

АКТИВНОСТ КСАНТИН ОКСИДОРЕДУКТАЗЕ У ПЛАЗМИ ПАЦИЈЕНАТА СА СЕНИЛНОМ КАТАРАКТОМ, УДРУЖЕНОМ СА ХИПЕРТЕНЗИЈОМ И КАРДИОМИОПАТИЈОМ

Кисић Б.¹, Мирић Д.¹, Столић А.², Драгојевић И.¹, Жорић Ј.³, Станић М.⁴

¹Институ за биохемију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²Катедра за превентивну медицину, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

³Клиника за очне болести, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

⁴Централна биохемијска лабораторија, Здравствени центар Косовска Митровица.

ACTIVITY XANTHINE OXIDOREDUCTASE AND OXIDATIVE STRESS IN PLASMA HYPERTENSIVE AND HEART FAILURE PATIENTS ASSOCIATED WITH AGE-RELATED CATARACT

Кисић Б.¹, Мирић Д.¹, Столић А.², Драгојевић И.¹, Жорић Ј.³, Станић М.⁴

¹Institute of Biochemistry, Medical Faculty Priština, Kosovska Mitrovica

²Institute for Preventive Medicine, Medical Faculty Priština, Kosovska Mitrovica

³Clinic for Eye Diseases, Medical Faculty Priština, Kosovska Mitrovica

⁴Centre of Medical Biochemistry, Health Centre Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Oxidative stress and associated oxidative damage are mediators of vascular injury and inflammation in many cardiovascular diseases, including hypertension, atherosclerosis, ischemic heart disease, diabetes. Xanthine oxidoreductase is one of the enzymes producing free radicals in the cardiovascular system, and it can contribute to the increment of the oxidative stress and, consequently, blood pressure. The xanthine oxidase is a molybdoenzyme capable of catalyzing the oxidation of hypoxanthine and xanthine in the process of purine metabolism. Xanthine oxidase can exist in two interconvertible forms, either as xanthine dehydrogenase or xanthine oxidase. The aim of the paper was investigate the activity xanthine oxidoreductase in the plasma patients with age related cataract, with hypertensive, and with heart failure. Clinical and biochemical researches were carried out in 73 patients with age related cataract, mean age 72 ± 7 years, divided into group with hypertensive ($N=35$), with heart failure ($N=22$) and group normotensive and without heart failure ($N=16$). Plasma xanthine oxidoreductase activity was determined spectrophotometrically by measuring the formation of uric acid from hypoxanthine at 293 nm. The concentration of triglycerides (TG), total cholesterol (TC), LDL-C, HDL-C in plasma were determined. Our findings show a significantly increased activity xanthine oxidoreductase in plasma hypertensive patients ($XO 9.18 \pm 1.5$ U/L) ($p < 0.001$) and patients with heart failure ($XO 10.44 \pm 1.53$ U/L) ($p < 0.001$), compared with values plasma xanthine oxidoreductase activity in normotensive and patients without heart failure ($XOD 6.02 \pm 1.4$ U/L). Concentrations of plasma TG, TC and LDL-C were elevated in groups with hypertensive and with heart failure, and we to find significant differences with group normotensive and without heart failure values. Elevated activity of plasma xanthine oxidoreductase contribute to the increased oxidative stress and may play a role in accelerated atherosclerosis.

Key words: oxidative stress; xanthine oxidoreductase; hypertension

САЖЕТАК

Оксидациони стрес и последична оксидациона оштећења, су један од значајних фактора развоја кардиоваскуларних болести, укључујући хипертензију, атеросклерозу, исхемијску болест срца. Ксантин оксидаза је један од извора реактивних кисеоничких врста у васкулатури, који може допринети развоју оксидационог стреса и последично, хипертензије. Ксантин оксидаза је флавопротеин ензим, који контролише брзину деградације пуринаских база у хуманом организму. Циљ рада било је испитивање активности прооксидационог ензима ксантин оксидазе у плазми пацијената са сенилном катарактом и хипертензијом, односно кардиомиопатијом. Клиничка и биохемијска испитивања спроведена су код 73 болесника са сенилном катарактом, просечне старости 72 ± 7 година, при чему је 35 пацијената имало и дијагнозу хипертензије, 22 дијагнозу кардиомиопатије и 16 пацијената осим сенилне катаракте, није имало пратећу дијагнозу. Активност ксантин оксидазе (ХО) одређивана је спектрофотометријски, на основу промене апсорбансе на 293 nm, при прелазу хипоксантина у мокраћну киселину. У плазми испитиваних пацијената одређивана је и концентрација триглицерида (TG), укупног холестерола (UH), LDL-холестерола (LDL-H) и HDL-холестерола (HDL-H). У плазми пацијенти са сенилном катарактом и дијагнозом хипертензије измерена је сигнификантно већа активност ксантин оксидазе ($XO 9.18 \pm 1.5$ U/L) ($p < 0.001$), као и у плазми пацијенти са кардио-

