic leukemia), **CD** – antygen różnicowania komórkowego (cluster of differentiation); **CAT** – katalaza (catalase), **CK** – cytokeratyna (cytokeratin), **CRP** – białko C-reaktywne (C-reactive protein), **EAI** – endoskopowa skala aktywności klinicznej choroby (Endoscopic Activity Index), **GPx** – peroksydaza glutationowa (glutathione peroxidase), **HER2 (C-erb B2) receptor** – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (human epidermal growth factor receptor 2), **HIF-1 α** – czynnik indukowany niedotlenieniem 1 α (hypoxia inducible factor -1 α), **HLA** – antygeny zgodności tkankowej (human leukocyte antigens), **HP** – *Helicobacter pylori*, **IBD** – nieswoiste zapalenie jelit (inflammatory bowel disease), **LC** – marskość wątroby (liver cirrhosis), **LMW-AOPPs** – frakcja niskocząsteczkowa zaawansowanych produktów utleniania białek (low-molecular weight-advanced oxidation protein products), **MDA** – dialdehyd malonowy (malonyldialdehyde), **MDDC** – komórki dendrytyczne wywodzące się z monocytów (monocyte-derived dendritic cells), **MDR1** – białko oporności wielolekowej 1 (multidrug resistance protein 1), **MGUS** – gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (monoclonal gammopathy of uncertain significance), **MM** – szpiczak mnogi (multiple myeloma), **MODS** – zespół niewydolności wielonarządowej (multiple organ dysfunction syndrome), **MPO** – mieloperoksydaza (myeloperoxidase), **NF- κ B** – jądrowy czynnik transkrypcyjny kappa B (nuclear factor kappa B), **NMDA receptor** – receptor kwasu N-metylo-D-asparaginowego (N-methyl-D-aspartate receptor), **OS** – stres oksydacyjny (oxidative stress), **oxLDL** – utlenione lipoproteiny o małej gęstości (oxidized low density lipoprotein), **PMR** – płyn mózgowo-rdzeniowy, **PON1** – paraoksonaza 1 (paraoxonase 1), **PXE** – *Pseudoxanthoma elasticum* (łac.), **RA** – reumatoidalne zapalenie stawów (rheumatoid arthritis), **ROS** – reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species), **SIRS** – zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej (systemic inflammatory response syndrome), **SLE** – toczeń rumieniowaty układowy (systemic lupus erythematosus), **SOD** – dysmutaza ponadtlenkowa (superoxide dismutase), **TGF- β** – transformujący czynnik wzrostu β (transforming growth factor β), **TNM** – klasyfikacja stopnia

zaawansowania choroby nowotworowej „guz-węzeł-przerzuty” (Tumor-Node-Metastasis), **UC** – wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ulcerative colitis), **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (vascular endothelial growth factor), **ZD** – zespół Downa (Down syndrome).

WPROWADZENIE

Istotna rola zaawansowanych produktów utlenienia białek (AOPPs) w patomechanizmie i rozwoju chorób o znaczącym udziale stresu oksydacyjnego (OS), zwłaszcza tych o charakterze przewlekłym, np. choroby nerek, cukrzyca, miażdżyca [44,47,82,100] wskazuje na możliwość ich wprowadzenia w przyszłości do rutynowych badań diagnostycznych. Coraz liczniejsze dane literaturowe potwierdzają również udział zaburzeń równowagi oksydacyjno/antyoksydacyjnej, stresu oksydacyjnego i oksydacyjnych modyfikacji makrocząstek, zwłaszcza białek, w patomechanizmie zaburzeń biochemicznych i klinicznych innych chorób. Dotyczy to zarówno stanów związanych z mechanizmami obronnymi organizmu, np. choroby o podłożu zapalnym i autoimmunologicznym, ale również tych, w których dochodzi do zaburzenia prawidłowej funkcji komórek organizmu: chorób nowotworowych, neurologicznych i genetycznych [6,8,26,54,58]. Dużo uwagi poświęca się również zaburzeniom związanym z prokreacją, ciążą i porodem, gdyż stanowią one obecnie istotny problem społeczno-ekonomiczny nie tylko w społeczeństwach krajów rozwiniętych [1,60,79]. Mechanizmy działania OS i zwiększonego powstawania AOPPs w tych chorobach są jednak stosunkowo słabo poznane i wymagają dalszych badań, natomiast wzrastająca liczba danych literaturowych wskazuje na możliwość wykorzystania pomiaru stężenia AOPPs, jako czynnika diagnostycznego i/lub prognostycznego.

W oparciu o najnowsze dane z piśmiennictwa przedstawiono aspekty kliniczne i biochemiczne udziału AOPPs w patomechanizmie wybranych chorób, które pogrupowano w oparciu o wskazywany zbliżony charakter zmian i/lub zaburzeń leżących u ich podłoża. Oceniono charakter zmian zaawansowanych produktów utleniania (malonyldialdehydu) białek w tych chorobach oraz użyteczność pomiaru AOPPs do diagnozowania i monitorowania ich przebiegu.

CHOROBY O PODŁOŻU ZAPALNYM I AUTOIMMUNOLOGICZNYM

Zaawansowane produkty utleniania białek jako czynniki uczestniczące w etiopatogenezie i progresji chorób o podłożu zapalnym i autoimmunologicznym, stały się przedmiotem intensywnych badań ze względu na wskazywany udział stresu oksydacyjnego w ich przebiegu, mimo często odmiennych mechanizmów przyczynowych. Najwięcej badań dotyczących udziału AOPPs w patogenezie i przebiegu tych chorób odnosi się do zaburzeń w obrębie przewodu pokarmowego, szczególnie nieswoistego zapalenia jelit (IBD) oraz tkanki łącznej, przede wszystkim reumatoidalnego zapalenia stawów (RA). Etiologia tych chorób nie jest w pełni wyjaśniona, ale dobrze znana jest rola reakcji zapalnej w ich rozwoju. Mechanizm reakcji zapalnej jest złożony i dokładnie opisany w wielu pracach [17,48,53],

natomiast w ich patogenezie wskazuje się przede wszystkim na udział komórek fagocytujących (neutrofilów i makrofagów) i komórek układu immunologicznego (limfocytów B i T) oraz wydzielanych przez nie mediatorów prozapalnych i reaktywnych form tlenu (ROS) i chloru. Ponadto w patomechanizmie zapalenia dużą rolę odgrywają zmiany w naczyniach krwionośnych (rozszerzenie i wzrost ich przepuszczalności, pobudzenie komórek śródbłonna) oraz zwiększenie ukrwienia tkanek [48,55,97].

Nieswoiste zapalenie jelit może przebiegać pod postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (UC) lub zespołu Crohna, a w etiologii wskazywany jest również czynnik autoimmunologiczny [55,86]. Uszkodzenia tkanek i dysfunkcja jelit w IBD są wywoływane głównie przez mediatory zapalne oraz rodniki tlenowe i chlorowe uwalniane ze zmienionej zapalnie śluzówki jelita, zaktywowanych granulocytów i makrofagów. Aktywacja kaskady przemian kwasu arachidonowego, skutkująca syntezą i uwalnianiem mediatorów zapalenia pogłębia proces zapalny i powoduje dalsze uszkodzenie śluzówki jelita, która staje się bardziej przepuszczalna dla patogenów. Jelitowa flora bakteryjna jest również potencjalnym źródłem mediatorów zapalnych (m.in. lipopolisacharydów), które stymulują wydzielanie cytokin prozapalnych, aktywują system dopełniacza, makrofagi, limfocyty B i T, indukują chemotaksję, migrację i agregację neutrofilów oraz syntezę ROS, co przy niewydolności układów przeciwutleniaczy nasila OS i uszkodzenie jelit [42,45]. Dane literaturowe wskazują na istotny udział OS w patomechanizmie IBD - u chorych, niezależnie od postaci IBD stężenie AOPPs jest istotnie zwiększone w porównaniu z osobami zdrowymi. Baskol i wsp. wykazali prawie 50% wzrost stężenia tych związków u pacjentów z UC [12]. Podobnie Krzystek-Korpaczka i wsp. u takich chorych stwierdzili wyższe stężenie AOPPs w porównaniu z osobami zdrowymi, choć nieco mniejszego stopnia (o ok. 27%) [54]. U pacjentów z zespołem Crohna natomiast wzrost jest nieco większy niż u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelit (o ok. 10%), co może wskazywać na odmienne tory indukowania OS w tych schorzeniach. W aktywnej postaci UC stężenie AOPPs jest dwukrotnie wyższe niż u chorych z nieaktywną postacią choroby i istotnie koreluje ze stopniem choroby ocenianym w oparciu o endoskopową skalę aktywności klinicznej choroby (skala EAI) [4]. Zmiany dysplazyjne i nowotworowe są najczęstszymi powikłaniami u osób z przewlekłą postacią UC, a ich rozwój jest istotnie związany z nasilonym OS. U chorych z dysplazją stwierdzono istotnie wyższe (o ponad 30%) stężenie AOPPs w porównaniu z pacjentami bez takich zmian, jednak ich wykorzystanie diagnostyczne nie przewyższa znaczenia stosowanych obecnie markerów genetycznych (przeciwiała p53) [39].

