

UTICAJ OKSIDATIVNOG STRESA NA RAZVOJ BOLESTI*
INFLUENCE OF OXIDATIVE STRESS ON DISEASE DEVELOPMENT

Tatjana Božić, Jelka Stevanović, Sunčica Borozan, S. Jović,
B. Dimitrijević, I. Ignjatović**

Sve više podataka ukazuje na veliki doprinos oksidativnog stresa patogenezi brojnih bolesti (aterosklerozi, hipertenziji, srčanoj insuficijenciji, šećernoj bolesti, moždanom udaru, reumatoidnom artritisu i dr.). Tako, u patogenezi ateroskleroze primarno mesto zauzimaju reaktivne kiseonične vrste koje sintetišu endotelne ćelije arterijskih krvnih sudova, leukociti i makrofagi. Uz to, native čestice lipoproteina male gustine postaju aterogene, oksidacijom izazvanom reaktivnim kiseoničnim vrstama. Oksidacija lipoproteina male gustine stimuliše zapaljenjski proces, a on pojačava adheziju i dotok monocita i utiče na sintezu i oslobađanje brojnih proinflamatornih citokina uključenih u dalji tok procesa.

Jedan od razloga za razvoj arterijske hipertenzije je istovremena aktivacija NAD(P)H oksidaza i 12/15-lipoksigenaze, jer rezultira pojačanom proizvodnjom reaktivnih kiseoničnih vrsta. One podstiču proizvodnju metaloproteinaza-2 matriksa, koje dovode do vaskularnog remodeliranja i do pojačane apoptoze srčanih mišićnih ćelija. Pojačana apoptoza je povezana sa infarktom miokarda, kardiomiopatijama i razvojem srčane insuficijencije.

Osetljivosti β -ćelija endokrinog dela pankreasa na reaktivne kiseonične vrste pogoduju prirodno niske koncentracije skupljača slobodnih radikala u njima, kao i porast koncentracije proinflamatornih citokina, glukoze i lipida koji indukuju smanjenje mase i funkcije β -ćelija. Hiperglikemija kod šećerne bolesti izaziva oštećenja tkiva neenzimskim glikozilovanjem intracelularnih i ekstracelularnih proteina, usled čega se smanjuje enzimsko aktivnost, oštećuju nukleinske kiseline, re-

* Rad primljen za štampu 20. 05. 2012. godine

** Dr sc. med. vet. Tatjana Božić, redovni profesor, dr sc. med. vet. Jelka Stevanović, redovni profesor, dr sc. Sunčica Borozan, redovni profesor, dr sc. med. vet. Slavoljub Jović, docent, mr sc. med. vet. Blagoje Dimitrijević, asistent, Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine; mr. sc. med. Igor Ignjatović, hirur, KCS, Institut za bolesti digestivnog sistema – Klinika za digestivnu hirurgiju, Beograd

meti prirodna razgradnja proteina i aktiviraju citotoksični putevi. Ovi procesi su i osnova patogeneze mnogih komplikacija šećerne bolesti.

S obzirom na to da inducibilna azot-oksida sintaza pokreće procese koji podstiču apoptozu cerebralnih endotelnih ćelija, a super-oksida-anjon radikal, hipohlorna kiselina i vodonik-peroksid oštećuju parenhim ishemičnog mozga i biomakromolekule (izazivaju peroksidaciju lipida, oksidaciju proteina i dezoksiribonukleinske kiseline), tokom cerebralne ishemije i reperfuzije nastaju oštećenja mozga.

Ključne reči: oksidativni stres, ateroskleroza, hipertenzija, šećerna bolest, srčana insuficijencija, moždani udar i reumatoidni artritis

Uvod / Introduction

Niske i umerene koncentracije slobodnih radikala imaju višestruko značajne uloge u mnogim intracelularnim reakcijama, kao što su normalan rast ćelija, održavanje i promena položaja i oblika ćelija, pomoć tokom adaptacije i oporavka ćelija od oštećenja izazvanih fizičkim radom, učešće u programiranoj ćelijskoj smrti – apoptozi (Aikawa i sar., 2000), ćelijskom starenju, regulaciji najrazličitijih signalnih puteva (Movat, 1985), podešavanju snage kontrakcija skeletnih mišića, sintezi esencijalnih bioloških jedinjenja (Halliwell i Gutteridge, 1999), proizvodnji energije, indukciji migracije leukocita i stimulaciji antimikrobne aktivnosti fagocitnih ćelija tokom respiratornog praska (Gilmour i sar., 1993; Božić i sar., 2003a; 2003b; 2004).

