

Роль оксидативного стресса в патологии сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями почек

(Сообщение II. Клинические аспекты оксидативного стресса)*

Ю.В. Саенко, А.М. Шутов

Кафедра экспериментально-клинической фармакологии и биохимии и кафедра терапии и профессиональных болезней Ульяновского государственного университета, Ульяновск

The impact of oxidative stress on cardiovascular pathology in patients with kidney diseases

(Part II. Clinical aspects of oxidative stress)

Yu.V. Saenko, A.M. Shutov

Ключевые слова: заболевания почек, оксидативный стресс, сердечно-сосудистая патология, хроническая почечная недостаточность.

Причиной возникновения оксидативного стресса является увеличение продукции свободных радикалов и (или) снижение эффективности антиоксидантных систем организма. Сообщение II касается клинических аспектов оксидативного стресса у больных с патологией почек. Представлены данные о связи оксидативного стресса с эндотелиальной дисфункцией, анемией, атеросклерозом. Обобщены данные литературы об оксидативном стрессе у больных с ХПН, получающих заместительную терапию. Приведены данные о влиянии ингибиторов АПФ, статинов, витамина E на перекисное окисление липидов у больных заболеваниями почек.

Oxidative stress is a disbalance between oxidant and antioxidant systems in body. Many kidney diseases are accompanied by oxidative stress. In the present review (part II) we discuss relationship between oxidative stress, endothelial dysfunction, anemia and atherosclerosis. The impact of ACE-inhibitors, statins and vitamin E on oxidant and antioxidant status of patients with chronic kidney disease are consired. An intensification of oxidative stress during replacement therapy is discussed.

Сердечно-сосудистая патология является основной причиной смерти больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих заместительную терапию [109]. Между тем, болезни почек широко распространены, у каждого 20 человека повышен уровень креатинина в сыворотке крови (более 1,5 мг/дл у мужчин и более 1,4 мг/дл у женщин) [121]. Одной из причин, определяющих высокую частоту сердечно-сосудистых заболеваний у больных с патологией почек, является оксидативный стресс. Хроническая почечная недостаточность рассматривается как прооксидантное состояние [6, 75]. Настоящий обзор посвящен клиническим аспектам оксидативного стресса у больных с заболеваниями почек.

Оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция

Эндотелиальная дисфункция часто наблюдается при сахарном диабете [57] и артериальной гиперто-

нии [89], которые являются основными причинами ХПН [109]. При увеличении кровотока активируется эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) и из L-аргинина образуется оксид азота (NO) [31], который обеспечивает кровоток-зависимую вазодилатацию [80]. Свободные радикалы способны инактивировать NO. Существует корреляция между маркерами оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункцией [7]. Эндотелиальная дисфункция может быть следствием снижения способности эндотелия синтезировать, освобождать или инактивировать NO. Супероксид-ион реагирует с NO, при этом образуется пероксинитрит (ONOO⁻), который не является вазодилатором [8].

При ХПН эндотелийзависимая вазодилатация связана с оксидативным стрессом [8]. Пусковым медиатором оксидативного стресса в сосудистом русле является NADH/NADPH оксидаза цитоплазматической мембраны макрофагов, которая продуцирует супероксид-анионы [41, 87, 47]. Кроме того, при наличии гиперхолестеринемии в сосудистой стенке уменьшается образование

* Часть I данного сообщения опубликована в журнале «Нефрология и диализ» 2004; т. 6; № 1

Адрес для переписки: 432063, г. Ульяновск-63, а/я 4595, Шутову Александру Михайловичу

Телефон: (8422) 32-39-14. Шутов Александр Михайлович

E-mail: amsbu@mail.ru

NO за счет накопления ингибиторов NO-синтазы, таких, как L-глутамин, ассиметричный диметил-аргинин [23, 63], а также уменьшения концентрации кофактора NO-синтазы – тетрагидробиоптерина [46].

Для биологической активности имеет значение не только количество, но и источник NO. Известны 3 изоформы NO-синтазы: нейрональная или мозговая (nNOS, тип I), индуцируемая (inducible) NO-синтаза (iNOS, тип II) и эндотелиальная (eNOS, тип III). Высокая активность iNOS наблюдается у больных с тяжелой эндотелиальной дисфункцией, например при инсульте, сахарном диабете [90]. Эндотелиальная дисфункция является начальной ступенью развития атеросклероза [95]. При атеросклерозе активность эндотелиальной NO-синтазы снижена, однако общее количество оксида азота при этом может быть даже увеличено [115].

Как уже отмечалось выше (сообщение I), свободные радикалы выступают в роли внутриклеточных мессенджеров, влияют на экспрессию генов, связанных с ремоделированием сосудов [16] и развитием атеросклеротического поражения [21, 116]. Оксид азота, образующийся в результате активации iNOS, ведет к увеличению толщины стенки сосуда, активация eNOS, напротив, предотвращает гипертрофию стенки [118].