миопатијом ($XO\ 10.44 \pm 1.5\ U/L$), у односу на пацијенте без хипертензије и кардиомиопатије. Измерена је значајно већа концентрација триглицерида, укупног холестерола и LDL-холестерола у плазми болесника са хипертензијом ($p < 0.001$) и кардиомиопатијом ($p < 0.001$) у односу на болеснике који су имали само дијагнозу сенилне катаракте. Повећана активност ксантин оксидазе у плазми доприноси појави оксидационог стреса и може убрзати процес атеросклерозе.

Кључне речи: оксидациони стрес; ксантин оксидаза; хипертензија

УВОД

У току каталитичке оксидације одређених супстрата, у присуству молекулског кисеоника, бројне оксидазе (ксантин оксидаза, моноаминооксидаза, диаминооксидаза, полиамин оксидаза, алдехид оксидаза и друге) продукују слободне радикале. Ксантин оксидаза је први ензим из ове групе утврђен као извор супероксид анјон радикала ($O_2^{\cdot -}$), који у присуству супстрата ксантина или хипоксантина може продуковати водоник пероксид и хидроксил радикал. Ксантин оксидаза (ксантин : кисеоник - оксидоредуктаза EC 1.2.3.2) је ензим широко распрострањен у живом свету. Учествује у оксидацији ендогених (пурины) и егзогених (етанол) супстрата (1). Код човека ксантин оксидаза контролише брзину деградације пурина база (8).

Ксантин оксидаза и ксантин дехидрогеназа су у ствари две форме једног истог генског продукта. Ензим изграђују две идентичне и каталитички независне субјединице. Свака субјединица садржи један молибдени центар, два гвожђе/сумпор центра и флавин аденин динуклеотид (FAD) (17). У физиолошким условима ксантин - катаболишући ензим постоји као ксантин дехидрогеназа (XD), која користи оксидовани NAD (NAD^+) као акцептор електрона, при чему настаје NADH, у току превођења хипоксантина и ксантина у мокраћну киселину (1). Међутим, под одређеним условима овај се ензим може трансформисати у кисеоник-зависну оксидазу (ХО) у којој је електронски акцептор молекулски кисеоник, што доводи до стварања реактивних кисеоничних радикала ($O_2^{\cdot -}$). У експерименталним условима, али и *in vivo*, могућа је конверзија ксантин дехидрогеназе у ксантин оксидазну форму. Биолошки услови који могу довести до превођења дехидрогеназне форме ксантин оксидазе у оксидазну форму су деловање протеолитичких ензима, сулфхидрилних реагенаса, интоксикација етанолом, као и услови смањеног дотока кисеоника у ткива (хипоксија, исхемија) (15). У условима исхемије доминира ХО, јер се ксантин дехидрогеназа брзо преводи у ксантин оксидазу, која из хипоксантина ствара мокраћну киселину и $O_2^{\cdot -}$. Истовремено исхемија убрзава разградњу аденин-нуклеотида и настанак хипоксантина, који је супстрат за ХО (19).