Ravnoteža između povoljnih i štetnih efekata slobodnih radikala je veoma značajana sa gledišta biologije življenja. Njihovo neprekidno uklanjanje je neminovno, jer visoke koncentracije vode ka oksidativnom stresu. On obuhvata oštećenja ćelija i patološke promene koje prate neuravnoteženost oksidanasa nad antioksidansima u organizmu (Adams i sar., 1983; Sies, 1991). Sve veći broj podataka ukazuje na to da hronično i akutno povećanje koncentracije reaktivnih kiseoničnih vrsta ima značajnu ulogu u patogenezi starenja i brojnih bolesti, kao što su ateroskleroza, šećerna bolest, moždani udar, reumatoidni artritis, srčana slabost, arterijska hipertenzija i druga kardiovaskularna oboljenja. Uz to, većina kardiovaskularnih bolesti nastaje upravo kao komplikacija ateroskleroze (Sam-path i sar., 2001).

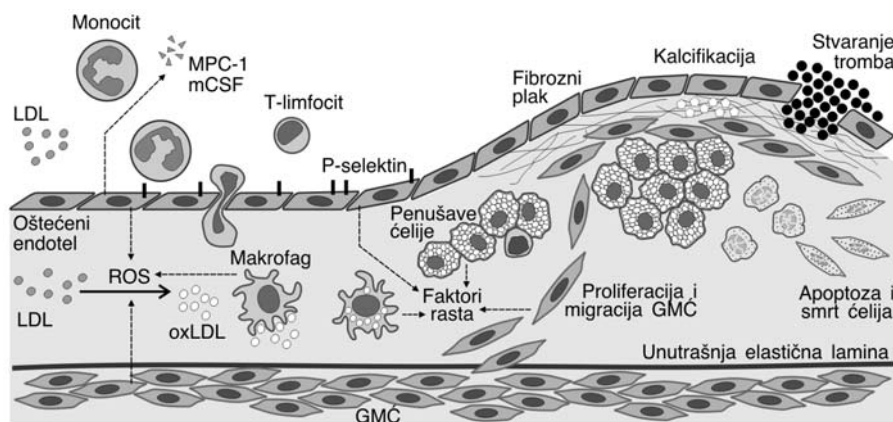
Ateroskleroza /Atherosclerosis

Ateroskleroza je kompleksan hronični inflamatorni proces. U njenom razvoju učestvuju brojni faktori, kao što su citokini i hiperholesterolemija. Međutim, primarno mesto zauzimaju reaktivne kiseonične vrste (engl. *Reactive oxygen species*, ROS), nastale u endotelnim ćelijama arterijskih krvnih sudova, leukocitima i makrofagima. Prema tzv. oksidativno modifikacionoj hipotezi, nativne čes-

tice lipoproteina male gustine (eng. *Low Density Lipoproteins*, LDL) nisu atero-gene, ali to postaju oksidativnom modifikacijom, pod uticajem svih najvažnijih ćelija arterijskog zida (Keaney, 2005). I minimalno oksidativno modifikovani LDL molekuli (MM-LDL), koji dolaze u subendotel, sadrže holesterol. Oksidacija LDL indukuje inflamaciju, a ona stimuliše adheziju i pojačani dotok monocita i utiče na sintezu i oslobađanje brojnih proinflamatornih citokina, kao što su interleukin-1 β , interleukin-6 i tumor nekrotični faktor- α .

Pri ishrani bogatoj holesterolom, kada se velika količina holesterola i njegovih estara hilomikronskim ostacima doprema do jetre, blokira se sinteza LDL receptora na hepatocitima. Zato se LDL čestice nagomilavaju u cirkulaciji. Značajan deo nezasićenih lanaca masnih kiselina holesterolskih estara i fosfolipida u oksidisanomodifikovanim LDL oksiduje se u hidroperokside, izoprostane i kratkolančane aldehide, koji imaju jake biološke efekte. Čak i minimalno modifikovani LDL stimulišu proizvodnju monocitnog hemotaksičnog proteina-1. On olakšava vezivanje monocita za endotel i njihovu migraciju u subendotelni prostor, u kome MM-LDL stimulišu generisanje monocitnog faktora stimulacije kolonija (M-CSF). On podstiče proliferaciju i diferencijaciju monocita u makrofage (Singh, 2005). Tokom oksidacije LDL-a čak do 50% holesterola se konvertuje u 7-ketoholesterol i druge oksisterole. Dalje, mnoge nezasićene masne kiseline estara holesterola i fosfolipida ćelijskih membrana se oksiduju u kompleksne smeše produkata, a apoB protein LDL čestica se intenzivno fragmentuje, uz pojavu aldehidnih modifikacija koje dovode do stvaranja malondildehida (MDA) i hidroksinonenala (HNE).