Окисление – важный для жизнедеятельности процесс, и пероксид водорода (H_2O_2), а также свободные радикалы, такие, как супероксид (O_2^-), гидроксильный радикал (OH^\cdot) и оксид азота (NO), постоянно образуются в организме. Окисление становится мощным повреждающим фактором только при избыточном образовании свободных радикалов и (или) при нарушении антиоксидантной защиты [96]. Показано, что при уремии снижается антиоксидантный резерв, что в частности выражается в увеличении в плазме крови отношения глутатион окисленный/глутатион восстановленный [18, 20, 77]. Продукты перекисного окисления липидов, например липопероксиды (LOOH), повреждают эндотелиальные клетки, инициируя цепные радикальные реакции в мембранах [48].

Оксидативный стресс и почечная анемия

Анемия при заболеваниях почек закономерно развивается, когда клубочковая фильтрация снижается до 20–30 мл/мин [37]. Основная причина анемии при заболеваниях почек – неадекватная продукция почками эритропоэтина [35]. Последствия почечной анемии разнообразны, они интенсивно изучаются, особенно после того, как появилась возможность ее лечения с помощью эритропоэтина. Коррекция анемии приводит к улучшению качества жизни [12], замедлению развития или даже к регрессу гипертрофии левого желудочка [91], улучшению нутритивного статуса [9], повышению толерантности к физическим нагрузкам [72], улучшению половой функции [14], функции скелетных мышц [74], иммунной функции [97], метаболизма глюкозы [5], системы гемостаза [112], кожного зуда [106]. Многие из вышеперечисленных эффектов прямо или косвенно связаны с оксидативным стрессом.

При заболеваниях почек выраженность оксидативного стресса прямо связана с тяжестью анемии [99]. В последние годы привлекает внимание влияние анемии на процессы перекисного окисления липидов. Коррек-

ция анемии эритропоэтином приводит к снижению содержания малонового диальдегида, что свидетельствует о влиянии анемии на образование продуктов перекисного окисления липидов [103]. При анемии наблюдается дефицит восстановленного глутатиона и увеличение окисленного глутатиона в плазме крови [24]. Коррекция анемии у почечных больных повышает антиоксидантную способность крови [17, 42, 71].

В последние годы активно обсуждается вопрос о целесообразности полной коррекции анемии у больных с хронической почечной недостаточностью. При уремии концентрация малонового диальдегида значительно выше, чем у здоровых людей. Полная коррекция анемии ($Ht \geq 0,4$) с помощью эритропоэтина приводит к восстановлению уровня малонового диальдегида, тогда как при частичной коррекции этого добиться не удастся [25, 71]. При увеличении количества эритроцитов повышается содержание глутатион-пероксидазы в крови, что усиливает антиоксидантную защиту [101, 102]. Концентрация глутатионпероксидазы в эритроцитах существенно не различается в группах с частично ($Ht 0,3-0,39$) и полностью скорректированной анемией ($Ht \geq 0,4$). В цельной крови концентрация восстановленного глутатиона значительно ниже у больных с ХПН с $Ht < 0,3$ [71].

Вместе с тем имеются данные, что дефицит железа снижает скорость окислительной модификации липопротеидов [94], улучшает эндотелиальную функцию [34] и замедляет развитие ишемической болезни сердца [104, 105]. Тогда как при внутривенном введении препаратов железа увеличивается образование свободных радикалов [69]. В частности, образование гидроксильного радикала происходит в присутствии ионов Fe^{2+} и Cu^{2+} (реакция Фентона) [45]. Установлена прямая связь между содержанием в сыворотке крови ферритина и темпом прогрессирования атеросклеротического поражения сонных артерий как у мужчин, так и у женщин [59]. При концентрации ферритина более 200 $\mu g/l$ удваивается риск развития инфаркта миокарда у людей пожилого возраста, особенно если они имеют другие факторы риска, такие, как сахарный диабет, гиперхолестеринемия и курение [22]. У больных на гемодиализе повышение уровня ферритина ассоциировано с увеличением смертности [60]. Так, при концентрации ферритина более 500 $\mu g/l$ риск смерти возрастает в 2,7 раза [58]. У больных на хроническом гемодиализе внутривенное введение препаратов железа за счет усиления оксидативного стресса ускоряет развитие атеросклероза [33].

Избыток железа у людей может приводить к желудочковым нарушениям ритма и сердечной недостаточности [10, 64]. Анализ результатов лечения гемодиализом более 5000 больных с хронической почечной недостаточностью показал, что частота госпитализаций прямо связана с интенсивностью режима лечения внутривенными препаратами железа [38].

Считается, что кардиотоксичность избытка железа в значительной степени обусловлена оксидативным стрессом. В эксперименте продемонстрировано, что витамин E (альфа-токоферол) снижает токсичность железа [67]. Даже однократный пероральный прием витамина E ослабляет перекисное окисление липидов у больных на гемодиализе, получающих внутривенно препараты железа [92]. Терапия витамином E уменьшает

вероятность развития инфаркта миокарда у больных на гемодиализе [13].

Влияние эритропоэтина на оксидативный стресс изучено недостаточно. Имеются данные, что эритропоэтин оказывает прямое влияние на сегментоядерные лейкоциты. Инкубация с эритропоэтином сегментоядерных лейкоцитов, выделенных из крови больных, находящихся на перитонеальном диализе, приводит к уменьшению образования супероксида [98].