Pojedyncze badania diagnostycznego i/lub prognostycznego wykorzystania pomiarów AOPPs dotyczą m.in.

zespołu niewydolności wielonarządowej (MODS) i zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej (SIRS), w których stwierdzono wyższe (odpowiednio 3,9- oraz 1,5-krotnie) stężenie tych związków w porównaniu do osób zdrowych, przy czym istotne statystycznie były jedynie zmiany u pacjentów z MODS. AOPPs korelowały istotnie ze stężeniem CRP oraz ze skalą APACHE III służącą do oceny ostrych zaburzeń funkcji fizjologicznych, a korelacja wzrastała wraz z liczbą uszkodzonych narządów w MODS. Skutecznie wdrożone leczenie powodowało obniżenie AOPPs, jednak pozostawało ono znamienne wyższe u pacjentów, którzy zmarli w wyniku choroby. Wskazuje to na udział AOPPs w patogenezie MODS oraz możliwość wykorzystania tych związków jako czynnika prognostycznego w tej chorobie [102]. W zwłóknieniu płuc, objawiającym się mikroskopowym zapaleniem naczyń, podkreśla się rolę nasilonego OS, indukowanego przeciwciałami przeciwko mielo-peroksydazie i zwiększonego stężenia AOPPs oraz kwasu podchlorawego, w nasilaniu proliferacji fibroblastów i rozwoju choroby [37]. Istotne zmiany stężenia AOPPs i innych parametrów równowagi oksydacyjno/antyoksydacyjnej obserwowano także w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, której rozwój jest najczęściej związany z nieprawidłową odpowiedzią zapalną układu oddechowego na patogeny (najczęściej szkodliwe pyły i substancje chemiczne). Szczególnie istotne zmiany AOPPs obserwowano u pacjentów ze współistniejącą chorobą niedokrwienną serca czy zaburzeniami mózgowo-naczyniowymi, w których OS, proces zapalny oraz hiperkapnia są wskazywane jako istotne czynniki etiologiczne i modulujące przebieg choroby [40,91]. Aksov i wsp. u pacjentów z astmą, katarem siennym czy atopowym zapaleniem skóry wykazali wyższe stężenie AOPPs u osób leczonych w porównaniu z nieleczonymi, co wskazuje, iż związki te są odzwierciedleniem nasilonego OS w odpowiedzi na ekspozycję na alergeny [3]. U pacjentów z polipami nosa zaproponowano pomiar stężenia AOPPs jako użytecznego markera OS oraz skuteczności stosowanej terapii, ale wymagane są dalsze badania nad użytecznością tego parametru [99].

Do chorób o podłożu autoimmunologicznym, a także o charakterze zapalnym, ze względu na towarzyszące objawy i zaburzenia biochemiczne, należy reumatoidalne zapalenie stawów. Głównym czynnikiem patogenetycznym jest proces autoimmunizacji, którego pierwotną przyczyną jest „przełamanie” tolerancji immunologicznej na antygeny własnych komórek i tkanek oraz rozwój skierowanych przeciwko nim reakcji humoralnych i komórkowych. Czynnikiem etiologicznym RA nie został w pełni zidentyfikowany, wskazuje się na istotną rolę zakażenia wirusami lub bakteriami, jednak za główny, bezpośrednio odpowiedzialny za niszczenie tkanek, uważane są właśnie ROS, wytwarzane przez naciekające błonę maziową limfocyty T, neutrofile, makrofagi oraz toczącą się miejscowo reakcją zapalną. Stopniowo błona maziowa proliferuje, a w późniejszym etapie choroby tworząc łuszczkę pokrywa chrząstkę stawową, odcinając ją od składników odżywczych z płynu stawowego, co pogłębia zaburzenia biochemiczne. Innym źródłem ROS w przebiegu RA mogą być również następujące po sobie zjawiska niedotlenienia

(podczas wykonywania ruchu) i reperfuzji (podczas spoczynku po wykonanym ruchu) w stawach [8,66]. Badania dotyczące zaburzeń równowagi oksydacyjno/antyoksydacyjnej w przebiegu RA wykazały istotnie zmniejszoną wydolność enzymatycznych i nieenzymatycznych antyoksydantów oraz zwiększone stężenie parametrów OS, m.in. AOPPs w surowicy krwi chorych, zarówno z aktywną, jak i nieaktywną postacią choroby, odpowiednio o 72 i 35%. AOPPs uznano za prozapalne mediatory OS odgrywające istotną rolę w etiologii i patogenezie RA [8,46]. Istotnie wyższe stężenie zaawansowanych produktów utleniania i glikacji białek (AOPPs i AGEs) u pacjentów z przewlekłą postacią RA przebiegającą z amyloidozą w stosunku do chorych wolnych od zaburzeń amyloidowych było związane z pogorszeniem funkcji nerek i jednocześnie wskazywane również jako czynnik nasilający zaburzenia tego narządu [85]. U pacjentów z zeszywniętym zapaleniem stawów kręgosłupa (AS) stężenie AOPPs również było wyższe (dwukrotnie) w porównaniu do osób zdrowych. Największy wzrost zaobserwowano w postaci obwodowej i aktywnej choroby (odpowiednio 3,7- i 3,4-krotny), a nieco niższy, ale również istotny, w postaci nieaktywnej i osiowej (odpowiednio 2,7- i 2,9-krotny). AS charakteryzuje się przewlekłym i postępującym procesem zapalnym, obejmującym stawy i więzadła kręgosłupa, prowadzącym do ich stopniowego zwłóknienia i usztywnienia. Patogeneza zmian zapalnych w przebiegu tego schorzenia obejmuje powstawanie ziarnin złożonych z limfocytów i plazmacytów głównie w przyczepach ścięgien stawów i jest podobna do przebiegu procesu zapalnego w RA. Jako źródło zwiększonej syntezy ROS i istotny czynnik w patomechanizmie tego schorzenia wskazywane są również pobudzone neutrofile [73,104].

Do grupy chorób o podłożu autoimmunologicznym należy również gorączka reumatyczna, zwana też chorobą reumatyczną, będąca następstwem zakażenia paciorkowcowego górnych dróg oddechowych. Jednym z powikłań tego schorzenia jest choroba reumatyczna serca, a w jej obrazie chorobowym dominują zmiany zapalne umiejscowione we wsierdziu, zastawkach oraz mięśniu sercowym. U pacjentów z przewlekłym reumatycznym schorzeniem zastawek serca również wykazano podwyższone stężenie AOPPs (o ok. 87%) w porównaniu z osobami zdrowymi [24]. Zespół Behceta jest układowym zapaleniem naczyń krwionośnych o nieznannej etiologii, w którym podłoże autoimmunologiczne i reakcja zapalna są głównymi mechanizmami odpowiedzialnymi za rozwój choroby. Stężenie AOPPs u takich pacjentów jest istotnie wyższe (o ok. 171%) w porównaniu z osobami zdrowymi, co wskazuje, iż oksydacyjne uszkodzenie białek może być ważną składową procesy zapalnego toczącego się w organizmie tych chorych [103]. W toczniu rumieniowatym układowym (SLE), utrzymujący się długotrwale OS, również jest wskazywany jako istotny czynnik w patomechanizmie i rozwoju choroby. Zwiększa to istotnie stężenia AOPPs (o ok. 12%), a także markerów peroksydacji lipidów (o ok. 30%), nawet w łagodnej lub nieaktywnej postaci choroby. Znacząca korelacja parametrów OS z CRP sugeruje, że mimo remisji choroby przewlekły stan zapalny sprzyja utrzymaniu i/

lub narastaniu OS. Ponadto związek z aktywnością aminotransferazy asparaginowej potwierdza hipotezę o indukowanym lekami OS z następowym uszkodzeniem wątroby [62]. W zespole Sjögrena również wskazuje się na zwiększone stężenie AOPPs oraz grup karbonylowych. Ich stężenie różniło się istotnie od wartości u osób zdrowych, ale nie było związane z dolegliwościami bólowymi u chorych [70]. W plamicy Schönleina-Henocha zwraca się uwagę na rolę OS w patogenezie i progresji choroby, gdyż w aktywnej postaci choroby wykazano istotnie wyższe stężenie AOPPs niż w okresie remisji, szczególnie u chorych z zapaleniem i bólem w obrębie stawów [49].

Określenie udziału AOPPs w modulowaniu odpowiedzi immunologicznej przeprowadzono *in vitro* z zastosowaniem modyfikowanej kwasem podchlorynowym albuminy wołowej (AOPPs-BSA) w hodowlach komórek dendrytycznych wywodzących się z wyizolowanych z krwi osób zdrowych monocytów (MDDC) oceniając wpływ tych związków na żywotność i funkcję komórek dendrytycznych oraz zmianę ekspresji antygenów powierzchniowych. AOPPs-BSA w różnych stężeniach (0, 125 i 1370 $\mu\text{mol/l}$) inkubowano przez 24 godziny z różnymi stężeniami MDDC (10-10 000 komórek/studzienkę). Nie stwierdzono istotnych zmian w ich fenotypie indukowanym działaniem AOPP-BSA, co przejawiało się brakiem istotnych różnic w ekspresji powierzchniowej HLA-DQ i HLA-DR i CD86 oraz CD14 i CD1a na tych komórkach. Wykazano natomiast, że AOPPs-BSA działają silnie mitogenne, ale jedynie w stosunku do wysokiego stężenia komórek (≥ 5000 komórek/studzienkę). Ponadto związki te mogą również zachowywać się jak „superantigen”, działając zarówno samoistnie, jak i w synergizmie z innymi czynnikami utleniającymi, na wzmacnianie funkcji komórek MDDC w prezentowaniu antygeny i pobudzaniu limfocytów T. Autorzy sugerują, że AOPPs mogą odgrywać rolę w regulacji funkcji komórek dendrytycznych, ale wskazują na konieczność przeprowadzenia dalszych badań, aby poznać dokładne mechanizmy tego procesu [5].

PROKREACJA, CIĄŻA, PORÓD

W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się roli OS w zaburzeniach płodności zarówno żeńskiej jak i męskiej. Wiele badań wskazuje na udział OS w patogenezie bezpłodności, zwłaszcza tej o niewyjaśnionej etiologii oraz w utrzymaniu naturalnej płodności i zdolności reprodukcyjnych, również w okresie menopauzalnym u kobiet. Rola OS w utrzymaniu płodności jest złożona ze względu na niezbędne działanie ROS jako fizjologicznych przekaźników sygnałowych w procesie reprodukcji, ale uszkadzających również struktury komórkowe, białka i DNA, zarówno plemników i nasienia, jak i oocytów i płynu pęcherzykowego, co przedstawiono w wielu pracach [1,2,63], natomiast niewiele jest danych dotyczących modyfikacji oksydacyjnych białek. Jedyne badania dotyczą pomiaru AOPPs w płynie pęcherzykowym u kobiet poddawanych zabiegowi zapłodnienia *in vitro*, w których wykazano ujemną korelację ich stężenia z odsetkiem dojrzałych oocytów, wskaźnikiem zapłodnienia oraz wskaźnikiem szyb-

kości podziału i liczbą prawidłowych zarodków. Między pacjentkami z różną liczbą pobranych komórek jajowych AOPPs różniło się istotnie - było niższe u tych, u których pobrano 8-15 oocytów i wyższe u tych, u których pobrano mniej niż 8 komórek, ale mechanizmy takich zmian nie są jeszcze znane i wymagają dalszych badań. Stężenie AOPPs u kobiet niebędących w ciąży było znamienne wyższe niż u ciężarnych, wzrastało z wiekiem (zwłaszcza u kobiet >35 roku życia) [90]. Coraz większą uwagę zwraca się również na udział OS w niepłodności męskiej. Ze wstępnych badań własnych wynika, że stężenie AOPPs w plazmie nasienia u mężczyzn z udowodnioną bezpłodnością różni się znacząco między pacjentami z zaburzeniami w liczbie i ruchliwości plemników (oligozoospermią, astenozoospermią i oligoastenozoospermią), a tymi z normozoospermią. Wskazuje to na przydatność pomiaru AOPPs w identyfikacji i różnicowaniu pacjentów z problemami płodności o różnej etiologii i prawdopodobnie będzie mogło służyć do wstępnej oceny stopnia męskiej niepłodności w zdiagnozowaniu tego zaburzenia [52].