У условима исхемије *in vivo*, у многим органима (срце, бубрези, јетра, плућа) настају значајне количине ксантин оксидазе. Претпоставља се да је овако настала ксантин оксидаза продукт протеолизе, посредоване калцијум-зависним протеазама које се активирају инфлуksom Ca^{+2} у ћелију, због пада концентрације аденозин-три-фосфата (АТФ). Ксантин оксидаза, продукцијом супероксид анјон радикала и других слободних радикала, има значајну улогу у оштећењу постисхемијних ткива. Као и други интраћелијски ензими, и ксан-

тин оксидаза се у условима исхемије, због повећане пропустљивости ћелијских мембрана ослобађа у циркулацију. Циркулишућа ксантин оксидаза, продукцијом реактивних кисеоничких продуката, оштећује васкуларни ендотел и активира инфламаторне ћелије, које такође продукују слободне радикале, што доводи до ширења оксидационог оштећења. Ксантин оксидаза и ксантин дехидрогеназа имају релативно дуг полуживот у циркулацији, па је и то потенцирајући фактор њихове токсичности.

ЦИЉ РАДА

Сматра се да су ендотелне ћелије главни депои XD и њене конвертне форме ХО која у периоду исхемије/реперфузије продукује слободне радикале и изазива директна оштећења васкуларног ендотела, а циркулишућа ХО доводи до накнадних оштећења и у другим органима. Испитивана је активност ксантин оксидазе код пацијената с хипертензијом и кардиомиопатијом, полазећи од претпоставке да су код таквих пацијената присутне промене на ендотелу крвних судова.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Клиничка и биохемијска испитивања спроведена су код 73 болесника са сенилном катарактом, просечне старости 72 ± 7 година, од којих је 35 пацијената имало и дијагнозу хипертензије, 22 дијагнозу кардиомиопатије и 16 болесника осим сенилне катаракте, није имало пратећу дијагнозу. Биохемијска испитивања плазме обављена су на Институту за биохемију, Медицинског факултета Приштина, са седиштем у Косовској Митровици.

Одређивање активности ксантин оксидазе. Активност ксантин оксидазе (EC 1.17.3.2) одређивана је спектрофотометријски, на основу промене апсорбансе на 293 nm, при прелазу хипоксантина у мокраћну киселину (2).

Реакциона мешавина садржи 1000 μL супстрат/пуферног раствора (0.05 mol/L калијум-фосфатни пуфер pH 7.5 у коме се налази хипоксантин ($C_7H_4N_4O$) у концентрацији 1 mol/L) и 50 μL узорка. Након инкубације узорака 10 минута на $37^\circ C$, реакција се прекида додавањем 1000 μL 2 mol/L $HClO_4$ и узорци се центрифугирају на 3000 обрт/мин у току 10 минута. Мери се апсорбанса реакционог продукта (мокраћне киселине) на 293 nm. Активност ксантин оксидазе израчунавана је на основу моларног апсорпционог коефицијента продукта реакције на 293 nm ($1.26 \times 10^4\ L \times mol^{-1} \times cm^{-1}$) и услова у реакционој смеси, а изражена је као U/L.

Концентрација триглицерида (TG), укупног холестерола (UH) и HDL-холестерола (HDL-H) одређивана је помоћу комерцијалних тест реагенаса. Концентра-

ција LDL-холестерола (LDL-H) израчунавана је применом Friedewald-ове формуле ($LDL-H = UH - HDL - H-TG/2.2$).

РЕЗУЛТАТИ РАДА

Анализирањем активности ксантин оксидазе у плазми пацијената са сенилном катарактом који су имали и дијагнозу кардиомиопатије и пацијената са сенилном катарактом без дијагнозе кардиомиопатије утврђена је сигнификантна разлика ($t=4.003$, $DF=71$, $p<0.001$). Болесници са сенилном катарактом и кардиомиопатијом имали су значајно већу активност ксантин оксидазе у плазми ($p<0.001$) у односу на пацијенте без дијагнозе кардиомиопатије. Такође, у плазми пацијената са сенилном катарактом и артеријском хипертензијом измерена је значајно већа активност ксантин оксидазе у односу на пацијенте без хипертензије ($t=6.988$, $DF=71$, $p<0.001$).

