

ARTICOL DE SINTEZĂ

Markerii contemporani ai ischemiei miocardului: sinteză de literatură

Tatiana Timercan*¹

¹*Catedra de biochimie și biochimie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova.*

Data primirii manuscrisului: 02.02.2018

Data acceptării spre publicare: 21.05.2018

Autor corespondent:

Tatiana Timercan, asist. univ.

Catedra de biochimie și biochimie clinică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: tatiana.timercan@usmf.md

REVIEW ARTICLE

Current markers of myocardial ischemia: review article

Tatiana Timercan*¹

¹*Chair of biochemistry and clinical biochemistry, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 02.02.2018

Accepted for publication on: 21.05.2018

Corresponding author:

Tatiana Timercan, assist. prof.

Chair of biochemistry and clinical biochemistry

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: tatiana.timercan@usmf.md

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Markerii biochimici clasici nu identifică leziunile ischemice ale miocardului în absența schimbărilor necrotice. În literatură sunt descrise tipurile de modificări ale biomoleculelor induse de ischemia tisulară și/sau de stresul oxidativ, dar nu se știe dacă aceste modificări reflectă veridic amploarea procesului.

Ipoteza de cercetare

Sinteza literaturii în scopul argumentării evaluării albuminei ischemic modificate, produșilor proteici de oxidare avansată și dialdehidei malonice în ischemia miocardului, indusă de stres oxidativ.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Au fost sistematizate datele referitoare la formarea, rolul și modificările albuminei ischemic modificate, produșilor proteici de oxidare avansată și dialdehidei malonice în stres oxidativ. Au fost prezentate argumente despre relevanța evaluării compușilor menționați în calitate de biomarkeri veridici ai ischemiei miocardului, indusă de stres oxidativ.

Rezumat

Introducere. Bolile cardiovasculare sunt o cauză frecventă a deceselor, majoritatea fiind provocate de sindromul coronarian acut, produs de modificările aterosclerotice ale arterelor și ischemia miocardului. Ischemia prelungită induce leziuni ireversibile, manifestate prin necroza (moartea) cardiomiocitelor, definite, clinic, drept infarct miocardic acut. Pentru confirmarea necrozei cardiomiocitelor se utilizează testele biochimice, care permit identificarea markerilor cardiospeci-

What is not known yet, about the topic

Classical biochemical markers do not identify ischemic lesions of the myocardium in the absence of necrotic changes. The literature describes types of changes in biomolecules induced by tissue ischemia and oxidative stress, but it is not known whether these alterations accurately reflect the magnitude of the process.

Research hypothesis

Narrative synthesis of literature in order to argue the evaluation of ischemia modified albumin, advanced oxidation protein products and malondialdehyde in myocardial ischemia induced by oxidative stress.

Article's added novelty on the scientific topic

Data on synthesis and role of ischemia modified albumin, advanced oxidation protein products and malondialdehyde in oxidative stress were systematized. Arguments have been presented about the relevance of these compounds assessment as true biomarkers of myocardial ischemia induced by oxidative stress.

Abstract

Introduction. Cardiovascular diseases are the leading cause of deaths, most of which are caused by acute coronary syndrome due to atherosclerotic changes in the arteries and myocardial ischemia. Prolonged ischemia leads to irreversible cell lesions, necrosis and death of cardiomyocytes, clinically defined as acute myocardial infarction. Biochemical tests are used to identify specific cardiomarkers of necrosis and to confirm the diagnosis. Classical markers, T and I troponins, do not

fici. Markerii clasici – troponinele cardiace T și I – nu permit depistarea ischemiei miocardului în absența modificărilor necrotice. Scopul acestui studiu este de a argumenta utilizarea albuminei ischemic modificate, produșilor proteici de oxidare avansată și dialdehidei malonice în calitate de markeri ai ischemiei miocardului induse de stres oxidativ.

Material și metode. În studiu au fost analizate publicațiile științifice internaționale din perioada 2000-2017, precum și câteva articole mai vechi, disponibile în limbile engleză și rusă, din baza de date PubMed. Prin cuvintele-cheie “*cardiac ischemia*”, “*oxidative stress*”, “*ischemia modified albumin*”, “*advanced oxidation protein products*”, “*malondialdehyde*” au fost selectate 66 de articole de referință. În baza lor, a fost efectuată o sinteză narativă de literatură.