Stres oksydacyjny w ciąży związany jest z fizjologicznymi zmianami zachodzącymi w organizmie prowadzącymi do przestawienia i przystosowania procesów metabolicznych do warunków zapewniających prawidłowy rozwój płodu. Dotyczą one przede wszystkim gospodarki hormonalnej oraz węglowodanowo-lipidowej. Dochodzi do nasilenia lipogenezy (podwyższenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów) oraz rozwoju fizjologicznej hiperinsulinemii i insulinooporności (centralnej i obwodowej), głównie spowodowanej zwiększonym stężeniem hormonów działających antagonistycznie do insuliny oraz wzmocnionym utlenianiem wolnych kwasów tłuszczowych w wątrobie, co dodatkowo powoduje wzrost stężenia glukozy w krwi i nasila powstawanie ROS [41,106]. U kobiet ciężarnych również obserwowany jest wyraźny spadek aktywności systemu antyutleniającego, co wiąże się z nasileniem OS, szczególnie w pierwszym trymestrze. Jednak wyniki badań nie są jednoznaczne, wskazują z jednej strony na stopniowy wzrost antyutleniającego i normalizację równowagi oksydacyjno/antyoksydacyjnej po porodzie, a z drugiej na utrzymywanie się zaburzeń indukujących OS przez cały okres ciąży lub wręcz ich nasilenie. Zgodność dotyczy natomiast zaburzeń lipidowych, nasilających się przez cały okres ciąży, co przejawia się m.in. zwiększonym stężeniem oxLDL i stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, szczególnie u tych kobiet, u których w czasie ciąży rozpoznano cukrzycę [14,96]. W badaniach pochodzących z ośrodka czeskiego u zdrowych kobiet w pierwszym i drugim trymestrze ciąży wykazano istotnie wyższe (średnio o ponad 50%) stężenie AOPPs w osoczu w porównaniu do kobiet niebędących w ciąży, co według autorów odzwierciedla nasilenie OS i oksydacyjnych modyfikacji białek związanych z rozwojem ciąży i wzrastaniem płodu. Ponadto dodatnia korelacja ze stężeniem CRP wskazuje na udział OS i zapalenia w nasilaniu zaburzeń biochemicznych w przebiegu ciąży. Potwierdzeniem wpływu układu hormonalnego na oksydacyjne modyfikacje białek w czasie ciąży jest wyższe stężenie tych związków u mężczyzn w porównaniu do kobiet niebędą-

cych w ciąży, ale niższe od wartości u ciężarnych [28,29,43]. Wskazywany jest również związek zwiększonego stężenia AOPPs i innych wskaźników oksydacyjnego uszkodzenia białek (m.in. grup karbonylowych, nadtlenków białek) oraz obniżonej aktywności paraoksonazy 1 (PON1) w cukrzycy ciężarowej w predysponowaniu do rozwoju powikłań ciążyowych, zarówno u matki jak i u dziecka [34].

Jednym z częstszych powikłań ciąży jest stan przedrzucawkowy, którego patomechanizm jest złożony, ale główną rolę odgrywa nieprawidłowo rozwinięte i ukrwione łożysko z nieprawidłową ekspresją cząstek adhezyjnych (integrzyn), odpowiadających za przyleganie do siebie komórek śródbłonna i oddziaływanie między komórkami a macierzą wewnątrzkomórkową. Zaburza to przebudowę naczyń krwionośnych łożyska, obniża przepływ krwi oraz powoduje pojawienie się ognisk niedokrwienia i niedotlenienia, co indukuje OS zaangażowany w patomechanizm stanu przedrzucawkowego [84]. Noyan i wsp. stwierdzili istotnie wyższe stężenie AOPPs u ciężarnych kobiet zarówno w stanie przedrzucawkowym, jak i z rzucawką (odpowiednio o 70 i 116%) w porównaniu do tych z prawidłową ciążą [72]. Jednak Llorba i wsp. u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym stwierdzili jedynie o około 20% wyższe stężenie AOPPs od wartości u zdrowych kobiet w ciąży niepowikłanej, a różnica nie miała charakteru istotnego statystycznie. Ponadto zarówno w ostrej, jak i łagodnej postaci tego zaburzenia stężenie AOPPs było na zbliżonym poziomie. Wskazuje to na średnie natężenie OS w stanie przedrzucawkowym i nie potwierdza istotnej jego roli w modyfikacjach oksydacyjnych makrocząstek oraz nasilaniu dysfunkcji śródbłonna naczyń krwionośnych u takich pacjentek, jednak wymaga to dalszych badań. Natomiast stwierdzone wyższe stężenie antyoksydantów (m.in. witaminy E) w badanej grupie może skutecznie zabezpieczać kobiety w ciąży przed rozwojem stanu przedrzucawkowego [60].

Uszkodzenie struktur komórkowych na skutek OS występujące w warunkach niedotlenienia organizmu (hipoksji) jest szczególnie niebezpieczne dla noworodków podczas porodu, gdyż mają one słabo rozwinięty system przeciwutleniaczy przez co są bardziej narażone na szkodliwe działanie ROS [87]. Stężenie AOPPs w osoczu krwi niedotlenionych wcześniaków było istotnie wyższe (o ponad 80%) w porównaniu z wcześniakami zdrowymi, zarówno w dniu narodzin (zmierzone w krwi pępowinowej) jak i w siódmej dobie życia (w krwi żyłnej), odpowiednio 1,5-krotnie i prawie 2-krotnie. Wskazuje to, iż OS dotyczy nie tylko niedotlenionych, ale również zdrowych wcześniaków oraz że wszystkie przedwcześnie urodzone dzieci mogą być narażone na jego negatywne działanie. Autorzy jako przyczynę wskazują bogatsze w tlen, od otoczenia wewnątrzmacicznego, środowisko pozamaciczne oraz małą wydajność układu przeciwutleniaczy u noworodków. Jednocześnie sugerują, że pogłębianie OS u noworodków może być reakcją fizjologiczną [15,16]. W moczu 49 wcześniaków wykazujących objawy hipoksji również zaobserwowano zwiększone stężenie AOPPs, zmierzone w 1, 7 i 14 dniu życia, które wzrastało sukcesywnie (odpowiednio o 32

i 52%) z czasem życia noworodków, jednak bez cech istotności statystycznej. Potwierdza to wpływ niedotlenienia na pogłębianie się OS i nasilenie oksydacyjnych modyfikacji w organizmie noworodków z hipoksją, ale również nasilenie mechanizmów kompensacyjnych zapobiegających narastaniu takich uszkodzeń. Ponadto u wcześniaków OS i indukowane nim oksydacyjne modyfikacje białek są ważnym czynnikiem mogącym zmniejszać wydolność filtracyjną nerek i powodować ich uszkodzenie, na co wskazuje istotna korelacja między parametrami OS, niedotlenienia i uszkodzenia kanalików nerkowych, jednak konieczne jest prowadzenie dalszych obserwacji w dłuższym okresie czasowym [77]. OS i niedotlenienie uczestniczą w patogenezie wielu chorób u wcześniaków określanych jako „choroby związane z wolnymi rodnikami”. Wskazuje się na pomiar stężenia AOPPs oraz innych markerów OS w krwi pępowinowej przedwcześnie urodzonych dzieci jako przydatnych wskaźników wczesnej identyfikacji ryzyka rozwoju m.in. retinopatii wcześniaczej, dysplazji oskrzelowo-płucnej, martwiczego zapalenia jelit, wylewu dokomorowego mózgu u tych dzieci [78,79]. Pozwoli to na opracowanie nowych strategii terapeutycznych w zapobieganiu powikłaniom okołoporodowym u wcześniaków.

CHOROBY O PODŁOŻU GENETYCZNYM

Badania dotyczące związku OS i oksydacyjnych modyfikacji białek w chorobach o podłożu genetycznym przyniosły nieco zaskakujące wyniki w odniesieniu do zespołu Downa (ZD), któremu jak wiadomo towarzyszą liczne zaburzenia metaboliczne, przede wszystkim związane z zaburzeniami funkcji tarczycy, systemów antyoksydacyjnych i gospodarki węglowodanowo-lipidowej, co jest czynnikiem ryzyka rozwoju schorzeń układu krążenia. Jako główny mechanizm odpowiedzialny za zaburzenia sercowo-naczyniowe u takich osób wskazywany jest OS, w patomechanizmie którego główną rolę odgrywa zmieniona aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) kodowanej przez geny umiejscowione na chromosomie 21, którego trisomia jest przyczyną ZD. U chorych „dodatkowa” kopia tego chromosomu przyczynia się do zwiększonej aktywności enzymu, co paradoksalnie, zamiast działania antyoksydacyjnego wywołuje działanie prooksydacyjne, skutkujące „nadprodukcją” nadtlenku wodoru, który w szlaku dalszych przemian staje się źródłem kolejnych ROS nasilając OS i oksydacyjne modyfikacje makrocząstek. Podkreśla się również rolę zaburzeń oksydacyjnych na poziomie mitochondrialnym oraz reakcji prozapalnych w przebiegu choroby. Zespół Downa określany jest chorobą „wolną od ognisk miażdżycowych”, co oznacza, że mimo zaburzeń w gospodarce lipidowej oraz obecności czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, nie rozwijają się one u nich, jednak mechanizm tego zjawiska jest jeszcze niewyjaśniony [68,75,98]. U chorych z ZD stwierdzono zwiększone stężenie oksydacyjnie modyfikowanych lipidów (m.in. MDA) oraz białka CRP, natomiast porównywalne z osobami zdrowymi, niezmienione stężenie oksydacyjnie modyfikowanych białek (AOPPs) [35]. Badania przeprowadzone w różnych grupach wiekowych osób z ZD (dzieci 2-15 lat, dorośli 20-50 lat i osoby starsze powyżej 60 roku

zycia) wykazały zbliżone stężenie AOPPs we wszystkich tych grupach, które również nie różniło się od wartości w grupie kontrolnej (starszych osób bez ZD). Wskazuje to, iż mimo dowiedzionego, zwiększonego udziału czynników ryzyka miażdżycy i schorzeń układu sercowo-naczyniowego u chorych z ZD, prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń o takim charakterze jest mniejsze, a predyspozycje do nasilonego OS są kompensowane przez inne układy, ale wyjaśnienie tych zależności wymaga dalszych badań [30,58,98].