Razvoju ateroskleroze pogoduju i proizvodi peroksidacije ω -6 poli-nezasićenih masnih kiselina (ω -6 PUFA), hidroksialkenal i 4-hidroksinonenal. Oni su izrazito toksični jer izazivaju promene LDL molekula (Leonarduzzi i sar., 2005). S obzirom na to da se, osim lipidnog, menja i proteinski deo LDL čestica, LDL re-



Slika 1. Shematski prikaz razvoja ateroskleroze
Figure 1. Schematic presentation of atherosclerosis development

ceptori ih više ne mogu prepoznati, već ih fagocituju monociti diferentovani u zrele makrofage. Dok razlažu oksidisane lipoproteine makrofagi se transformišu u tzv. penušave ćelije (Witzum i Steinberg, 1991). One se spajaju i povezuju sa leukocitima, obrazujući masne trakaste naslage. Kako se proces nastavlja, penušave ćelije počinju da sekretuju faktore rasta koji izazivaju migraciju glatkomišićnih ćelija (GMC) arterijskog zida u intimu (sl. 1). Proliferacija glatkomišićnih ćelija, zajedno sa stalnim dotokom i nakupljanjem monocita i makrofaga, zamenjuje masne trake vezivno-tkivnim strukturama (fibroznim lezijama) koje se isturaju u lumen arterije (sl. 1). Proces fibroze se nastavlja, a može doći i do kalcifikacije tako stvorenih aterosklerotičnih ploča. Ove formacije, pored mrtvih penušavih ćelija u kojima su akumulirani oksidovani LDL, mogu da sadrže i mrtve glatke mišićne ćelije (Singh, 2005).

Hipertenzija / *Hypertension*

Sistolna hipertenzija je faktor rizika za mnoge vaskularne bolesti, uključujući aterosklerozu i moždani udar (Chobanian, 2003). Molekularna osnova ovog poremećaja je veoma složena, jer je više od 50 gena uključeno u regulaciju krvnog pritiska (Garbers, 1999). Pojačano istezanje zidova arterijskih krvnih sudova tokom arterijske hipertenzije i aktiviranje njihovih angiotenzinskih receptora tipa 1 indukuju aktivaciju i promenu položaja subjedinica (p47phox i rac1) multienzimskog kompleksa NADPHoksidaze u endotelu i u glatkomišićnim ćelijama arterijskih krvnih sudova (Wassmann, 2001). Oksidaza NAD(P)H se aktivira istovremeno sa 12/15-lipoksigenazom, uz pojačanu proizvodnju ROS-a, što sve zajedno dovodi do hipertenzije. Osim toga, NADPH oksidaza, koju aktivira angiotenzin II, glavni je izvor vaskularnog superoksidnog radikala ($O_2^{\cdot-}$), koji takođe, kao vrlo invazivan predstavnik ROS-a, izaziva značajna oštećenja. Na opisani način, oksidativni stres predstavlja mehanizam koji učestvuje u patogenezi, ne samo hipertenzije, nego i ateroskleroze (Zalba, 2001).

Srčana insuficijencija / *Heart failure*

Reaktivne kiseonične vrste mogu se oslobađati iz mitohondrija mišićnih ćelija srca, iz neutrofilnih granulocita (zbog aktivnosti ksantin-oksidaze i NAD(P)Hoksidaza), iz makrofaga, endotelnih ćelija, glatkomišićnih ćelija arterijskih krvnih sudova, trombocita i drugih ćelija organizma. Hronično pojačano stvaranje ROS-a je povezano sa hipertrofijom leve srčane komore i razvojem srčane insuficijencije. Kontinuirano oslobađanje ROS-a, tokom srčane hipertrofije, najverovatnije ne potiče od NAD(P)H-oksidaza fagocitnih ćelija, već iz mitohondrija trombocita i ksantin-oksidaze. Aktivacija NAD(P)Hoksidaze, kao odgovor na angiotenzin II, norepinefrin (NOR) i tumor nekrotični faktor-alfa (TNF-a), takođe doprinosi hipertrofiji miokarda. Osim toga, u remodeliranju insuficijentnog miokarda se uključuju i fibroza, deponovanje kolagena i aktivacija matriks-metallo-

proteinaza (MMP), a sve pod dejstvom reaktivnih kiseoničnih vrsta koje ih aktiviraju (Sorescu, 2002).