Оксидативный стресс и атеросклероз

Как уже отмечалось ранее, начальный этап развития атеросклероза – эндотелиальная дисфункция и тесно связанные с ней нарушения метаболизма липидов [2]. Подробное обсуждение патогенеза атеросклероза выходит за рамки настоящего обзора. Отметим лишь, что в патогенезе атеросклероза большое значение придается перекисному окислению липидов. Этому вопросу посвящен ряд современных обзоров литературы [11, 30, 84], включая рекомендации по лечению и профилактике [117]. Дислипидемия часто наблюдается у больных с заболеваниями почек [3]. У больных с ХПН дислипидемия характеризуется увеличением триглицеридов и уменьшением холестерина липопротеидов (ЛП) высокой плотности при нередко нормальном содержании холестерина ЛП низкой плотности [62]. В.М. Ермоленко и соавторы (2002) в процессе лечения перитонеальным диализом отметили ухудшение показателей липидного спектра сыворотки крови. Уже через год холестерин липопротеидов высокой плотности снизился на 30%, а через 2 года на 50% увеличилось содержание холестерина липопротеидов низкой плотности. Авторы отметили снижение антиатерогенного апопротеина А-1 и повышение атерогенного апопротеина В [1].

Атерогенность липопротеидов повышается при их окислительной модификации в условиях оксидативного стресса. Снижение резистентности ЛП к окислению рассматривается как показатель атерогенной природы липопротеидов [4, 51]. Больные с ХПН и потенциально атерогенным профилем дислипидемии имеют высокий риск развития ИБС. Для таких пациентов крайне важно устранение факторов риска ИБС, включая и дислипидемию [113]. Еще до начала заместительной терапии у каждого третьего больного с ХПН выявляется ИБС. При преимущественном повышении общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности рекомендуется назначение статинов, при гипертриглицеридемии – фибратов [1].

Оксидативный стресс и лекарственные препараты

Представить влияние разных групп лекарственных препаратов на процессы перекисного окисления в рамках одного обзора невозможно. В этой связи в настоящем обзоре приведены данные, касающиеся только ингибиторов АПФ и статинов, применение которых составляет основу кардио- и ренопротекции.

Ингибиторы НМГ-СоА не только влияют на биосинтез холестерина, но и оказывают целый ряд других действий. В частности, статины благоприятно влияют на эндотелиальную функцию, что связано не только

со снижением уровня холестерина [85]. Статины активируют эндотелиальную NO синтазу [65], оказывая благоприятный эффект на эндотелиальную функцию уже на протяжении первых 3 дней лечения, независимо от снижения липидов [107]. В последнее время большое внимание привлекает противовоспалительное действие статинов, что проявляется в снижении С-реактивного белка [55]. Ангиотензин II вызывает активацию фактора транскрипции NF- κ B в клетках сосудистой стенки, статины же способны предотвращать этот эффект [29, 86].

В исследовании HOPE продемонстрировано снижение кардиоваскулярных событий более чем на 20% на протяжении 4 лет приема ингибитора АПФ рамиприла. При этом эффект нельзя объяснить только снижением артериального давления, высказывается мнение об улучшении препаратом эндотелиальной функции [119]. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (исследование LIFE) также снижают риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с артериальной гипертонией [26, 66].

Ингибиторы АПФ улучшают коронарную вазодилатацию (исследование TREND) [73], высказывается предположение, что этот эффект реализуется через брадикинин, который стимулирует синтез NO в эндотелии [53]. Все основные типы клеток сосудистой стенки (эндотелиальные, гладкомышечные, фибробласты) имеют ферментные системы, использующие NADH и NADPH как субстрат для образования супероксида, и через их активацию повышение активности ренин-ангиотензиновой системы приводит к избыточному образованию супероксида [40, 41].

Шестинедельный прием витамина Е больными, находящимися на перитонеальном диализе, повышает содержание витамина Е в сыворотке крови и значительно снижает концентрацию малонового диальдегида [82]. Благоприятный эффект витамина Е на уменьшение оксидативного стресса отмечен и другими авторами [111]. В эксперименте на крысах с субтотальной нефрэктомией альфа-токоферол значительно уменьшал развитие фиброза в миокарде [6]. В исследовании SPACE у больных на гемодиализе, имеющих сердечно-сосудистую патологию, применение в течение 2 лет больших доз витамина Е (800 МЕ/сут) позволило уменьшить частоту инфаркта миокарда, но существенно не отразилось на общей и сердечно-сосудистой смертности [13]. В исследовании SECURE подтверждена способность ингибитора АПФ рамиприла замедлять прогрессирование атеросклероза, но при этом не отмечено эффекта от применения витамина Е [68]. Эти данные согласуются с результатами исследования HOPE [119]. К сожалению, выводы многих работ, посвященных использованию антиоксидантов в клинических условиях, не имеют клинических конечных точек и делаются авторами на основании динамики лабораторных параметров, что снижает ценность полученных результатов.