Dużo uwagi poświęca się również roli OS w patogenezie stwardnienia zanikowego bocznego (ALS), zwanego chorobą Charcota. Jest to genetycznie uwarunkowana przewlekła i postępująca choroba zwyrodnieniowa układu nerwowego, a jej istotą jest zanik neuronów odpowiedzialnych za czynności ruchowe w mózgu i rdzeniu kręgowym, co prowadzi do narastającego zaniku mięśni, utraty ich siły, możliwości chodzenia, a w terminalnym stadium również oddychania. Przyczyna choroby nie jest znana, ale wśród czynników etiologicznych wymienia się mutacje w genie dysmutazy nadtlenkowej oraz - również uwarunkowaną genetycznie - obniżoną aktywność paraoksonaz odpowiedzialnych za hamowanie peroksydacji lipidów. Obie te modyfikacje skutkują spadkiem wydajności systemu antyoksydacyjnego, co powoduje narastanie OS, a nadmierna peroksydacja lipidów, głównego składnika błony komórkowej neuronów, jest jednym z podstawowych mechanizmów odpowiedzialnych za procesy degradacyjne w ośrodkowym układzie nerwowym [74,89]. Siciliano i wsp. w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) chorujących na ALS stwierdzili istotną statystycznie różnicę w stężeniach AOPPs w obu materiałach biologicznych w porównaniu z osobami zdrowymi, przy czym wzrost w PMR był znacząco większy (17-krotny) niż w osoczu (2-krotny). Autorzy podkreślają istotną rolę OS w pogłębianiu zaburzeń biochemicznych i klinicznych choroby, natomiast sugerują, iż zmiany stężenia AOPPs nie odzwierciedlają w pełni profilu białkowego PMR, gdyż mogą one prawdopodobnie powstawać nie tylko przez oksydacyjne modyfikacje albuminy, ale również innych białek obecnych w płynie mózgowo-rdzeniowym, co wymaga dalszych badań [88].

Pseudoxanthoma elasticum - PXE jest rzadką wrodzoną chorobą tkanki łącznej (związaną z mutacjami w genie *ABCC6*) powodującą zwapnienie włókien elastynowych w skórze, siatkówce oka, układzie sercowo-naczyniowym i pokarmowym. Wynikiem patologicznych zmian w obrębie naczyń krwionośnych są drobne ogniska martwicze w tych narządach oraz w ośrodkowym układzie nerwowym. W patomechanizmie uszkodzeń fibroblastów również wskazywany jest udział OS oraz przewlekłego procesu zapalnego [56,76]. Garcia-Fernandez i wsp. u 27 chorych na PXE stwierdzili istotne zaburzenie równowagi oksydacyjno/antyoksydacyjnej i znamienne wyższe (o ponad 20%), w porównaniu z grupą kontrolną, stężenie AOPPs, które u chorych wzrasta z wiekiem, podczas gdy u zdrowych utrzymuje się na podobnym poziomie. Autorzy wskazują na znaczący udział OS w patomechanizmie uszkodzeń włókien sprężystych tkanki łącznej naczyń krwionośnych i klinicznych

objawów choroby, co jak konkludują, otwiera nowe perspektywy w leczeniu tego schorzenia [33]. Li i wsp. w badaniach modelowych u myszy transgenicznych z mutacją *ABCC6*^{-/-} oceniając parametry OS w surowicy i wątrobie tych zwierząt potwierdzili istotne jego nasilenie, które po 5-miesięcznym podawaniu z dietą antyoksydantów uległo obniżeniu. Nie miało to jednak wpływu na proces mineralizacji, co wskazuje, że OS jest niezależnym czynnikiem rozwoju choroby i objawów PXE [57].

CHOROBY O PODŁOŻU NEUROLOGICZNYM

Pierwsze badania AOPPs w chorobach neurologicznych dotyczyły pacjentów z padaczką. Jest to choroba ośrodkowego układu nerwowego o złożonej etiologii, a jej podstawową cechą kliniczną są napady drgawek wynikające z samorzutnych wyładowań bioelektrycznych w komórkach nerwowych. Ich biochemiczne przyczyny są związane z zaburzeniami równowagi między neuroprzekaznikami i ekscytotoksycnością aminokwasów (kwas glutaminowy), zaburzeniami pompy sodowo-potasowej (gromadzenie jonów wapnia w komórce) i obniżeniem progu pobudliwości neuronów. Wskazywany jest również udział OS w nasilaniu przebiegu choroby indukowany m.in. ekscytotoksycnością związaną z nadmiernym pobudzeniem receptorów NMDA, co zwiększa napływ jonów wapnia do wnętrza neuronu oraz ich uwalnianie z retikulum endoplazmatycznego. Uaktywnia to wiele enzymów, m.in. oksydazę ksantynową, co nasila syntezę ROS, ale również proteaz, lipaz, nukleaz, które uszkadzają struktury komórkowe, w tym również DNA. Ponadto nadmierne nagromadzenie jonów wapnia w mitochondriach jest kolejnym czynnikiem indukującym wzrost wytwarzania ROS i zaburzenie procesów energetycznych komórki, a w konsekwencji prowadzi do śmierci neuronów [18,38,67]. U chorych z lekooporną padaczką skroniową oceniano status oksydacyjno/antyoksydacyjny przed i po wykonaniu zabiegu chirurgicznego wycięcia ogniska padaczkowego przedniego płata skroniowego, mierząc m.in. aktywność enzymów antyoksydacyjnych i stężenie markerów oksydacyjnych modyfikacji makrocząstek (białek i lipidów). W surowicy krwi pacjentów z padaczką, zarówno przed, jak i po leczeniu chirurgicznym, wykazano istotnie wyższe stężenie AOPPs, w porównaniu z osobami zdrowymi. Początkowo po pierwszym miesiącu od zabiegu operacyjnego, było ono wyższe niż przed jego wykonaniem, ale stopniowo obniżało się wraz z upływem czasu, a w 2-letniej obserwacji stwierdzono, że ulegało znacznemu obniżeniu, ale wciąż pozostawało wyższe niż u osób zdrowych. Potwierdza to udział OS w przebiegu choroby, ale również skuteczność zastosowanego postępowania terapeutycznego. Stężenie AOPPs korelowało ponadto z czasem trwania choroby, co wskazuje na nasilanie oksydacyjnego uszkodzenia białek i gromadzenie się produktów ich modyfikacji już w początkowym stadium choroby [61]. U pacjentów z encefalopatią padaczkową również stwierdzono większy wzrost stężenia AOPPs niż u osób z padaczką idiopatyczną w porównaniu do osób zdrowych, co sugeruje większe nasilenie i udział OS w patomechanizmie tej pierwszej choroby [36].

Wskazuje się również na istotną rolę OS w patogenezie chorób otępiennych, zwłaszcza choroby Alzheimera, gdzie ROS mogą być zarówno czynnikiem inicjującym zaburzenia neurologiczne, jak i nasilającym objawy kliniczne i zaburzenia biochemiczne, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku, jednak mechanizmy zaburzeń indukowanych OS są wciąż niewyjaśnione, tak jak i etiologia choroby. Znany jest udział białka beta-amyloidu, tworzącego tzw. płytki starcze oraz hiperfosforylowanego białka tau, tworzącego zwyrodnienia włóknkowe, tzw. splątki neurofibrylarne. Wskazuje się na rolę OS indukowanego właśnie odkładaniem beta-amyloidu w mitochondriach [27,65]. Dużą rolę przypisuje się nie tylko zaburzonej równowadze oksydacyjno/antyoksydacyjnej u tych chorych i modyfikacjom oksydacyjnym makrocząstek (lipidów i białek), ale również dobrze udokumentowanemu, nasilającemu się z wiekiem OS w uszkodzaniu białek w populacji dorosłych osób zdrowych, skutkujący m.in. gromadzeniem się AOPPs [50]. Demirbilek i wsp. u chorych w podeszłym wieku z demencją wykazali ponad dwukrotnie wyższe stężenie AOPPs w stosunku do grupy kontrolnej - osób starszych bez zaburzeń demencyjnych, co wskazuje na niezależny związek tych modyfikowanych postaci albuminy z rozwojem choroby [26]. Natomiast Riveron i wsp. u starszych osób z podejrzeniem choroby Alzheimera nie zaobserwowali istotnej statystycznie różnicy w stężeniu AOPPs w porównaniu do zdrowych osób w podobnym wieku [83]. Cervellati i wsp. wskazują, iż zaburzenia równowagi oksydacyjno/antyoksydacyjnej i nasilony OS, przejawiające się m.in. zwiększonym stężeniem AOPPs, mogą być związane nie tylko z późną postacią choroby Alzheimera, ale również łagodnymi zaburzeniami poznawczymi [19].-

CHOROBY NOWOTWOROWE

U podłoża rozwoju chorób nowotworowych leży niekontrolowany podział komórek związany z mutacjami genów kodujących białka uczestniczące w cyklu komórkowym (protoonkogeny i antyonkogeny). Mutacje protoonkogenów prowadzą do powstania onkogenów i powodują, że białka przez nie kodowane są nadaktywne lub nie poddają się mechanizmom kontroli organizmu. Zmiany prowadzące do powstania nowotworu zachodzą na wielu poziomach, a ich przyczynami mogą być czynniki genetyczne lub mutageny środowiskowe (fizyczne i chemiczne). Do istotnych promotorów kancerogenezy należą również ROS, powodujące zaburzenia DNA protoonkogenów, z następczą jego ekspresją, wiodącą do mutacji i transformacji nowotworowej. Innym oddziaływaniem ROS jest uszkodzenie fosfolipidów błony komórkowej oraz zaburzenie funkcji receptorów białkowych i kanałów jonowych, co ułatwia wnikanie kancerogenów czy wirusów onkogennych do komórki. Wskazuje się, że OS może nasilać progresję choroby nowotworowej, ale może też działać antyproliferacyjnie [69,92].