Између појединих група постоји статистички значајна разлика према измереној концентрацији укупног холестерола (UH) (тбл.2), HDL-холестерола (тбл.2), LDL-холестерола (тбл.2) и TG-а (тбл.3). Измерене су значајно веће концентрације UH-а ($F=56.562$, $df=2/72$, $p<0.001$), LDL-холестерола ($F=57.152$, $df=2/72$, $p<0.001$) и TG-а ($F=12.014$, $df=2/72$, $p<0.001$) у плазми пацијената са хипертензијом и кардиомиопатијом, у односу на пацијенте који нису имали пратећу дијагнозу хипертензију/кардиомиопатију, осим основне болести. Највећа концентрација укупног холестерола (тбл.2), LDL-холестерола (тбл.2) и триацилглицерола (тбл.3) измерена је код пацијената са кардиомиопатијом, док је код поменутих пацијената измерена најмања концентрација HDL-холестерола (тбл. 2).

Испитиване групе се значајно разликују и према концентрацији HDL-холестерола у плазми (тбл. 2). Концентрација HDL-холестерола у плазми је значајно већа код пацијената са сенилном катарактом, који нису имали пратећу дијагнозу, хипертензију/кардиомиопатију ($F=96.505$, $df=2/72$, $p<0.001$), у односу на пацијенте са хипертензијом ($p<0.001$) или са кардиомиопатијом ($p<0.001$).

Активност прооксидационог ензима ксантин оксидазе значајно је већа у плазми болесника са хипертензијом и кардиомиопатијом ($F=41.534$, $df=2/72$, $p<0.001$) у односу на пацијенте који су имали само дијагнозу сенилне катаракте.

Највећа измерена активност ксантин оксидазе је код пацијената са кардиомиопатијом, нешто мања код болесника са хипертензијом, док је најнижа измерена активност ксантин оксидазе у плазми пацијената који поред сенилне катаракте нису имали пратећу дијагнозу (тбл. 3).

ДИСКУСИЈА

У плазми болесника са сенилном катарактом испитивана је активност ензима ксантин оксидазе, као генератора слободних радикала и важног индикатора оксидационог оштећења ћелија. Анализирањем активности ксантин оксидазе у плазми испитаника са почетном и матурном сенилном катарактом није утврђена зна-

Табела 1. Активност ксантин оксидазе у плазми пацијената са сенилном катарактом у зависности од присуства кардиоваскуларних болести.

Кардиоваскуларне болести		Сенилна катаракта		Ксантин оксидаза	
		ББББ	%	х-бар	СД
- Кардиомиопатија	НЕ	51	69.9	8.17	2.2
	ДА	22	30.1	10.44*	1.5
- Хипертензија	НЕ	51	69.9	8.17	2.2
	ДА	22	30.1	10.44*	1.5

* $p<0.001$

Табела 2. Концентрације укупног, HDL- и LDL-холестерола у плазми пацијената.

Група	ББББ	UH	HDL-H	LDL-H
		(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)
- Хипертензија (HT)	35	7.07±0.6*	0.96±0.2*	4.82±0.8*
- Кардиомиоп. (CMP)	22	7.31±0.9*	0.89±0.2*	5.03±0.9*
- Нема HT и CMP	16	5.06±0.7	1.79±0.2	2.47±0.8
Укупно	73	6.70±1.1	1.13±0.4	4.37±1.3

* $p<0.001$

Табела 3. Концентрација триглицерида и активност XO у плазми пацијената.

Група	ББББ	TG	XO
		(mmol/L)	(U/L)
- Хипертензија (HT)	35	2.66±0.8*	9.18±1.5*
- Кардиомиоп. (CMP)	22	2.91±0.9*	10.44±1.5*
- Нема HT и CMP	16	1.74±0.3	6.02±1.4
Укупно	73	2.53±0.9	8.87±2.2

* $p<0.001$

чајна разлика, нити у плазми болесника са различитим типовима почетне катаракте, као ни код пацијената са матурном катарактом, без обзира на начин којим је катаракта започела (необјављени резултати).

Међутим, упоређивањем активности ксантин оксидазе у плазми болесника са сенилном катарактом који су имали пратећу дијагнозу кардиомиопатије и оних који нису имали поменуту дијагнозу измерена је значајно већа активност ксантин оксидазе у плазми болесника са кардиомиопатијом ($p<0.001$) (тбл. 3), као и значајно већа активност ксантин оксидазе у плазми болесника са хипертензијом ($p<0.001$) (тбл. 3) у односу на пацијенте без хипертензије.