Оксидативный стресс и заместительная терапия

Увеличение перекисного окисления липидов у больных с ХПН отмечено в целом ряде работ [17, 19, 44, 54, 76, 83]. Механизм оксидативного стресса при хронической почечной недостаточности не до конца ясен. Супероксид является первичным свобод-

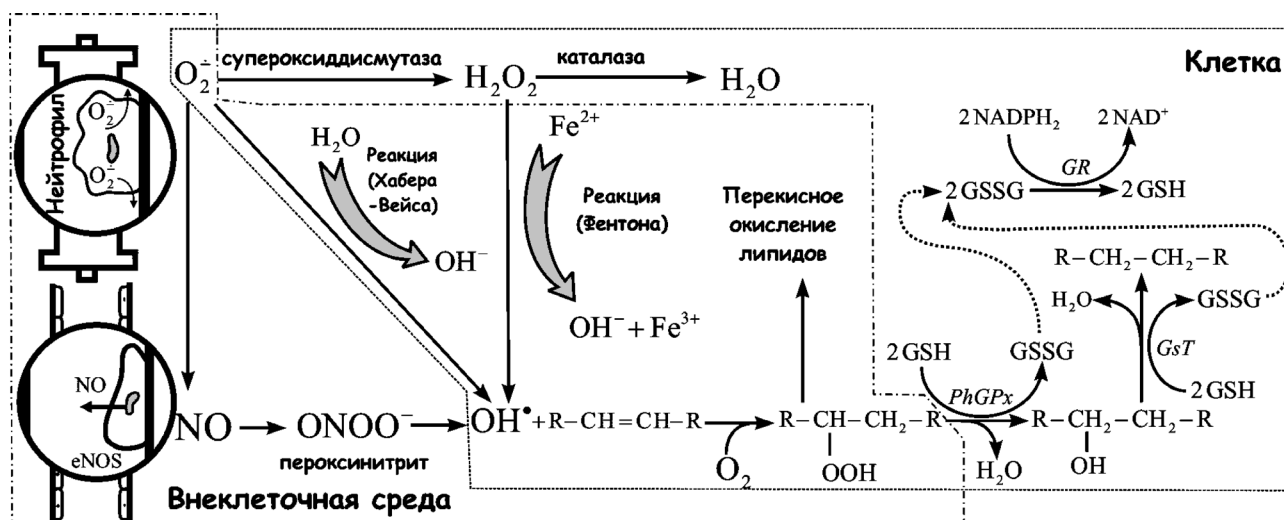


Рис. 1. При контакте нейтрофила с диализной мембраной образуется супероксид (O_2^-), оксид азота (NO), образующийся в эндотелии сосудов, при контакте с супероксидом превращается в лишенный вазодилатирующих свойств пероксинитрит ($ONOO^-$). Супероксиддисмутаза и каталаза участвуют в нейтрализации супероксида. В реакциях Хабера-Вейса и Фентона образуются гидроксильные радикалы (OH^\bullet). В центре рисунка показано участие продуктов свободнорадикального окисления в перекисном окислении липидов, справа представлена роль восстановленного глутатиона (GSH) в детоксикации продуктов перекисного окисления липидов с участием ферментов фосфолипид-глутатион пероксидазы (PhGPx) и глутатион-S-трансферазы (GST), а также механизм регенерации окисленного глутатиона (GS-SG) с участием фермента глутатионредуктазы (GR)

ным радикалом кислорода в организме. Основным источником образования супероксида служит NADPH оксидаза, напротив, супероксид дисмутаза (SOD) участвует в удалении супероксида. При ХПН наблюдается депрессия SOD и экспрессия NADPH оксидазы, что определяет высокий уровень оксидативного стресса при уремии [110]. У больных с ХПН по сравнению со здоровыми людьми в плазме снижен уровень селена и увеличен уровень окисленного глутатиона и малонового диальдегида [120].

Как гемо-, так и перитонеальный диализ приводят к активации оксидативного стресса [36, 78, 88]. Окислительная модификация протеинов – важная составляющая оксидативного стресса у больных с ХПН, более выражена на гемодиализе, чем на перитонеальном диализе. Вероятно, это связано с самой процедурой гемодиализа, однако не исключается влияние остаточной функции почек, которая выше у пациентов, получающих перитонеальный диализ [32]. Наличие вирусного гепатита у диализных больных ассоциировано с увеличением оксидативного стресса [15], в частности это касается повышенного содержания карбонильных групп в белках, возникающих при их окислительной модификации [61].

При ХПН вторичные продукты перекисного окисления липидов, такие, как малоновый диальдегид и 4-гидроксинонал, образуя соединения с белками, препятствуют реализации их биологических функций, в частности снижают активность ферментов. Другие продукты свободно-радикального окисления – оксистеролы – ускоряют развитие атеросклероза и увеличивают риск развития ишемической болезни сердца [100].

Гемодиализ сопровождается развитием оксидативного стресса [36, 114], так как при контакте с диализной мембраной активируются нейтрофилы, которые являются источником свободных радикалов [39, 43, 49, 50]. У больных на гемодиализе наблюдается

эндотелиальная дисфункция, о чем свидетельствует нарушение кровоток-зависимой вазодилатации [56], важную роль в возникновении которой играет оксидативный стресс [79].