Reaktivne kiseonične vrste, sintetisane tokom ishemije i reperfuzije, indukuju apoptozu srčanih mišićnih ćelija (Aikawa i sar., 2000). Ona je povezana sa razvojem infarkta miokarda i sa kardiomiopatijama (Gottlieb, 1994; Olivetti, 1997), a pojačani gubitak srčanih mišićnih ćelija apoptozom vodi u srčanu insuficijenciju (Olivetti, 1997).

Šećerna bolest / *Diabetes mellitus*

Danas je sve jasnije da oksidativni stres značajno utiče na razvoj šećerne bolesti (lat. *Diabetes mellitus*). Prooksidativne promene koje se javljaju u redoks sistemu tiol/disulfid, ukazuju da su mitohondrije skeletnih mišićnih ćelija glavno mesto pojačanog stvaranja ROS-a kod ove bolesti. Opisano stanje bi moglo da se označi i kao mitohondrijski oksidativni stres. Ukoliko se ne primeni odgovarajuća terapija dolazi do masivnog trošenja skeletne muskulature (podseća na sarkopeniju tokom starenja).

Glavne biohemijske karakteristike šećerne bolesti su hiperglikemija i povećana koncentracija slobodnih masnih kiselina (eng. *Free Fatty Acids*, FFA) u krvi. Velika količina metabolita, posebno FFA, razgrađuje se i proizvodi se mnogo više elektronskih donora (NADH i FADH) nego pod fiziološkim uslovima. Da bi se zadovoljio pojačani dotok elektrona povećava se aktivnost respiratornog lanca. Na kraju se sistem zasiti i dolazi do inhibicije elektronskog prenosa na nivou mitohondrijskog kompleksa III (ubihinon – citochrom c reduktaza), što je praćeno intenzivnim stvaranjem superoksid-anjon radikala (Nishikawa i sar., 2000).

Razvoju ove bolesti doprinose i vrlo niska aktivnost sakupljača ROS-a u β -ćelijama endokrinog dela pankreasa (Lenzen i sar., 1996). Hiperglikemija, porast koncentracije proinflatornih citokina i lipida imaju glikolipotoksični efekat (Poitout i Robertson, 2008) i izazivaju smanjenje mase beta ćelija, što takođe pogoduje razvoju šećerne bolesti. Hiperglikemija, nastala usled insulinske rezistencije, aktivira metaloproteinaze matriksa koje razlažu kolagen. Ovaj efekat je posebno izražen u aterosklerotičnim pločama, što direktno povezuje šećernu bolest i aterosklerozu (Kadoglou i sar., 2005).

Hiperglikemija može da izazove oštećenja tkiva na nekoliko načina. Jedan je neenzimsko glikozilovanje intracelularnih i ekstracelularnih proteina. Naime, glukoza ima reaktivne karbonilne grupe koje neenzimski reaguju sa aminogrupama proteina, formirajući reverzibilne proizvode („karbonilni stres“). Zatim se odigravaju reakcije, tokom kojih se preuređuju molekuli i formiraju hemijski srodne grupe, tzv. uznapredovali glikozilovani završni proizvodi (eng. *advanced glycation end products* -AGEs). Oni ostaju ireverzibilno vezani za proteine (Bucala i sar., 1992) i mogu da prouzrokuju promene kao što su smanjenje enzimske aktivnosti, oštećenje nukleinskih kiselina, unakrsno vezivanje i poremećaji u razlaganju proteina, kao i indukcija citotoksičnih puteva. Navedeni procesi su osnova patogeneze mnogih komplikacija šećerne bolesti (Thornalley i sar., 1998).

Moždani udar / *Stroke*

Mozak je u metaboličkom smislu jedan od najaktivnijih organa, ali uprkos tome ima malu rezervu energenata (glikogena i glukoze) i kiseonika. Stoga, njegov metabolizam potpuno zavisi od stalnog i pravovremenog snabdevanja neophodnim hranljivim materijama i kiseonikom, putem krvi. Da bi se to omogućilo, mozak ima dobro razvijenu mrežu krvnih sudova i veoma je osetljiv na ishemiju/reperfuziju.