Међу нашим испитиваним пацијентима 30.1% имало је дијагнозу атеросклеротичне миокардиопатије и 47.9% дијагнозу хипертензије (тбл. 1), болести код којих постоје промене на васкуларном ендотелу. У настанку атеросклерозе, иницијална оштећења ендотела развијају се под утицајем различитих фактора, инфламаторних, имунолошких, при чему је посебно важно присуство атерогених липопротеина. Још увек су недо-

вољно познати сви молекуларни и целуларни механизми одговорни за настанак атеросклерозе, али бројни литературни подаци указују да одређени патогенетски стимулуси имају улогу у продукцији реактивних оксидационих молекула у ендотелној микросредини и да оксидациони стрес има важну улогу у настанку ендотелне дисфункције која је повезана са атеросклерозом (13). Такође, литературни подаци указују на улогу реактивних радикала и оксидационог стреса у патогенези хипертензије, тачније, оксидациони стрес се сматра иницијатором промена на ендотелу, које могу допринети појави и развоју хипертензије (18,20). Рађена су чак и испитивања утицаја генског полиморфизма ксантин оксидоредуктазе на појаву и утицај оксидационог стреса у развоју хипертензије и утврђено је да је генски полиморфизам -337GA и 565+64CT ксантин оксидоредуктазе, везан за утицај оксидационог стреса на развој хипертензије (4).

Дисфункција ендотела као почетни догађај у патогенези атеросклерозе, доводи до поремећаја хомеостазе васкуларног корита тј. поремећаја тонуса зидова крвних судова, коагулационог статуса, транспорта липида и кретања леукоцита, што све на крају доводи до општећења зида артеријског крвног суда (6). Многи стимулуси могу иницирати промене на ендотелу, а данас се реактивни кисеонични радикали сматрају битним фактором за настанак ендотелне дисфункције, управо стварањем честица оxLDL-а (oxidised low density lipoproteins), као и утицајем на модулацију генске експресије у ендотелним ћелијама и ћелијама глатких мишића крвних судова, као што су гени за адхезивне молекуле (ICAM-1, VCAM-1 и E селектин или ген за хемокрин који привлачи моноците). Новија сазнања указују да оксидациони стрес, нарочито у условима исхемије, повећава активност различитих чланова фамилије митоген активирајућих протеин киназа (MAP kinaza), каква је фокална адхезивна киназа, тирозин киназа и изоформе протеин киназе Ц (PKC) у ендотелним ћелијама и ћелијама глатких мишића крвних судова (5).

Рану фазу развоја атеросклерозе карактерише миграција моноцита и Т лимфоцита у артеријски зид. Даљим напредовањем атеросклерозе, долази до везивања оксидованог липопротеина ниске густине (оxLDL) за рецептор за оxLDL моноцита, макрофага и глатких мишића, што доводи до активације моноцита и макрофага, као и стимулације експресије ензима митохондријске супероксид дисмутазе (SOD). Повећањем активности SOD повећава се концентрација H_2O_2 и настаје промена редокс стања у околини.

Један од важних фактора ризика за развој атеросклерозе и уопште кардиоваскуларних обољења је дислипидемија, а оксидациона модификација липопротеина и стварање оксидованог LDL-а (оxLDL) је најранији метаболички поремећај током развоја атеросклерозе (3,6). Настали оксидовани LDL, има вишеструко штетне ефекте, јер се може понашати као интраћелијски преносник сигнала, који индукује експресију адхезивних молекула, проинфламаторних цитокина и хемокина који привлаче моноците из циркулације (16). Осим тога, честице оxLDL-а доводе до пролиферације глаткомишићних ћелија, смањују ослобађање фактора

релаксације, што све доводи до лезије и цитолизе ендотела. Нека истраживања указују да честице оxLDL-холестерола утичу на смањење продукције азот-мооксида од стране ендотелних ћелија, инактивацијом ендотелне NO синтазе, која је важна за одржавање ендотелне хомеостазе (9).

Код наших испитаника са сенилном катарактом, измерена је значајно већа концентрација укупног холестерола ($p < 0.001$), LDL - холестерола ($p < 0.001$) (тбл. 2), као и концентрација триацилглицерола ($p < 0.001$) (тбл. 3), у плазми болесника који су имали пратећу дијагнозу кардиомиопатију, односно хипертензију, док је ниво HDL-холестерола ($p < 0.001$), у плазми поменутих пацијената био значајно нижи у односу на пацијенте који су имали само дијагнозу сенилне катаракте (тбл. 2).