Гемодиализ способствует инактивации NO за счет образования при контакте лейкоцитов с диализной мембраной большого количества свободных радикалов [43, 50]. Даже однократный сеанс гемодиализа усиливает перекисное окисление липидов и снижает уровень антиоксидантов [27, 54], у больных на гемо- и перитонеальном диализе наблюдается снижение уровня восстановленного глутатиона [93]. На рис. 1 представлена цепь событий, ведущих к оксидативному стрессу во время сеанса гемодиализа.

На выраженность оксидативного стресса влияет биосовместимость диализной мембраны [28, 52, 70]. Покрытие целлюлозной мембраны витамином E уменьшает перекисное окисление липидов и incorporates кальциноза аорты [81]. Диализаторы с инкорпорированным антиоксидантом – витамином E (CL-EE; Terumo Co Ltd, Tokyo, Japan) – позволяют улучшить функциональную активность нейтрофилов, уменьшить выраженность оксидативного стресса и снизить концентрацию липопротеидов низкой плотности [108]. Следует отметить, что исследование выполнено в небольшой группе больных, тем не менее, авторы с оптимизмом смотрят на перспективы использования новых диализаторов, полагая, что они помогут снизить частоту и выраженность патологии сердца и сосудов у диализных больных.

Представленные данные свидетельствуют о важной роли оксидативного стресса в патологии сердца и сосудов при заболеваниях почек. Многие вопросы патогенеза оксидативного стресса у больных с заболеваниями почек нуждаются в уточнении. С позиций доказательной медицины недостаточно данных о клинической эффективности антиоксидантов у боль-

ных с заболеваниями почек. Тем не менее, результаты исследований, проведенных в последние годы, дают основание надеяться на появление новых методов лечения и профилактики оксидативного стресса у нефрологических больных.