Dane literaturowe na temat oksydacyjnych modyfikacji białek w chorobach nowotworowych dotyczą raka sutka, jelita grubego i odbytu, żołądka, a także tarczycy. W moczu ponad stu pacjentek z rakiem sutka oraz prawie pięćdzie-

sięciu z rakiem jelita grubego i odbytu stwierdzono istotnie wyższe stężenie AOPPs w porównaniu z osobami zdrowymi (odpowiednio o około 28 i 62%). W surowicy pacjentów ze świeżo zdiagnozowanym gruczolakorakiem jelita grubego stężenie tych związków było również istotnie zwiększone w stosunku do osób zdrowych. Nie zaobserwowano natomiast różnic w stężeniu AOPPs w moczu między chorymi podzielonymi na podgrupy w zależności od stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. Znamienne wyższe stężenie AOPPs w moczu chorych z rakiem jelita grubego i odbytu w porównaniu do pacjentek z nowotworem sutka może wskazywać, iż w końcowej części jelita grubego dochodzi do zaburzeń enzymatycznych (obniżenia m.in. aktywności GPx, CAT, SOD, a zwiększenia MPO) i tym samym nasilania powstawania AOPPs. Znaczny wzrost wydalanych z moczem AOPPs, nawet przy braku stwierdzonej proteinurii, jest spowodowany wzrostem przepuszczalności komórek kłębuszków i kanalików nerkowych dla frakcji niskocząsteczkowych tych związków (LMW-AOPPs), co mogą także indukować różne czynniki np. stres spowodowany bólem lub chemioterapią. Według autorów pomiar stężenia AOPPs w moczu może służyć jako nieinwazyjna metoda oceny OS u chorych z rakiem jelita grubego i odbytnicy oraz rakiem sutka, ale nie można tego traktować jako wskaźnika stopnia zaawansowania choroby nowotworowej [6,20]. Stężenie produktów oksydacji i glikacji białek w osoczu kobiet z rakiem sutka jest istotnie wyższe (o około 43%) w stosunku do osób zdrowych, ale co ważne - wzrasta w podgrupach w zależności od stadium klinicznego choroby (przy podziale dokonany w oparciu o klasyfikację TNM), klasyfikacji histologicznej oraz ekspresji receptorów hormonalnych i C-erb B2 (Her2-neu). Ich stężenie u pacjentek z III i IV stopniem raka jest wyższe i różni się znamienne od wartości w początkowych stadiach choroby (I i II). Ponadto u pacjentek z niską ekspresją C-erb2/Her-neu stężenie AOPPs jest wyższe w stosunku do grupy kontrolnej i tych z najwyższą ekspresją C-erb2/Her-neu. Wskazuje to na dużą potencjalną przydatność diagnostyczną i prognostyczną modyfikowanej oksydacyjnie albuminy w raku sutka [94,95].

U pacjentów z rakiem żołądka powstałym na tle zakażenia bakterią *Helicobacter pylori* (HP) stężenie AOPPs było również istotnie wyższe (o ponad 50%) w stosunku do tych z niezłym lub wrzodami żołądka i stwierdzoną obecnością przeciwciał klasy IgG anty-HP, co wskazuje na nasilenie OS i oksydacyjnych modyfikacji białek w przebiegu tej choroby nowotworowej. Nie było natomiast różnic w stężeniu AOPPs oraz innych parametrów równowagi oksydacyjno/antyoksydacyjnej (aktywność MPO, CAT) między chorymi na raka żołądka z dodatnim i ujemnym wynikiem badania serologicznego krwi [71]. Oceniając związek AOPPs ze stresem oksydacyjnym w komórkach raka okrężnicy (SW480) eksponowanych na przewlekłe, ale przerywane niedotlenienie lub długotrwałe niedotlenienie wykazano istotnie wyższe stężenie tych związków w komórkach w warunkach przerywanego niedotlenienia, co potwierdza większą rolę epizodów niedotlenienia w nasilaniu OS i modyfikacji oksydacyjnych niż przewlekłej hipoksji, które są ponadto ściśle związane ze zwiększoną ekspresją VEGF i TGF-β

w takich komórkach, a także zwiększoną ekspresją mRNA czynnika indukowanego niedotlenieniem 1α (HIF- 1α), co wykazano u zdrowych dorosłych mężczyzn poddawanych okresowemu niedotlenieniu w pierwszej, ostrej jego fazie [80,101].

U chorych z rakiem tarczycy, których poddano operacji usunięcia tego narządu stężenie AOPPs przed zabiegiem było istotnie wyższe (prawie 4,5-krotnie) w porównaniu z osobami zdrowymi, natomiast po usunięciu tarczycy uległo obniżeniu w stosunku do wartości sprzed operacji (o ponad 40%), jednak nadal było znacząco wyższe (prawie 2,5-krotnie) niż u osób zdrowych. Autorzy sugerują, iż spadek stężenia AOPPs po tyroidektomii jest związany bezpośrednio z obniżeniem stężenia hormonów tarczycy po operacji oraz wskazują na istotny udział zaawansowanych produktów utleniania białek w rozwoju raka tego narządu [51]. Podobnie obniżenie stężenia AOPPs (prawie pięciokrotne) stwierdzono u chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc po zabiegu paratyroidektomii, co jak konkludują autorzy, może częściowo wyjaśniać zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i śmiertelności u takich chorych [93].

Nayyar i wsp. oceniając rolę OS i ROS w inicjowaniu, promocji i progresji kancerogenezy, wskazują na możliwość zastosowania pomiaru AOPPs (a także białka całkowitego i albuminy) w surowicy krwi jako markerów wystąpienia i rozwoju zmian przednowotworowych w jamie ustnej oraz predyspozycji do rozwoju pełnoobjawowego raka kolczystokomórkowego jamy ustnej. W surowicy 10 pacjentów z potencjalnie złośliwymi zmianami epitelialnymi i 30 z dobrze zróżnicowanym, potwierdzonym histologicznie, rakiem kolczystokomórkowym jamy ustnej stężenie tych związków było istotnie wyższe w stosunku do osób zdrowych, odpowiednio prawie 4,7-krotnie i 5,4-krotnie. Jednak wymagane są badania z udziałem większej liczby chorych potwierdzające przydatność diagnostyczną, różnicującą stadia choroby oraz prognostyczną wartość pomiaru AOPPs [69]. Barut i wsp. donoszą, iż w tym typie raka nasilony OS i zwiększone utlenianie białek i lipidów może zaburzać skład i strukturę błony komórkowej z następowym wyciekaniem do krążenia cytokeratyn cytosolowych (m.in. CK18 i fragmentów rozpadu CK18 w wyniku działania kaspazy), co wskazuje na aktywację obydwu rodzajów śmierci komórkowej (nekroza i apoptoza) związanej z OS u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej. Analizowano również parametry OS u nieleczonych chorych na szpiczaka mnogiego (MM) oraz pacjentów z gammadatią monoklonalną o nieokreślonym znaczeniu (MGUS). Stężenie AOPPs i AGEs oraz białek S-nitrozylowanych było znacząco wyższe u chorych z MM w porównaniu do tych z MGUS i osób zdrowych, a ponadto wyższe u chorych z litycznym uszkodzeniem kości w porównaniu z osobami bez takich powikłań, co wskazuje na ścisły związek OS z etiologią, rozwojem i powikłaniami choroby, jednak wymagane są dalsze badania do wyjaśnienia mechanizmów i wzajemnych związków między nimi [7]. Badania z tego samego ośrodka u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową B-komórkową (B-CLL)

wykazały związek zwiększonego stężenia AOPPs u pacjentów z polimorfizmem C3435T MDR1 (typ dziki) w stosunku do genotypu heterozygotycznego oraz AGEs z polimorfizmem C3435T MDR1 (typ dziki), co wskazuje na związek choroby ze stresem oksydacyjnym [31,32]. W szczurzych komórkach linii osteoblastycznej, AOPPs pochodzące ze zmodyfikowanej oksydacyjnie albuminy szczurzej (AOPPs-RSA), istotnie hamowały ich proliferację i różnicowanie, również poprzez szlak zależny od ROS i aktywacji NF- κ B [107].

INNE STANY CHOROBY

Badania wskazują również na udział OS w patogenezie chorób wątroby. U pacjentów z nakładającą się ostrą na przewlekłą niewydolnością wątroby (ACLF), z marskością wątroby (LC) oraz przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B stężenie AOPPs było znamienne wyższe w grupie z ACLF w stosunku do pozostałych chorych i korelowało istotnie z parametrami biochemicznymi wydolności tego narządu – bilirubiną, skalą Childa-Pugha (wskaźnik prognostyczny marskości) i markerem apoptozy – cytokeratyną 18. Przyjmując dla stężenia AOPPs punkt odcięcia 74,21 μ mol/l wykazano ich użyteczność jako niezależnego markera prognostycznego przeżywalności chorych (wyższe stężenie u osób zmarłych), którego zmiany pojawiają się wcześniej niż zmiany stężenia bilirubiny. Wskazuje to na dużą przydatność AOPPs w monitorowaniu i prognozowaniu zaburzeń funkcji wątroby u pacjentów z ACLF [59]. Zwiększone stężenie AOPPs wykazano również u chorych z alkoholową marskością wątroby oraz marskością związaną z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (wyrównaną i niewyrównaną), które korelowało u tych pierwszych ze skalą Childa-Pugha oraz markerami stanu zapalnego, natomiast u tych drugich ze wskaźnikami obrony antyoksydacyjnej, co potwierdza związek OS z przewlekłym stanem zapalnym, zwłaszcza we wczesnych stadiach alkoholowej marskości wątroby [108].