Бројне епидемиолошке студије показале су да је повишен ризик од појаве и развоја кардиоваскуларних болести у директном односу са концентрацијом укупног холестерола и LDL-холестерола, као и да је низак ниво HDL-холестерола, удружен са повећаним ризиком од развоја атеросклерозе. Ризик од развоја кардиоваскуларних болести код особа са високим вредностима LDL-холестерола два пута је већи од оних са нижим. Према подацима из литературе, концентрација HDL-холестерола $< 0.9 \text{ mmol/L}$ има петоструко већи ризик за развој атеросклерозе у поређењу са нормалним вредностима, при чему се ризик увелико повећава са порастом концентрације LDL-холестерола.

Липопротеини велике густине (high density lipoprotein-HDL) се сматрају антиатерогеним липопротеинима, због своје способности да као акцептори олакшавају реверзни транспорт холестерола из периферних ткива у јетру. Данас се сматра да антиоксидациони ензими, смештени унутар честица HDL-холестерола, имају способност заштите честица LDL-холестерола од оксидационе модификације. Претпоставља се да најважнију улогу од поменутих ензима има параоксоназа 1 (PON 1), чија улога још није довољно испитана, али је у експерименталним, *in vitro*, условима показано да PON 1 протеин инхибира акумулацију липидних пероксида у честицама LDL-холестерола (12), као и да параоксоназа штити честице HDL-холестерола од оксидације и учествује у одржавању интегритета честица HDL-холестерола (14).

Анализирањем активности ксантин оксидазе у плазми наших испитаника са сенилном катарактом, који су имали и дијагнозу кардиомиопатије и/или дијагнозу хипертензије утврђена је значајна разлика. Наиме, у плазми болесника са сенилном катарактом и кардиомиопатијом измерена је значајно већа активност ксантин оксидазе ($p < 0.001$) у односу на пацијенте без кардиомиопатије (тбл. 3). Такође, у плазми пацијената са артеријском хипертензијом, и код почетне и матурне катаракте, постоји сигнификантно већа активност ксантин оксидазе у односу на пацијенте без хипертензије ($p < 0.001$) (тбл. 3). Ласу и сарадници су одређивали активност ксантин оксидазе и мерили количину водоник пероксида у плазми болесника са хипертензијом и објавили су резултате који показују да је просечна концентра-

ција водоник пероксида у плазми код хипертензивних пацијената била знатно већа у односу на нормотензивну контролу, при чему је вероватно ксантин оксидаза одговорна за продукцију реактивних радикала, посебно, H_2O_2 (10).

Сматра се да су ендотелне ћелије главни депои ензима ксантин дехидрогеназе и њене конвертне форме ксантин оксидазе. Landmeseer и сарадници (11) су испитивали улогу ксантин оксидазе у развоју ендотелне дисфункције, код болесника са миокардиопатијом, мерењем активности ендотелне-ХО. Измерили су значајно већу активност ендотелне-ХО (>200%) у оболелим крвним судовима у односу на контролну групу. Претпоставља се, да се ксантин оксидаза налази не само у цитоплазми ћелија, већ и на површини ендотелних мембрана. Промене на ендотелу током развоја атеросклерозе, доводе до стварања атеросклеротичних плоча, које проминирају у лумен крвног суда и у одређеној мери ремете проток крви, што узрокује неадекватну размену гасова између крви и ћелија и последичну хипоксију. Хипоксија активира адхезивни систем у ендотелним ћелијама (ICAM), омогућавајући интеракцију са адхезивним молекулима ћелија (CAM), првенствено неутрофила, због чега долази до њихове акумулације у крвним судовима. Неутрофили ослобађају конверзивни фактор еластазу, који конвертује ксантин дехидрогеназу у ксантин оксидазу, што резултује продукцијом слободних кисеоникових радикала (21). Пошто је атеросклероза дуготрајан процес, у периоду пролонгиране исхемије, циркулишућа ксантин оксидаза, стварањем слободних радикала кисеоника, изазива директна оштећења васкуларног ендотела (22). Могуће је да екстрацелуларни супероксид анјон, настао активношћу ксантин оксидазе, оштећује ендотелне ћелије, што је основа за активацију пријемчивих неутрофила и њихову адхезију за ендотел, што даље доводи до прогресије оксидационог оштећења ендотела.