Литература

1. Ермоленко ВМ, Яровая ГА, Шутов ЕВ, Грабская ЕС. Дислипидемия у больных с терминальной уреимией на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД). *Нефрология и диализ* 2002; 2: 118–120.
2. Перова НВ. Атерогенные нарушения метаболизма липидов. *Нефрология и диализ* 2001; 3: 325–327.
3. Смирнов АВ. Дислипидемии и проблемы нефропротекции. *Нефрология* 2002; 2: 8–14.
4. Ahotupa M, Vasankari T.J. Baseline diene conjugation in LDL lipids: An indicator of circulating oxidized LDL. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 1141–1150.
5. Allegra V, Mengozzi G, Martimbianco L, Vasile A. Early and late effects of erythropoietin on glucose metabolism in maintenance hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1996; 16: 304–308.
6. Amann K, Tornig J, Buzello M. et al. Effect of antioxidant therapy with dl-alpha-tocopherol on cardiovascular structure in experimental renal failure. *Kidney Int* 2002; 62: 877–884.
7. Annuk M, Zilmer M, Lind L. et al. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2747–2752.
8. Arnal J.F., Dinb-Xuan A.T., Pueyo M. et al. Endothelial-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 1078–1097.
9. Balascas E.V., Melamed I.R., Gupta A. et al. Effect of erythropoietin treatment on nutritional status of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1993; 13: S544–S549.
10. Bartfay W.J., Butany J., Lebotay D.C. et al. A biochemical, histochemical and electron microscopic study on the effects of iron-loading on the hearts of mice. *Cardiovasc Pathol* 1999; 8: 305–314.
11. Berliner J.A., Heinecke J.W. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. *Free Radic Biol Med* 1996; 20: 707–727.
12. Beusterien K.M., Nissenson A.R., Port F.K. et al. The effects of recombinant human erythropoietin on functional health and well-being in chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 763–773.
13. Boaz M., Smetana S., Weinstein T. et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end-stage renal disease (SPACE): randomized placebo-controlled trial. *LANCET* 2000; 356: 1213–1218.
14. Bommer J., Kugel M., Schwobel B. et al. Improved sexual function during recombinant erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 204–207.
15. Borawski J., Paulak K., Naumnik B., Mysliwiec M. Relations between oxidative stress, hepatocyte growth factor, and liver disease in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2002; 24: 825–837.
16. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87: 840–844.
17. Canestrani F., Buoncrisiani U., Galli F. Redox state, antioxidative activity and lipid peroxidation in erythrocytes and plasma of chronic ambulatory peritoneal dialysis patients. *Clin Chim Acta* 1995; 234: 127–136.
18. Canestrani F., Galli F., Giorgini A. et al. Erythrocyte redox state in uremic anemia: Effects of hemodialysis and relevance of glutathione metabolism. *Acta Haematol* 1994; 91: 187–193.
19. Carluccio F., Siems W., Stefanelli G. et al. Homocysteine in chronic renal failure in relation to renal anemia and to oxidative stress parameters 4-hydroxynonenal and malondialdehyde. *Clin Nephrol* 2002; 58 (Suppl. 1): S26–S30.
20. Ceballos-Picot I., Witko-Sarsat V., Merad-Boudia M. et al. Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic renal failure. *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 845–853.
21. Channon K.M., Qian H., George S.E. Nitric oxide synthase in atherosclerosis and vascular injury: insights from experimental gene therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1873–1881.
22. Clipstein-Grobusch K., Kostner J.F. et al. Serum ferritin and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1231–1236.
23. Cooke J.P. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2032–2037.
24. Costagliola C., Romano L., Sorice P., Di Benedetto A. Anemia and chronic renal failure: The possible role of the oxidative state of glutathione. *Nephron* 1989; 52: 11–14.
25. Coudar C., Camsari T., Semin I. et al. Lipid peroxidation and antioxidant activity in chronic hemodialysis patients with recombinant human erythropoietin. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 31: 371–375.
26. Dablof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
27. Dascher M., Lanbartz H., Botticher D. et al. Influence of dialysis on plasma lipid peroxidation products and antioxidants levels. *Kidney Int* 1996; 50: 1268–1272.
28. Dasgupta A., Hussain S., Ahmad S. Increased lipid peroxidation in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1992; 55: 56–59.
29. Deceber R., Moller D., Park J.K. et al. Statins and angiotensin II-induced vascular injury. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 349–353.
30. Diaz M.N., Frei B., Vita J.A., Keaney J.F. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 408–416.
31. Dimmeler S., Fleming I., Fisslthaler B. et al. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by AKT-dependent phosphorylation. *Nature* 1999; 399: 601–605.
32. Donate T., Herreros A., Martinez E. et al. Protein oxidative stress in dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2002; 18: 15–17.
33. Drueke T., Witko-Sarsat V., Massy Z. et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 2212–2217.
34. Duffy S.J., Biegelsen E.S., Holbrook M. et al. Iron chelation improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 103: 2799–2804.
35. Eckardt K.-U. Pathophysiology of renal anemia. *Clin Nephrol* 2000; 53 (Suppl. 1): S2–S8.
36. Epperlein M.M., Nourooz-Zadeh J., Jayasena S.D. et al. Nature and biological significance of free radicals generated during bicarbonate hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 457–463.
37. Erslev A.J., Besarab A. Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of the anemia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 622–630.
38. Feldman H.L., Santanna J., Guo W. et al. Iron administration and clinical outcomes in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 734–744.
39. Galle J. Oxidative stress in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2135–2137.
40. Griendling K.K., Mimeri C.A., Ollerenshaw J.D. et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994; 74: 1141–1148.
41. Griendling K.K., Sorescu D., Usbio-Fukai M. NAD(P)H oxidase. Role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000; 86: 494–501.
42. Grune T. et al. Oxidative stress in anemia. *Clin Nephrol* 2000; 53 (Suppl. 1): 18–22.
43. Haag-Weber M., Horl W.H. Dysfunction of polymorphonuclear leucocytes in uremia. *Semin Nephrol* 1996; 16: 192–201.
44. Haklar G., Yegenaga I., Yalcin A.S. Evaluation of oxidant stress in chronic hemodialysis patients: use of different parameters. *Clin Chim Acta* 1995; 234: 109–114.
45. Halliwell B. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Haemostasis* 1993; 23 (Suppl. 1): 118–126.
46. Harrison D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction? *J Clin Invest* 1997; 100: 2153–2157.
47. Hasdan G., Bencherit S., Rasbid G. et al. Endothelial dysfunction and hypertension in 5/6 nephrectomized rats are mediated by vascular superoxide. *Kidney Int* 2002; 61: 586–590.
48. Henning B., Chow C.K. Lipid peroxidation and endothelial cell injury: Implications in atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 1988; 4: 9–100.
49. Himmelfarb J., McMenamin M.E., Loseto G., Heinecke J.W. Myeloperoxidase-catalyzed 3-chlorotyrosine formation in dialysis patients. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 1163–1169.
50. Hoenicke N.A. Platelet and leucocytes behaviour during haemodialysis. *Contrib Nephrol* 1999; 125: 120–132.
51. Holvoet P., Cleemput J., Collen D., Vanhaecke J. Oxidized low density lipoprotein is a prognostic marker of transplant-associated coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 29: 698–702.
52. Hurl W.H. Hemodialysis membranes: interleukins, biocompatibility, and middle molecules. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S62–S71.
53. Hornig B., Kobler C., Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme in humans. *Circu-*

lation 1997; 95: 1115–1118.

54. *Jackson P, Loughrey CM, Lightbody JH* et al. Effect of hemodialysis on total antioxidant capacity and serum antioxidants in patients with chronic renal failure. 1995; 41: 1135–1138.

55. *Jialal I, Stein D, Balis D* et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001; 103: 1933–1935.

56. *Joannides R, Bakkali EH, Le Roy F* et al. Altered flow-dependent vasodilatation of conduit arteries in maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2623–2628.

57. *Johnstone M.T, Creager S.J, Scales K.M* et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 88: 2510–2516.

58. *Kalantar-Zadeh K, Rodrigues R, Humbreys M.H*. Serum ferritin is a marker of morbidity and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 564–572.

59. *Kiechl S, Willeit J, Egger G* et al. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation* 1997; 96: 3300–3307.

60. *Kletzmayer J, Hurl W.H*. Iron overload and cardiovascular complications in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 2): 27–32.