Reaktivne kiseonične vrste imaju značajnu ulogu u patofiziologiji moždanog udara i drugih neuroloških poremećaja (Chan, 1994). U cerebralnoj ishemiji učestvuju tri glavne klase prooksidativnih enzima: (1) azot(II)-oksid sintaza; (2) ciklooksigenaza, ksantin-dehidrogenaza, ksantin-oksidaza i NAD(P)H-oksidaza; i (3) mijeloperoksidaza i monoamino-oksidaza. Reaktivne kiseonične vrste su uključene u oštećenja mozga tokom cerebralne ishemije i reperfuzije. Tako na primer, inducibilna azot(II)-oksid sintaza podstiče procese koji podstiču cerebralne endotelne ćelije na apoptozu (Xu i sar., 2000). Druga grupa enzima, uključujući ciklooksigenazu1 i visokoinducibilnu ciklooksigenazu2, omogućava nastanak superoksid-anjon radikal, u različitim tipovima ćelija parenhima ishemičnog mozga. Treća grupa enzima podstiče stvaranje hipohlorne kiseline i H₂O₂, kao glavnih oksidanasa u leukocitima i u ćelijama moždanog parenhima.

Poznato je da ROS oštećuju velike molekule jer izazivaju peroksidaciju lipida, oksidaciju proteina i DNK, što sve doprinosi ishemičnim moždanim oštećenjima i odumiranju neurona (Hall i Braugher, 1989; Chan, 1994; 1996). Iako kiseonični radikali mogu direktno da oštete neurone i druge ćelije mozga, postoje eksperimentalni dokazi o njihovoj ulozi u redoks signalizaciji. Njoj su prvenstveno izložene mitohondrije, u kojima kiseonični radikali utiču na oslobađanje citohroma-c kojim se remeti respiratorni lanac, enzime za popravku DNK i transkripcioni nuklearni faktor-κB, koji mogu da podstaknu neurone na apoptozu. Smatra se da bi bolje razumevanje navedenih biohemijskih mehanizma signalizacije u mitohondrijama, tokom oksidativnog stresa, moglo da se koristi kao terapijska mogućnost kod moždanog udara (Chan, 2001).

Reumatoidni artritis / *Rheumatoid arthritis*

Reumatoidni artritis, kao hronični autoimunski proces, još uvek je nepoznatog porekla. Primarno napada zglobove i dovodi do njihove destrukcije. Ovo sistemsko autoimuno oboljenje se karakteriše hroničnim zapaljenjskim procesima, praćenim infiltracijom zglobova makrofagima i T-limfocitima. Značajnu ulogu u patogenezi reumatoidnog artritisa ima proizvodnja slobodnih radikala (reaktivnih kiseoničnih i azotovih vrsta), na mestu inflamacije (Mapp i sar., 1995; Valko, 2007). Migracija i aktivacija monocita i limfocita u hipoksičnu sinovijalnu tečnost, kod reumatoidnog artritisa, omogućena je pojačanom ekspresijom odgovarajućih adhezivnih molekula (Mapp i sar., 1995).

Ispitivanja sprovedena poslednjih godina ukazuju na to da u razvoju reumatoidnog artritisa učestvuje i populacija sinovijalnih fibroblasta, tipična za reumatoidni artritis. Naime, posle aktivacije, ove ćelije proizvode citokine, hemokine, matriks metaloproteaze, koji reaguju sa okolnim zapaljenjskim i endotelnim ćelijama, podstičući razaranje zglobne hrskavice i kosti. Kao i u svakom drugom inflamatornom procesu, oslobođeni citokini i hemokini privlače T-limfocite, makrofage i neutrofilne granulocite (značajne proizvođače ROS-a) u reumatoidnu sinovijalnu tečnost. Usled toga se pojačava aktivnost fibroblasta, osteoklasta i drugih proinflamatornih ćelija (Huber, 2006).