Zwiększone stężenie AOPPs wykazano również w chorobach pasożytniczych przewodu pokarmowego, co odzwierciedla nasilenie OS u takich chorych. U osób zarażonych, ze współistniejącym rakiem jelita grubego i odbytu wskazuje się natomiast na niezależny udział tych dwóch czynników w nasilaniu zaburzeń równowagi oksydacyjno/antyoksydacyjnej i większy udział w jej etiologii zarażeń pasożytniczych niż choroby nowotworowej. Jednak mechanizmy tych zaburzeń są jeszcze niewyjaśnione i wymagają dalszych badań, być może stworzą nową perspektywę w terapii tych chorób [21,22]. Według De Silva i wsp. u szczurów zainfekowanych świdrowcem Evansa wzrastające stężenie AOPPs wraz z okresem trwania zarażenia jest prawdopodobnie związane z reakcją zapalną na zarażenie i towarzyszące mu zaburzenie równowagi oksydacyjno/antyoksydacyjnej [25].

Pojedyncze badania donoszą o nasileniu oksydacyjnych modyfikacji białek i zaburzeniu równowagi oksydacyjno/antyoksydacyjnej u osób z zespołem bezdechu śródśen-

nego, szczególnie w cięższej postaci choroby, a pomiar m.in. stężenia AOPPs jest proponowany jako przydatny parametr w wykrywaniu i monitorowaniu tych zaburzeń u chorych [64]. OS i nasilone powstawanie AOPPs oraz zaburzenia innych parametrów równowagi oksydacyjno/antyoksydacyjnej są wskazywane jako istotne czynniki w rozwoju chorób oczu, gdzie wykazano, że przyspieszają one rozwój katarakty starczej i cukrzycowej [9,105]. U chorych z jaskrą pierwotnie zamkniętego kąta również wskazuje się na istotną rolę OS jako czynnika ryzyka rozwoju choroby, a pomiar AOPPs w połączeniu z innymi parametrami oksydacyjnego uszkodzenia białek, lipidów i DNA (np. grupy karbonylowe, MDA, 8-hydrokso-deoksyguanozyna), których stężenie jest istotnie wyższe u takich chorych, mogą być pomocne w ocenie skuteczności leczenia i zapobiegania rozwojowi choroby [23]. Brak istotnych zmian w stężeniu AOPPs stwierdzono u pacjentów ze zwyrodnieniem plamki żółtej związanym z wiekiem [10]. Spośród innych chorób wskazuje się również na udział zwiększonego stężenia produktów utleniania białek i lipidów (odpowiednio AOPPs i MDA) oraz zmniejszonego stężenia grup tiolowych i tlenu azotu w patogenezie zespołu niespokojnych nóg, zwłaszcza w rozwoju zmian miażdżycowych u takich chorych [11]. Wzrost stężenia AOPPs zaobserwowano także u noworodków, którym pobierano krew do badań w rutynowym nakłuciu pięty, co prawdopodobnie było związane ze zwiększeniem ilości ROS w reakcji na ból, gdyż u tych odczuwających ból najsilniej wzrost był istotny statystycznie, co wskazuje, że nawet rutynowe procedury mogą być potencjalnie szkodliwe i indukować OS [13].

PODSUMOWANIE

Dane literaturowe wskazują na możliwość diagnostycznego i/lub prognostycznego wykorzystania pomiarów

stężenia zaawansowanych produktów utleniania białek również w innych chorobach, niż tylko te o dobrze znanym i udokumentowanym udziale OS (co przedstawiono uprzednio [81]). Wskazuje się również na istotną rolę tych związków w chorobach autoimmunologicznych, zwłaszcza w etiopatogenezie i przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów oraz jako czynnika prognostycznego w niewydolności wielonarządowej. Dużą rolę przypisuje się AOPPs w rozwoju powikłań ciąży, zarówno u matki jak i u dziecka, a ich pomiar w krwi pępowinowej wcześniaków może być przydatnym wskaźnikiem we wczesnej identyfikacji ryzyka rozwoju wielu chorób u takich dzieci, co prawdopodobnie pozwoli na opracowanie nowych metod terapeutycznych w zapobieganiu powikłaniom okołoporodowym u wcześniaków. Wskazuje się również na istotną rolę zwiększonego stężenia AOPPs w rozwoju zarówno choroby Alzheimerera, jak i łagodnych zaburzeń poznawczych. Szczególnie obiecującym wydaje się natomiast możliwość wykorzystania pomiaru stężenia tych związków w moczu chorych z rakiem jelita grubego i odbytnicy oraz rakiem sutka.

Reasumując powyższe rozważania należy uznać AOPPs za potencjalnych kandydatów do włączenia do zestawu medycznych badań diagnostycznych, co wydaje się wielce prawdopodobne, ponieważ metoda pomiaru ich stężenia jest tania i prosta. Wprowadzenie na rynek gotowych testów immunoenzymatycznych, wymaga ustalenia zakresu wartości referencyjnych oraz czułości i swoistości diagnostycznej przed włączeniem do zestawu diagnostycznych badań medycznych. Ponadto dalsze badania mogą stworzyć nowe możliwości zapobiegania i leczenia omówionych chorób opierając się na obniżeniu ich stężenia lub zapobieganiu powstawania AOPPs.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Agarwal A., Gupta S., Sharma R.K.: Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2005; 3: 28
- [2] Agarwal A., Gupta S., Sikka S.: The role of free radicals and antioxidants in reproduction. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2006; 18: 325-332
- [3] Aksoy F., Yildirim Y.S., Veyseller B., Demirhan H., Ozturan O.: Serum levels of advanced oxidation protein products in response to allergen exposure in allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J.*, 2012; 91: E32-E35
- [4] Alagozlu H., Gorgul A., Bilgihan A., Tuncer C., Unal S.: Increased plasma levels of advanced oxidation protein products (AOPP) as a marker for oxidative stress in patients with active ulcerative colitis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, 2013; 37: 80-85
- [5] Alderman C.J., Shah S., Foreman J.C., Chain B.M., Katz D.R.: The role of advanced oxidation protein products in regulation of dendritic cell function. *Free Radic. Biol. Med.*, 2002; 32: 377-385
- [6] Avinash S.S., Anitha M., Vinodchandran, Rao G.M., Sudha K., Shetty B.V.: Advanced oxidation protein products and total antioxidant activity in colorectal carcinoma. *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, 2009; 53: 370-374
- [7] Barut O., Vural P., Sirin S., Aydin S., Dizdar Y.: The oxidant/antioxidant status and cell death mode in oral squamous cell carcinoma. *Acta Odontol. Scand.*, 2012; 70: 303-308
- [8] Baskol G., Demir H., Baskol M., Kilic E., Ates F., Karakucu C., Ustidal M.: Investigation of protein oxidation and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis. *Cell Biochem. Funct.*, 2006; 24: 307-311
- [9] Baskol G., Gumus K., Oner A., Arda H., Karakucu S.: The role of advanced oxidation protein products and total thiols in diabetic retinopathy. *Eur. J. Ophthalmol.*, 2008; 18: 792-798
- [10] Baskol G., Karakucu S., Öner A., Mirza G.A., Kocer D.: Serum MDA and AOPP levels in age related macular degeneration. *Erciyes Tıp Dergisi*, 2004; 26: 7-11
- [11] Baskol G., Korkmaz S., Erdem F., Caniklioglu A., Kocyigit M., Aksu M.: Assessment of nitric oxide, advanced oxidation protein products, malondialdehyde, and thiol levels in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med.*, 2012; 13: 414-418
- [12] Baskol M., Baskol G., Kocer D., Ozbakir O., Yucesoy M.: Advanced oxidation protein products: a novel marker of oxidative stress in ulcerative colitis. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2008; 42: 687-691