61. *Koken T, Serteser M, Kabraman A, Gokce C*. Oxidative stress markers in hepatitis C infected hemodialysis patients. *J Nephrol* 2002; 15: 302–307.

62. *Krane V, Wanner C*. The metabolic burden of diabetes and dyslipidaemia in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 11): 23–27.

63. *Kurowska E.M*. Nitric oxide therapies in vascular diseases. *Curr Pharm Des* 2002; 8: 155–166.

64. *Kuryshv YA, Brittenham G.M, Fujioka H* et al. Decreased sodium and increased transient outward potassium currents in iron-loaded cardiac myocytes. Implications for the arrhythmogenesis of human siderotic heart disease. *Circulation* 1999; 100: 675–683.

65. *Laufs U, La F.V, Plutzky J* et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129–1135.

66. *Lindholm L.H, Ibsen H, Dablof B* et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–1010.

67. *Link G, Konijn A.M, Hersbko C*. Cardioprotective effects of alpha-tocopherol, ascorbate, deferoxamine, and deferiprone: mitochondrial function in cultured, iron-loaded heart cells. *J Lab Clin Med* 1999; 133: 179–188.

68. *Lonn E, Yusuf S, Dzavuc V* et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919–925.

69. *Loughrey C.M, Young I.S, Lightbody J.H* et al. Oxidative stress in hemodialysis. *Q J Med* 1994; 87: 679–683.

70. *Lucchi L, Bergamini S, Botti B* et al. Influence of different hemodialysis membranes on red blood cell susceptibility to oxidative stress. *Artif Organs* 2000; 24: 1–6.

71. *Ludat K, Sommerburg O, Grune T* et al. Oxidation parameters in complete correction of renal anemia. *Clin Nephrol* 2000; 53 (Suppl. 1): S30–S35.

72. *Macdougall I.C, Lewis N.P, Saunders M.J* et al. Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anemia by erythropoietin. *Lancet* 1990; 335: 489–493.

73. *Mancini G.B, Henry G.C, Macaya C* et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996; 94: 258–265.

74. *Marrades P.M, Roca J, Campistol J.M* et al. Effects of erythropoietin on muscle O₂ transport during exercise in patients with chronic renal failure. *J Clin Invest* 1996; 97: 2092–2100.

75. *Massy Z.A, Nguyen-Khoa T*. Oxidative stress and chronic renal failure: markers and management. *J Nephrol* 2002; 15: 336–341.

76. *Mimic-Oka J, Simic T, Djukanovic L* et al. Alteration in plasma antioxidant capacity in various degrees of chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1999; 51: 233–241.

77. *Mimic-Oka J, Simic T, Djukanovic L.J* et al. Glutathione and its associated enzymes in peripheral blood cells in different stages of renal insufficiency. *Amino Acids* 1992; 2: 215–224.

78. *Miyata T, Horie K, Ueda Y* et al. Advanced glycation and lipoperoxidation of the peritoneal membrane: Respective roles of serum

and peritoneal fluid reactive carbonyl compounds. *Kidney Int* 2000; 58: 425–435.

79. *Miyazaki H, Matsuoka H, Itabe H* et al. Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress. Effects of vitamin E-coated dialyzer. *Circulation* 2000; 101: 1002–1006.

80. *Moncada S, Hill J.A*. The L-arginin-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002–2012.

81. *Mume M, Yukawa S, Kishino M* et al. Effect of vitamin E on lipid metabolism and atherosclerosis in ESRD patients. *Kidney Int* 1999; 56 (Suppl. 71): S126–S129.

82. *Mydlík M, Derziowa K, Racz O* et al. Vitamin E as an antioxidant agent in CAPD patients. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 373–378.

83. *Nenov D, Paskalev D, Yankova T, Tchankova T*. Lipid peroxidation and vitamin E in red blood cells and plasma in hemodialysis patients under rhEPO treatment. *Artif Organs* 1995; 19: 436–439.

84. *Nickening G, Harrison D.G*. The AT1-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. Part I: Oxidative stress and atherogenesis. *Circulation* 2002; 105: 393–396.

85. *O'Driscoll G, Green D, Taylor R.R* et al. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within one month. *Circulation* 1997; 95: 1126–1131.

86. *Ortego M, Bustos C, Hernandez-Presa M.A.J* et al. Atorvastatin reduces NF- κ B activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 1999; 147: 253–261.

87. *Oskarsson H.J, Heistad D.D*. Oxidative stress produced by angiotensin too. Implications for hypertension and vascular injury. *Circulation* 1997; 95: 557–559.

88. *Ozden M, Maral H, Akaydin D* et al. Erythrocyte glutathione peroxidase activity, plasma malondialdehyde and erythrocyte glutathione levels in hemodialysis and CAPD patients. *Clin Biochem* 2002; 35: 269–273.

89. *Panza J.A, Quyyumi A.A, Brush J.E, Epstein S.E*. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22–27.

90. *Pfeilschifter J*. Nitric oxide triggers the expression of proinflammatory and protective gene products in mesangial cells and the inflamed glomerulus. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 347–348.

91. *Radermacher J, Koch K.M*. Treatment of renal anemia by erythropoietin substitution – The effect on the cardiovascular system. *Clin Nephrol* 1995; 44: S56–S60.