Zaključak / Conclusion

Imajući u vidu ulogu slobodnih kiseoničnih radikala u nastanku brojnih oštećenja koja doprinose razvoju mnogih bolesti, prooksidativni enzimi i antioksidativne supstance su postali značajni objekti kliničkih ispitivanja. Tako se, u cilju ublažavanja prejakog oksidativnog stresa, praktikuje primena antioksidativnih supstanci, koje se unose hranom (vitamina C i E, folne kiseline i sl.). Odgovarajuće doze vitamina C omogućavaju obnavljanje funkcije endotela pacijenata obolelih od diabetes melitus-a. Međutim, u većini drugih kliničkih ispitivanja, efikasnost primene vitaminskih dodataka (kombinacija vitamina E i C) kod kardiovaskularnih bolesti nije dala zadovoljavajuće rezultate. To ne znači da u patogenezi vaskularnih bolesti ne učestvuju reaktivne kiseonične vrste, već neuspeh vitaminskih terapija navodi na zaključak da u budućnosti ispitivanja treba usmeriti prema izvoru ROS-a, a ne prema njihovim sakupljačima. Iz tog razloga se sve više pažnje posvećuje inhibiciji enzima koji učestvuju u proizvodnji slobodnih kiseoničnih radikala. Tako se danas koriste SOD-mimetici, koji eliminišu superoksidanjon radikal, a kod ishemičnih i vaskularnih oštećenja se primenjuju inhibitori ksantin-oksidaza, alopurinol (Pacher., 2006), inhibitori NAD(P)H-oksidaze – antihipertenzivne materije i sl. Trenutno dostupna antihipertenzivna sredstva, kao što su angiotenzin-konvertujući enzim inhibitor (ACE-inhibitor) i blokator angiotenzinskih receptora, takođe efikasno smanjuju aktivaciju NADPH-oksidaze. Slično tome, dokazano je da lekovi koji snižavaju koncentraciju LDL-holesterola (statini) smanjuju aktivaciju NADPH-oksidaze. Sve ovo omogućava doktorima humane i veterinarske medicine dodatne pristupe u lečenju kardiovaskularnih bolesti, a osnovni cilj svih navedenih kliničkih pristupa je smanjivanje oksidativnog stresa (Landmesser., 2002).

ZAHVALNOST / ACKNOWLEDGEMENT:

Ovaj rad je deo naučno istraživačkih projekata u oblasti osnovnih istraživanja, evidencioni broj: 173034, 175061 i 31085, finansiranih od strane Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije. /

This work is a part of scientific research projects in the area of elementary research, numbers 173034, 175061 and 31085, financed by the Ministry for Science and Technological Development of the Republic of Serbia.

Literatura / References

1. Adams JD, Lauterberg BH, Mitchell JR. Plasma glutathione and glutathione disulphide in the rat: Regulation and response to oxidative stress. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1983; 227: 749-54.
2. Aikawa R, Nawano M, Gu Y, Katagiri H, Asano T, Zhu W, Nagai R, Komuro I. Insulin Prevents Cardiomyocytes From Oxidative Stress-Induced Apoptosis Through Activation of PI3 Kinase/Akt. *Circulation*. 2000; 102: 2873-9.
3. Božić T, Stevanović J, Kovačević M, Jović S, Lukić S, Petakov M, Borozan S, Mijačević Z, Knežević M, Bulajić S. Toluene mediated oxidative stress and granulo-monocitopoiesis. *Acta Veterinaria* 2003a; 53(4): 201-10.
4. Božić T, Stevanović J, Kovačević-Filipović M, Borozan S, Popović D, Todorović D. Possible effects of depleted uranium (du): changes in cellular and biochemical values in peripheral blood of ruminants in exposed areas. *Central European Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2003b; 9(4): 267-71.
5. Božić T, Stevanović J, Popović D, Vlaški M, Fišter S, Kovačević-Filipović M. Possible health effects of depleted uranium (du): examination of peripheral blood of ruminants in exposed areas. 22nd Meeting of the European Society of Veterinary Pathology. Olsztyn, Poland, 15-18 Sept, 2004: 56.
6. Bucala R, Cerami A. Advanced glycosylation: chemistry, biology, and implications for diabetes and aging. *Adv Pharmacol* 1992; 23: 1-34.
7. Chan PH. Oxygen radicals in focal cerebral ischemia. *Brain Pathol* 1994; 4: 59-65.
8. Chan PH. Role of oxidants in ischemic brain damage. *Stroke* 1996; 27: 1124-9.
9. Chan PH. Reactive Oxygen Radicals in Signaling and Damage in the Ischemic Brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2001; 21: 2-14.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JLJ, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JTJ, Roccella EJ. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42(6): 1206-52.
11. Garbers DL, Dubois SK. The molecular basis of hypertension. *Annu Rev Biochem*. 1999; 68: 127-55.
12. Gilmour MI, Park P, Selgrade MK. Ozone-enhanced pulmonary infection with *Streptococcus zooepidemicus* in mice. *American Review of Respiratory Diseases* 1993; 147: 753-60.
13. Gottlieb RA, Burlison KO, Kloner RA, Babior BM, Engler RL. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. *J Clin Invest* 1994; 94: 1621-8.
14. Hall ED, Braugher JM. Central nervous system trauma and stroke. II. Physiological and pharmacological evidence for involvement of oxygen radicals and lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 1989; 6: 303-13.
15. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, Oxford 1999: 140-84.
16. Huber LC, Distler O, Tarner I, Gay RE, Gay S, T. Pap. Synovial fibroblasts: key players in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45(6): 669-75.
17. Kadoglou NP, Daskalopoulou SS, Perrea D, Liapis CD. Matrix metalloproteinases and diabetic vascular complications. *Angiology* 2005; 56(2): 173-89.