- [13] Bellieni C.V., Iantorno L., Perrone S., Rodriguez A., Longini M., Capitani S., Buonocore G.: Even routine painful procedures can be harmful for the newborn. *Pain*, 2009; 147: 128-131
- [14] Belo L., Caslake M., Santos-Silva A., Castro E.M., Pereira-Leite L., Quintanilha A., Rebelo I.: LDL size, total antioxidant status and oxidised LDL in normal human pregnancy: a longitudinal study. *Atherosclerosis*, 2004; 177: 391-399
- [15] Buonocore G., Perrone S., Longini M., Terzuoli L., Bracci R.: Total hydroperoxide and advanced oxidation protein products in preterm hypoxic babies. *Pediatr. Res.*, 2000; 47: 221-224
- [16] Buonocore G., Perrone S., Longini M., Vezzosi P., Marzocchi B., Paffetti P., Bracci R.: Oxidative stress in preterm neonates at birth and on the seventh day of life. *Pediatr. Res.*, 2002; 52: 46-49
- [17] Całkosiński I., Dobrzyński M., Całkosińska M., Seweryn E., Bronowicka-Szydelko A., Dzierzba K., Ceremuga I., Gamian A.: Charakterystyka odczynu zapalnego. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 395-408
- [18] Cardenas-Rodriguez N., Huerta-Gertrudis B., Rivera-Espinosa L., Montesinos-Correa H., Bandala C., Carmona-Aparicio L., Cobalase-Urrutia E.: Role of oxidative stress in refractory epilepsy: evidence in patients and experimental models. *Int. J. Mol. Sci.*, 2013; 14: 1455-1476
- [19] Cervellati C., Cremonini E., Bosi C., Magon S., Zurlo A., Bergamini C.M., Zuliani G.: Systemic oxidative stress in older patients with mild cognitive impairment or late onset Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.*, 2013; 10: 365-372
- [20] Chandramathi S., Suresh K., Anita Z.B., Kuppusamy U.R.: Comparative assessment of urinary oxidative indices in breast and colorectal cancer patients. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2009; 135: 319-323
- [21] Chandramathi S., Suresh K.G., Anita Z.B., Kuppusamy U.R.: Attenuation of hydrogen peroxide and ferric reducing/antioxidant power serum levels in colorectal cancer patients with intestinal parasitic infection. *Malays. J. Med. Sci.*, 2009; 16: 15-20
- [22] Chandramathi S., Suresh K., Anita Z.B., Kuppusamy U.R.: Elevated levels of urinary hydrogen peroxide, advanced oxidative protein product (AOPP) and malondialdehyde in humans infected with intestinal parasites. *Parasitology*, 2009; 136: 359-363
- [23] Chang D., Sha Q., Zhang X., Liu P., Rong S., Han T., Liu P., Pan H.: The evaluation of the oxidative stress parameters in patients with primary angle-closure glaucoma. *PLoS One*, 2011; 6: e27218
- [24] Chiu-Braga Y.Y., Hayashi S.Y., Schafranski M., Messias-Reason I.J.: Further evidence of inflammation in chronic rheumatic valve disease (CRVD): high levels of advanced oxidation protein products (AOPP) and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP). *Int. J. Cardiol.*, 2006; 109: 275-276
- [25] Da Silva A.S., Paim F.C., Santos R.C., Sangoi M.B., Moresco R.N., Lopes S.T., Jaques J.A., Baldissarelli J., Morsch V.M., Monteiro S.G.: Nitric oxide level, protein oxidation and antioxidant enzymes in rats infected by *Trypanosoma evansi*. *Exp. Parasitol.*, 2012; 132: 166-170
- [26] 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
- [27] Dobryszczyka W., Leszek J., Rymaszewska J.: Choroba Alzheimera - patogeneza, diagnostyka, leczenie. *Wyd. Continuo, Wrocław* 2002, wyd. 1
- [28] Fialová L., Kalousová M., Soukupová J., Malbohan I., Krofta L., Mikulíková L., Horejsová H., Stipek S., Zima T.: Levels of advanced oxidation protein products (AOPP) in the first trimester of pregnancy. *Sb. Lek.*, 2003; 104: 95-102
- [29] Fialová L., Malbohan I., Kalousová M., Soukupová J., Krofta L., Stipek S., Zima T.: Oxidative stress and inflammation in pregnancy. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2006; 66: 121-127
- [30] Fulgenzi A., Wasserman K., Corsi M.M.: Significance of autoantibodies to oxidatively modified LDL in plasma of children with Down syndrome. *Clin. Chem.*, 2001; 47: 1135-1137
- [31] Gangemi S., Allegra A., Aguenouz M., Alonci A., Speciale A., Cannavo A., Cristani M., Russo S., Spatari G., Alibrandi A., Musolino C.: Relationship between advanced oxidation protein products, advanced glycation end products, and S-nitrosylated proteins with biological risk and MDR-1 polymorphisms in patients affected by B-chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Invest.*, 2012; 30: 20-26
- [32] Gangemi S., Allegra A., Alonci A., Cristani M., Russo S., Speciale A., Penna G., Spatari G., Cannavò A., Bellomo G., Musolino C.: Increase of novel biomarkers for oxidative stress in patients with plasma cell disorders and in multiple myeloma patients with bone lesions. *Inflamm. Res.*, 2012; 61: 1063-1067
- [33] Garcia-Fernandez M.I., Gheduzzi D., Boraldi F., Paolinelli C.D., Sanchez P., Valdivielso P., Morilla M.J., Quagliano D., Guerra D., Casolari S., Bercovitch L., Pasquali-Ronchetti I.: Parameters of oxidative stress are present in the circulation of PXE patients. *Biochim. Biophys. Acta*, 2008; 1782: 474-481
- [34] Gelisgen R., Genc H., Kayali R., Oncul M., Benian A., Guralp O., Uludag S., Cakatay U., Albayrak M., Uzun H.: Protein oxidation markers in women with and without gestational diabetes mellitus: a possible relation with paraoxonase activity. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2011; 94: 404-409
- [35] Goi G., Baquero-Herrera C., Licastro F., Dogliotti G., Corsi M.M.: Advanced oxidation protein products (AOPP) and high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) in an "atheroma-free model": Down's syndrome. *Int. J. Cardiol.*, 2006; 113: 427-429
- [36] Grosso S., Longini M., Rodriguez A., Proietti F., Piccini B., Balestri P., Buonocore G.: Oxidative stress in children affected by epileptic encephalopathies. *J. Neurol. Sci.*, 2011; 300: 103-106
- [37] Guilpain P., Chéreau C., Goulvestre C., Servetaz A., Montani D., Tamas N., Pagnoux C., Hachulla E., Weill B., Guillevin L., Mouthon L., Batteux F.: The oxidation induced by antimyeloperoxidase antibodies triggers fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur. Respir. J.*, 2011; 37: 1503-1513
- [38] Gutowicz M.: Wpływ reaktywnych form tlenu na ośrodkowy układ nerwowy. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 104-113
- [39] Hamouda H.E., Zakaria S.S., Ismail S.A., Khedr M.A., Mayah W.W.: p53 antibodies, metallothioneins, and oxidative stress markers in chronic ulcerative colitis with dysplasia. *World J. Gastroenterol.*, 2011; 17: 2417-2423
- [40] Hartmann S.E., Pialoux V., Leigh R., Poulin M.J.: Decreased cerebrovascular response to CO₂ in post-menopausal females with COPD: role of oxidative stress. *Eur. Respir. J.*, 2012; 40: 1354-1361
- [41] Herrera E.: Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine*, 2002; 19: 43-55
- [42] Ignysz I., Krauss H., Malewski W., Sosnowski P., Krawczyński M.: Wpływ leczenia 5ASA na wykładniki stresu oksydacyjnego u dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelita grubego. *Nowa Pediatria*, 2003; 7: 99-103
- [43] Kalousová M., Fialová L., Zima T., Malbohan I.M., Krofta L., Soukupová J., Mikulíková L., Stipek S.: Advanced oxidation protein products in pregnancy. *Ceska Gynekol.*, 2002; 67: 194-197
- [44] 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
- [45] Kalousová M., Zima T., Tesar V., Dusilová-Sulková S., Skrha J.: Advanced glycoxidation end products in chronic diseases - clinical chemistry and genetic background. *Mutat. Res.*, 2005; 579: 37-46
- [46] Kamanli A., Naziroglu M., Aydilek N., Hecievliyagil C.: Plasma lipid peroxidation and antioxidant levels in patients with rheumatoid arthritis. *Cell Biochem. Funct.*, 2004; 22: 53-57