ЗАКЉУЧАК

Анализом добијених резултата закључујемо да се активност ксантин оксидазе у плазми повећава у условима постојања оштећења ендотела атеросклеротичним променама, што је вероватно узроковано конверзијом ксантин дехидрогеназе у ксантин оксидазу у условима исхемије. Даље, повећана активност ксантин оксидазе у плазми доприноси појави оксидационог стреса и може убрзати процес атеросклерозе.

ЛИТЕРАТУРА

- Battelli MG, Abbondanza A, Musiani S, Buonamici L, Strocchi P, Tazzari PL et al. Determination of xanthine oxidase in human serum by a competitive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Clin Chimica Acta* 1999; 281: 147-158.
- Bergmayer UH. *Methoden Der Enzymatischen Analyse*. Verlag Chemie, Weinheim 1970; 483-484.
- Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87(10): 840-4.
- Chaves FJ, Corella D, Blesa S, Mansego ML, Marín P, Portoles O, Sorlí JV, et al. Xanthine oxidoreductase polymorphisms: influence in blood pressure and oxidative stress levels. *Pharmacogenetics and Genomics* 2007; 17(8): 589-596.
- Chien S, Li S, Shyy YJ. Effects of mechanical forces on signal transduction and gene expression in endothelial cells. *Hypertension* 1998; 31:162-169.
- Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEven RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91: 3527-3561.
- Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEven RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91: 3527-3561.
- Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: Where are we now? *Free Rad Biol & Med* 2002; 33(6): 774-797.
- Herman AG, Moncada S. Therapeutic potential of nitric oxide donors in the prevention and treatment of atherosclerosis. *European Heart Journal* 2005; 26(19): 1945-1955.
- Lacy F, O'Connor DT, Schmid-Schoonbein GW. Plasma hydrogen peroxide production in hypertensives and normotensive subjects at genetic risk of hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 291-303
- Landmeseer U, Spiekermann S, Dikalov S, Tatge H, Wilke R, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. Role of xanthine oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation* 2002; 106: 3073-3078.
- Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991; 286:152-154.
- Maytin M, Leopold J, Loscalzo J. Oxidant stress in the vasculature. *Curr Atheroscler Rep* 1999; 1: 156-64.
- Oda MN, Bielicki JK, Ho TT, Berger T, Rubin EM, Forte TM. Paraoxonase 1 overexpression in mice and its effect on high-density lipoproteins. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290:921-927.
- Pandey NR, Kaur G, Chandra M, Sanwal GG, Misra MK. Enzymatic oxidant and antioxidants of human blood platelets in unstable angina and myocardial infarction. *Intern Journ of Cardiology* 2000; 76: 33-38.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspectives for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-809.
- Sau AK, Mondal MS, Mitra S. Interaction of Ca²⁺ ion with milk xanthine oxidase. *Biochem at Biophys Acta* 2001; 1544: 89-95.
- Touyz RM, Schiffrin EL. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. *Histochem Cell Biol* 2004; 122: 339-352.
- Vanden H, Becker LB, Shao Z, Li C, Schumacker PT. Reactive oxygen species released from mitochondria during brief hypoxia induce preconditioning in cardiomyocytes. *J Biol Chem* 1998; 273: 18092-18098.
- Zalba G, San Jose G, Moreno MU, Fortuno MA, Fortuno A, et al. Oxidative stressing arterial hypertension: role of NAD(P)H oxidase. *Hypertension* 2001; 38(6): 1395-9.
- Phan SH, Gannon DE, Ward PA, Karmiol S. Mechanism of neutrophil-induced xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase conversion in endothelial cells: evidence of a role for elastase. *Am J Respir mol Biol* 1992; 6: 270-278.
- Yokoyama Y, Beckman JS, Beckman TK, Wheat JK, Cash TG, Freeman BA, et al. Circulating xanthine oxidase: potential mediator of ischemic injury. *Am J Physiol* 1990; 258: G564-G570.