18. Keaney JF. Oxidative stress and the vascular wall: NADPH oxidases take center stage. *Circulation* 2005; 112: 2585-858.
19. Landmesser U, Cai H, Dikalov S, McCann L, Hwang J, Jo H, Holland SM, Harrison DG. Role of p47phox in Vascular Oxidative Stress and Hypertension Caused by Angiotensin II. *Hypertension*. 2002; 40: 511-5.
20. Lenzen S, Drinkgern J, Tiedge M. Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues. *Free Radic Biol Med* 1996; 20: 463-6.
21. Leonarduzzi G, Chiarpotto E, Biasi F, Poli G. 4-Hydroxynonenal and cholesterol oxidation products in atherosclerosis. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49(11): 1044-9.
22. Mapp PI, Grootveld MC, Blake DR. Hypoxia, oxidative stress and rheumatoid arthritis. *Br Med Bull* 1995; 51(2): 419-36.
23. Movat HZ. *The inflammatory Reaction*. Amsterdam, Oxford: Elsevier Scientific Publications, 1985.
24. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000; 404(6779): 787-90.
25. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA, Quaini E, Di Loreto C, Beltrami CA, Krajewski S, Reed JC, Anversa P. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 1997; 336: 1131-41.
26. Pacher P, Nivorozhkin A, Csaba S. Therapeutic Effects of Xanthine Oxidase Inhibitors: Renaissance Half a Century after the Discovery of Allopurinol. *Pharmacological Reviews* March 2006; 58, 1: 87-114.
27. Poitout V, Robertson RP. Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29: 351-66.
28. Sampath P, Khan-Merchant N, Penumetcha M, Santanam N. Oxidative stress in cardiovascular disease. *J Nuclear Cardiology* 2001; 8(3): 379-89.
29. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med* 1991; 91: 31S-8S.
30. Singh U, Devaraj S, Jialal I. Vitamin E, oxidative stress and inflammation. *Annu Rev Nutr* 2005; 25: 151-74.
31. Sorescu D, Griendling KK. Reactive oxygen species, mitochondria, and NAD(P)H oxidases in the development and progression of heart failure. *Congest Heart Fail*. 2002; 8: 132-40.
32. Thornalley PJ. Cell activation by glycated proteins: AGE receptors, receptor recognition factors and functional classification of AGEs. *Cell Mol Biol* 1998; 44: 1013-23.
33. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human diseases. *Int J Biochem and C Biol* 2007; 39: 44-84.
34. Wassmann S, Laufs U, Bäumer AT, Müller K, Konkol C, Sauer H, Böhm M, Nickenig G. Inhibition of geranylgeranylation reduces angiotensin II-mediated free radical production in vascular smooth muscle cells: involvement of angiotensin AT1 receptor expression and Rac1 GTPase. *Mol Pharmacol* 2001; 59: 646-54
35. Witztum J, Steinberg D. Role of oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1785-92.

36. Xu J, He L, Ahmed SH, Chen SW, Goldberg MP, Beckman JS, Hsu CY. Oxygen-glucose deprivation induces inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine expression in cerebral endothelial cells. *Stroke* 2000; 31: 1744-51.
37. Zalba G, San Jose G, Moreno M, Fortuno M, Fortuno A, Beaumont F, Diez J. Oxidative stress in arterial hypertension: role of NAD(P)H oxidase. *Hypertension*. 2001; 38: 1395-9.

ENGLISH

INFLUENCE OF OXIDATIVE STRESS ON DISEASE DEVELOPMENT

Tatjana Božić, Jelka Stevanović, Sunčica Borozan, S. Jović, B. Dimitrijević, I. Ignjatović

There is ever increasing data indicating the vmost contribution of oxidative stress to the pathogenesis of numerous diseases (atherosclerosis, hypertension, heart failure, diabetes mellitus, stroke, rheumatoid arthritis, and others). Thus, in the pathogenesis of atherosclerosis the primary role is held by reactive oxygen species that are synthesized by endothelial cells of arterial blood vessels, leukocytes and macrophages. Furthermore, native particles of lipoproteins of small density become atherogenic through oxidation caused by reactive oxygen species. The oxidation of small-density lipoproteins stimulates the inflammatory process, and it in turn steps up adhesion and the inflow of monocytes and affects the synthesis and release of numerous proinflammatory cytokines involved in the further course of the process.