- [47] 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
- [48] Karpel E.: Mediators ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej – znaczenie w praktyce klinicznej intensywnej terapii. *Anestezjologia Intensywna Terapią*, 2001; 3: 181-190
- [49] Keskin N., Civilibal M., Elevli M., Koldas M., Duru N.S., Ozturk H.: Elevated plasma advanced oxidation protein products in children with Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr. Nephrol.*, 2011; 26: 1989-1993
- [50] Komosinska-Vassev K., Olczyk P., Winsz-Szczotka K., Kuznik-Trocha K., Klimek K., Olczyk K.: Age- and gender-related alteration in plasma advanced oxidation protein products (AOPP) and glycosaminoglycan (GAG) concentrations in physiological ageing. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2012; 50: 557-563
- [51] Kosova F., Cetin B., Akinci M., Aslan S., Ari Z., Sepici A., Altan N., Cetin A.: Advanced oxidation protein products, ferrous oxidation in xylenol orange, and malondialdehyde levels in thyroid cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 2007; 14: 2616-2620
- [52] Kratz E., Ferens-Sieczkowska M., Zimmer M., Piwowar A.: Oxidative protein damage and oxidative stress markers in the seminal plasma of subfertile men. *J. Reproduktionsmed. Endokrinol.*, 2012; 9: 386-387. 7th European Congress of Andrology (ECA). Berlin, November 28 - December 1 (Abstracts)
- [53] Król K., Konopka T.: Reaktywne pochodne tlenu i mechanizmy antyoksydacyjne w patogenezie zapaleń przyzębia. *Dent. Med. Probl.*, 2003; 40: 121-128
- [54] Krzystek-Korpacka M., Neubauer K., Berdowska I., Boehm D., Zielinski B., Petryszyn P., Terlecki G., Paradowski L., Gamian A.: Enhanced formation of advanced oxidation protein products in IBD. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2008; 14: 794-802
- [55] Kucharzik T., Walsh S.V., Chen J., Parkos C.A., Nusrat A.: Neutrophil transmigration in inflammatory bowel disease is associated with differential expression of epithelial intercellular junction proteins. *Am. J. Pathol.*, 2001; 159: 2001-2009
- [56] Li Q., Brodsky J.L., Conlin L.K., Pawel B., Glatz A.C., Gafni R.I., Schurgers L., Uitto J., Hakonarson H., Deardorff M.A., Levine M.A.: Mutations in the ABCG6 gene as a cause of generalized arterial calcification of infancy: genotypic overlap with pseudoxanthoma elasticum. *J. Invest. Dermatol.*, 2014; 134: 658-665
- [57] Li Q., Jiang Q., Uitto J.: Pseudoxanthoma elasticum: oxidative stress and antioxidant diet in a mouse model (Abcc6^{-/-}). *J. Invest. Dermatol.*, 2008; 128: 1160-1164
- [58] 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
- [59] 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. *Hepatol. Res.*, 2012; 42: 171-180
- [60] Llurba E., Gratacós E., Martín-Gallán P., Cabero L., Dominguez C.: A comprehensive study of oxidative stress and antioxidant status in preeclampsia and normal pregnancy. *Free Radic. Biol. Med.*, 2004; 37: 557-570
- [61] López J., González M.E., Lorigados L., Morales L., Riverón G., Bauzá J.Y.: Oxidative stress markers in surgically treated patients with refractory epilepsy. *Clin. Biochem.*, 2007; 40: 292-298
- [62] Lozovoy M.A., Simao A.N., Panis C., Rotter M.A., Reiche E.M., Morimoto H.K., Lavado E., Cecchini R., Dichi I.: Oxidative stress is associated with liver damage, inflammatory status, and corticosteroid therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2011; 20: 1250-1259
- [63] Makker K., Agarwal A., Sharma R.: Oxidative stress and male infertility. *Indian J. Med. Res.*, 2009; 129: 357-367
- [64] Mancuso M., Bonanni E., LoGerfo A., Orsucci D., Maestri M., Chico L., DiCoscio E., Fabbrini M., Siciliano G., Murri L.: Oxidative stress biomarkers in patients with untreated obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.*, 2012; 13: 632-636
- [65] Manczak M., Anekonda T.S., Henson E., Park B.S., Quinn J., Reddy P.H.: Mitochondria are a direct site of A β accumulation in Alzheimer's disease neurons: implications for free radical generation and oxidative damage in disease progression. *Hum. Mol. Genet.*, 2006; 15: 1437-1449
- [66] Matyska-Piekarska E., Łuszczewski A., Łącki J., Wawer I.: Rola stresu oksydacyjnego w etiopatogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 617-623
- [67] Meldrum B.S.: Glutamate as neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *J. Nutr.*, 2000; 130 (Suppl. 4S): 1007S-1015S
- [68] Murdoch J.C., Rodger J.C., Rao S.S., Fletcher C.D., Dunnigan M.G.: Down's syndrome: an atheroma-free model? *Br. Med. J.*, 1977; 2: 226-228
- [69] Nayyar A.S., Khan M.: In search of malignant transformation: a pilot study. *J. Cancer Res. Ther.*, 2012; 8: 277-281
- [70] Norheim K.B., Jonsson G., Harboe E., Hanasand M., Gøransson L., Om-dal R.: Oxidative stress, as measured by protein oxidation, is increased in primary Sjogren's syndrome. *Free Radic. Res.*, 2012; 46: 141-146
- [71] Noyan T., Guducuoglu H., Ilhan M.: A study of oxidative stress parameters in anti-*Helicobacter pylorus* immunoglobulin G positive and negative gastric cancer patients. *Yonsei Med. J.*, 2009; 50: 677-682
- [72] 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
- [73] Onder M., Güler M.A.: The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*, 2001; 15: 126-136
- [74] Orrell R.W.: Amyotrophic lateral sclerosis: copper/zinc superoxide dismutase (SOD1) gene mutations. *Neuromuscul. Disord.*, 2000; 10: 63-68
- [75] Pagano G., Castello G.: Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Down syndrome. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2012; 724: 291-299
- [76] Pasquali-Ronchetti I., Garcia-Fernandez M.I., Boraldi F., Quagliano D., Gheduzzi D., De Vincenzi Paolinelli C., Tiozzo R., Bergamini S., Ceccarelli D., Muscatello U.: Oxidative stress in fibroblasts from patients with pseudoxanthoma elasticum: possible role in the pathogenesis of clinical manifestations. *J. Pathol.*, 2006; 208: 54-61
- [77] Perrone S., Mussap M., Longini M., Fanos V., Bellieni C.V., Proietti F., Cataldi L., Buonocore G.: Oxidative kidney damage in preterm newborns during perinatal period. *Clin. Biochem.*, 2007; 40: 656-660
- [78] Perrone S., Tataranno M.L., Negro S., Cornacchione S., Longini M., Proietti F., Soubasi V., Benders M.J., Van Bel F., Buonocore G.: May oxidative stress biomarkers in cord blood predict the occurrence of necrotizing enterocolitis in preterm infants? *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2012; 25 (Suppl. 1): 128-131
- [79] Perrone S., Tataranno M.L., Negro S., Longini M., Marzocchi B., Proietti F., Iacoponi F., Capitani S., Buonocore G.: Early identification of the risk for free radical-related diseases in preterm newborns. *Early Hum. Dev.*, 2010; 86: 241-244
- [80] Pialoux V., Mounier R., Brown A.D., Steinback C.D., Rawling J.M., Poulin M.J.: Relationship between oxidative stress and HIF-1 α mRNA during sustained hypoxia in humans. *Free Radic. Biol. Med.*, 2009; 46: 321-326
- [81] Piwowar A.: Aspekty biochemiczne i kliniczne zaawansowanych produktów utleniania białek w chorobach nerek i zaburzeniach metabolicznych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2014; 68: 179-190
- [82] Piwowar A., Knapik-Kordecka M., Warwas M.: Comparison of the usefulness of plasma levels of oxidatively modified forms of albumin in estimating kidney dysfunction in diabetic patients. *Clin. Invest. Med.*, 2010; 33: E109

- [83] Riverón G., Cuétara E., Hernández E.W., Bécquer P., Acosta T., Marin L., Pereira N., Gutiérrez R., Pupo J., Martínez O., Pandolfi A., Cuevillas G., Llibre J.J.: Oxidative markers and antioxidant defences in patients diagnosed with probable Alzheimer disease. *Pharmacologyonline*, 2007; 1: 20-24
- [84] Roberts J.M., Hubel C.A.: Oxidative stress in preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004; 190: 1177-1178
- [85] Rysavá R., Kalousová M., Zima T., Dostál C., Merta M., Tesar V.: Does renal function influence plasma levels of advanced glycation and oxidation protein products in patients with chronic rheumatic diseases complicated by secondary amyloidosis? *Kidney Blood Press. Res.*, 2007; 30: 1-7
- [86] Safarpour A.R., Hosseini S.V., Mehrabani D.: Epidemiology of inflammatory bowel diseases in Iran and Asia. *Iran. J. Med. Sci.*, 2013; 38 (Suppl.): 140-149
- [87] Sandal G., Uras N., Gokmen T., Oguz S.S., Erdeve O., Dilmen U.: Assessment of oxidant/antioxidant system in newborns and their breast milks. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2013; 26: 540-543
- [88] Siciliano G., Piazza S., Carlesi C., Del Corona A., Franzini M., Pompella A., Malvaldi G., Mancuso M., Paolicchi A., Murri L.: Antioxidant capacity and protein oxidation in cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.*, 2007; 254: 575-580
- [89] Slowik A., Tomik B., Wolkow P.P., Partyka D., Turaj W., Malecki M.T., Pera J., Dziedzic T., Szczudlik A., Figlewicz D.A.: Paraoxonase gene polymorphisms and sporadic ALS. *Neurology*, 2006; 67: 766-770
- [90] Song Y.L., Quan S., Tian J.W., Li H., Chen S.M., Xing F.Q.: Relationship between protein oxidation levels in the follicular fluid and the outcome parameters of *in vitro* fertilization-embryo transplantation. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2009; 29: 160-163
- [91] Stanojkovic I., Kotur-Stevuljevic J., Milenkovic B., Spasic S., Vujic T., Stefanovic A., Llic A., Ivanisevic J.: Pulmonary function, oxidative stress and inflammatory markers in severe COPD exacerbation. *Respir. Med.*, 2011; 105 (Suppl. 1): S31-S37
- [92] Ścibior-Bentkowska D., Czacot H.: Komórki nowotworowe a stres oksydacyjny. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 58-72
- [93] Tanaka M., Tokunaga K., Maruyama T., Otagiri M., Tominaga Y., Itoh K., Matsushita K., Komaba H., Fukagawa M.: Parathyroidectomy markedly reduces oxidative stress in a patient with primary hyperparathyroidism. *Ther. Apher. Dial.*, 2011; 15 (Suppl. 1): 38-41
- [94] Tesarová P., Kalousová M., Trnková B., Soukupová J., Argalásová S., Mestek O., Petruzelka L., Zima T.: Carbonyl and oxidative stress in patients with breast cancer - is there a relation to the stage of the disease? *Neoplasma*, 2007; 54: 219-224
- [95] Tesarová P., Kvasnicka J., Umlaufová A., Homolková J., Kalousová M., Tesar V.: Soluble adhesion molecules in female patients with breast carcinoma. *Cas. Lek. Cesk.*, 2003; 142: 292-299
- [96] Toescu V., Nuttall S.L., Martin U., Kendall M.J., Dunne F.: Oxidative stress and normal pregnancy. *Clin. Endocrinol.*, 2002; 57: 609-613
- [97] Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J.: Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2007; 39: 44-84
- [98] Varga P., Oláh A.V., Oláh E.: Biochemical alterations in patients with Down syndrome. *Orv. Hetil.*, 2008; 149: 1203-1213
- [99] Veyseller B., Aksoy E., Ertas B., Keskin M., Ozturan O., Yildirim Y.S., Bayraktar E.G., Oztürk H.: A new oxidative stress marker in patients with nasal polyposis: advanced oxidation protein products (AOPP). *B-ENT*, 2010; 6: 105-109
- [100] 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
- [101] Xian L.W., Li T.P., Wei Y.E., Wu S.P., Ma L.: Relation of advanced oxidation protein products with VEGF and TGF- β_1 in colon cancer cells exposed to intermittent hypoxia. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2011; 31: 619-623
- [102] Xiong Y., Tang H., Li X., Liang Y.B., Liao X.X., Zhan H., Jing X.L., Li Y.J., Ma Z.F.: The expression and clinical implication of advanced oxidized protein products in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2008; 20: 542-545
- [103] Yazici C., Köse K., Calis M., Demir M., Kirnap M., Ates F.: Increased advanced oxidation protein products in Behcet's disease: a new activity marker? *Br. J. Dermatol.*, 2004; 151: 105-111
- [104] Yazici C., Köse K., Calis M., Kuzugüden S., Kirnap M.: Protein oxidation status in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, 2004; 43: 1235-1239
- [105] Yildirim Z., Yildirim F., Uçgun N.I., Kilic N.: The evaluation of the oxidative stress parameters in nondiabetic and diabetic senile cataract patients. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2009; 128: 135-143
- [106] Zamłyński J., Olejek A., Więcek A., Mańka G., Chudek J., Bodzek P., Damasiewicz-Bodzek A.: Wpływ zmian metabolicznych w ciąży prawidłowej i powikłanej cukrzycą na wewnątrzmaciczne wzrastanie płodu. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 490-495
- [107] Zhong Z.M., Bai L., Chen J.T.: Advanced oxidation protein products inhibit proliferation and differentiation of rat osteoblast-like cells via NF- κ B pathway. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2009; 24: 105-114
- [108] Zuwała-Jagiello J., Pazgan-Simon M., Simon K., Warwas M.: Advanced oxidation protein products and inflammatory markers in liver cirrhosis: a comparison between alcohol-related and HCV-related cirrhosis. *Acta Biochim. Pol.*, 2011; 58: 59-65

Autorka deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.