92. *Roob J.M, Khoschsorur G, Tiran T* et al. Vitamin E attenuates oxidative stress induced by intravenous iron in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 539–549.

93. *Ross E.A, Koo L.C, Moberly J.B*. Low whole blood and erythrocyte levels of glutathione in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 489–494.

94. *Salonen J.T, Korpela H, Nyyssonen K* et al. Association body iron stores and the risk of acute myocardial infarction in men. *Circulation* 1998; 97: 1461–1466.

95. *Schödbinger V, Zeiber A.M*. Atherogenesis – recent insights into basic mechanisms and their clinical impact. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2055–2064.

96. *Schultz D, Harrison D.G*. Quest for fire: seeking the source of pathogenic oxygen radicals in atherosclerosis (Editorial). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1412–1413.

97. *Sennesaal J.J, Van der Niepen P, Verbeelen D*. Treatment with recombinant human erythropoietin increases antibody titers after hepatitis B vaccination in dialysis patients. *Kidney Int* 1991; 40: 121–128.

98. *Sburtz-Swirski R, Kristal B, Shasha S.M* et al. Interaction between erythropoietin and peripheral polymorphonuclear leukocytes in continuous ambulatory dialysis patients. *Nephron* 2002; 91: 759–761.

99. *Siems W, Carluccio F, Grune T*. Elevated serum concentration of cardiotoxic lipid peroxidation products in chronic renal failure in relation to severity of renal anemia. *Clin Nephrol* 2002; 58 (Suppl. 1): S20–S25.

100. *Siems W, Quast S, Carluccio F* et al. Oxidative stress in chronic renal failure as a cardiovascular risk factor. *Clin Nephrol* 2002; 58 (Suppl. 1): S12–S19.

101. *Siems W.G, Kramer K, Grune T, Esterbauer H*. Metabolic fate of 4-hydroxynonenal in hepatocytes: 1,4-Dihydroxynonenal is not the main product. *J Lipid Res* 1997; 38: 612–622.

102. *Siems W.G, Pimenov A.M, Esterbauer H, Grune T*. Metabolism of 4-hydroxynonenal, a cytotoxic lipid peroxidation product in thymocytes as an effective secondary antioxidative defense mechanism. *Biochemistry Tokyo* 1998; 123: 534–539.

103. *Sommerburg O, Grune T, Hampl H* et al. Does long-term treatment of renal anemia with recombinant erythropoietin influence

- oxidative stress in hemodialyzed patients? *Nephrol Dial Transplant* 1988; 13: 2583–2587.
104. *Sullivan J.L.* Iron therapy and cardiovascular disease. *Kidney Int* 1999; 55 (Suppl. 69): S135–S137.
105. *Sullivan J.L., Zacharski L.R.* Hereditary haemochromatosis and the hypothesis that iron depletion protects against ischemic heart disease. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 375–377.
106. *Tercedor J., Lopez-Hernandez B., Rodenas J.M.* et al. Erythropoietin therapy for uremic pruritis. *N Engl J Med* 1991; 327: 734.
107. *Tsumekawa T., Hayashi T., Kano H.* et al. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 2001; 104: 376–379.
108. *Tsuruoka S., Kawaguchi A., Nishiki K.* et al. Vitamin E-bonded hemodialyzer improves neutrophil function and oxidative stress in patients with end-stage renal failure. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 127–133.
109. United States Renal Data System. *USRDS Annual Data Report*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1999.
110. *Vaziri N.D., Dicus M., Ho N.D.* et al. Oxidative stress and dysregulation of superoxide dismutase and NADPH dismutase in renal insufficiency. *Kidney Int* 2003; 63: 179–185.
111. *Vaziri N.D., Ni Z., Oveysi F.* et al. Enhanced nitric oxide inactivation and protein nitration by reactive oxygen species in renal insufficiency. *Hypertension* 2002; 39: 135–141.
112. *Vigano G., Benigni A., Mendogni D.* et al. Recombinant human erythropoietin to correct uremic bleeding. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 44–49.
113. *Wanner C.* Importance of hyperlipidemia and therapy in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 5): 92–96.
114. *Westbuiyzen J., Adams C.E., Elemming S.J.* Evidence for oxidative stress during *in vitro* dialysis. *Nephron* 1995; 70: 49–54.
115. *Wever R.M., Luscher T.F., Cosentino F.* et al. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 1998; 97: 108–112.
116. *Wolin M.S.* Interactions of oxidants with vascular signaling systems. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1430–1442.
117. *Wood D., De Backer G., Faergeman O.* et al. and members of the second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434–1503.
118. *Yogo K., Shimokawa H., Funakoshi H.* et al. Different vasculo-protective roles of NO synthase isoforms in vascular lesion formation in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: E96–E100.
119. *Yusuf S., Sleight P., Pogue J.* et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153.
120. *Zachara B.A., Trafikowska U., Adamowicz A.* et al. Selenium, glutathione peroxidases, and some other antioxidant parameters in blood of patients with chronic renal failure. *J Trace Elem Med Biol* 2001; 15: 161–166.
121. *Zoccali C.* Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 11): 50–54.