One of the reasons for the development of arterial hypertension is the simultaneous activation of NAD(P)H oxidase and 12/15-lipoxygenase, since it results in the stepped up production of reactive oxygen species. These stimulate the production of matrix metalloproteinase 2, which lead to vascular remodelling and to increased apoptosis of heart muscle cells. Stepped up apoptosis is linked with myocardial infarction, cardiomyopathies and the development of heart failure.

The sensitivity of β -cells of the endocrine part of the pancreas to reactive oxygen species favor the naturally low concentrations of the collectors of free radicals in them, as well as an increase in the concentration of proinflammatory cytokines, glucosis and lipids that induce a reduction in the mass and function of β -cells. Hyperglycemia in diabetes mellitus causes tissue damage through non-enzyme glycosylation of intracellular and extracellular proteins, which results in: reduced enzyme activity, damaged nucleic acid, disrupted natural decomposition of proteins, and activation of cytotoxic pathways. These processes are the basis of the pathogenesis of numerous complications of diabetes mellitus.

Since inducible nitrogen-oxide synthesis launches processes that stimulate apoptosis of cerebral endothelial cells, and superoxide-anion radicals, hypochloric acid and hydrogen peroxide damage the parenchyma of an ischemic brain and biomacromolecules (causing lipid peroxidation, oxidation of proteins and deoxyribonucleic acid), brain damage occurs during cerebral ischemia and reperfusion.

Key words: oxidative stress, atherosclerosis, hypertension, Diabetes mellitus, heart failure, stroke, rheumatoid arthritis.

ВЛИЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА НА РАЗВИТИЕ БОЛЕЗНИ

Татьяна Божич, **Елка Стеванович**, Сунчица Борозан, С. Йович,
Б. Димитриевич, И. Игнатович

Всё больше данных указывает на большой вклад окислительного стресса патогенеза численных болезней (атеросклерозу, гипертензии, сердечной недостаточности, сахарной болезни, апоплексическому удару, ревматоидному артриту и пр.). Так, в патогенезе атеросклероза первичное место занимают реактивные кислородные виды, синтезирующие эндотелиальные клетки артериальных кровеносных сосудов, лейкоциты и макрофаги. При этом, нативные частицы липопротеинов малой плотности становятся атерогенными, окислением, вызванным реактивными кислородными видами. Окисление липопротеинов малой плотности стимулирует воспалительный процесс, а он усиливает адгезию и приток моноцитов и влияет на синтез и освобождение численных проинфламаторных цитокинов, включенных в дальнейшее течение процесса.

Одна из причин для развития артериальной гипертензии - одновременная активация НАД(П)Х оксидазы и 12/15-липоксигеназы, ибо происходит усиленным производством реактивных кислородных видов. Они пробуждают производство металлопротеиназы - 2 матрицы, приводящие до сосудистого ремоделирования и до усиленного апоптоза сердечных мышечных клеток и развитием сердечной недостаточности.

Чувствительности β -клеток эндокринной части поджелудочной железы на реактивные кислородные виды благоприятствуют природно низкие концентрации сборщиков свободных радикалов в них, словно и рост концентрации сборщиков свободных радикалов в них, словно и рост концентрации проинфламаторных цитокинов, глюкозы и липидов, индуцирующие уменьшение массы и функции β -клеток. Гипергликемия у сахарной болезни вызывает повреждение тканей неэнзимным гликозилированием интрацеллюлярных и экстрацеллюлярных протеинов, вследствие чего: уменьшается энзимная активность, повреждают нуклеиновые кислоты, нарушается природное расщепление протеинов и активируются цитотоксические пути. Эти процессы и основа патогенеза многих осложнений сахарной болезни.

Принимая во внимание на это, что индуцибельная азот-окись синтаза двигает процессы, побуждающие апоптоз церебральных эндотелиальных клеток, а супероксид-анион радикал, гипохлорная кислота и в одород-пероксид повреждают паренхиму ишемического мозга и биомакромолекулы (вызывают перекисление липидов, окисление протеинов и дезоксирибонуклеиновой кислоты), в течение церебральной ишемии и реперфузии становятся повреждения мозга.

Ключевые слова: окислительный стресс, атеросклероз, гипертензия, сахарная болезнь, сердечная недостаточность, апоплексический удар и ревматоидный артрит