Rezultate. Au fost descrise mecanismele de sinteză, argumentate rolul și modificările albuminei ischemic modificate, produșilor proteici de oxidare avansată și a dialdehidei malonice în ischemia cardiacă.

Concluzii. Identificarea ischemiei cardiace la etape inițiale este crucială pentru pacient. Troponinele cardiace, utilizate în prezent, sunt neinformativ pentru depistarea ischemiei în absența necrozei cardiomiocitelor. Albumina ischemic modificată, produșii proteici de oxidare avansată și dialdehida malonică pot fi considerați biomarkeri veridici ai ischemiei miocardului, induse de stresul oxidativ.

Cuvinte cheie: albumină ischemic modificată, produși proteici de oxidare avansată, dialdehidă malonică, ischemie cardiacă, stres oxidativ.

Introducere

Bolile cardiovasculare constituie una din cauzele principale ale deceselor în populația planetei. Conform datelor publicate de Asociația Americană a Cardiologilor (AHA), rata mortalității prin maladii cardiovasculare este în creștere continuă, de la 28,9% (1990) până la 36,3% (estimată pentru 2020). Majoritatea deceselor sunt provocate de sindromul coronarian acut (SCA), cauzat de modificările aterosclerotice ale arterei coronare, care duc la ischemie cardiacă [1].

Ateroscleroza reprezintă o afecțiune proliferativ-inflamatorie de etiologie variată, care include un șir de procese patologice ce afectează metabolismul lipidelor, sistemele cardiovasculare și imun [2].

În 2011, Azizova și colab., au demonstrat că unele procese metabolice (de ex., sinteza ATP în mitocondrii, sinteza prostaglandinelor, căile metabolice la care participă citocromul P₄₅₀) sunt însoțite de formarea radicalilor liberi [3]. Un rol-cheie în dezvoltarea maladiilor cardiovasculare îl are stresul oxidativ.

Stresul oxidativ reprezintă un dezechilibru al sistemelor anti- și pro-oxidante plasmatic și tisulare, cu activitate predominantă a sistemului pro-oxidant [3]. Radicalii liberi atacă proteinele pe întreaga lungime a lanțului polipeptidic, afectează structurile primară, secundară și terțiară, și favorizează agregarea sau fragmentarea moleculei [4].

Albumina serică îndeplinește următoarele funcții: (1) transport, (2) menținerea presiunii coloidal-osmotice, (3)

allow the detection of myocardial ischemia in the absence of necrotic changes.

The research aim is to argue the use of ischemia modified albumin, advanced oxidation protein products and malondialdehyde as markers of oxidative stress-induced myocardial ischemia.

Material and methods. The study analysed the international scientific publications from 2000-2017, as well as several older articles, available in English and Russian, from the PubMed database. The key words “*cardiac ischemia*”, “*oxidative stress*”, “*ischemia modified albumin*”, “*advanced oxidation protein products*”, “*malondialdehyde*” were used to select 66 reference articles. Based on these articles, narrative synthesis was performed.

Results. The synthesis and role of ischemia modified albumin, advanced oxidation protein products, and malondialdehyde were described; the changes in cardiac ischemia were established.

Conclusions. Cardiac ischemia identification at early stages is crucial for the patient. The currently used cardiac troponins are non-informative for the detection of ischemia in the absence of cardiomyocyte necrosis. Ischemia modified albumin, advanced oxidation protein products and malondialdehyde may be considered as novel biomarkers of myocardial ischaemia induced by oxidative stress.

Key words: cardiac ischemia, oxidative stress, ischemia modified albumin, advanced oxidation protein products, malondialdehyde.

Introduction

Cardiovascular disease is one of the leading causes of death in the population. According to data published by the American Heart Association (AHA), cardiovascular disease mortality rates are rising continuously from 28.9% (1990) to 36.3% (estimated in 2020). Most deaths are caused by acute coronary syndrome (ACS) due to atherosclerotic changes in the coronary artery leading to cardiac ischemia [1].

Atherosclerosis is a proliferative-inflammatory disease of diverse aetiology, which includes a number of pathological processes affecting the lipid metabolism, cardiovascular and immune systems [2].

In 2011, Azizova O. et al. have demonstrated that some metabolic processes (e.g., oxidative phosphorylation, prostaglandin synthesis, metabolic pathways involving the cytochrome P₄₅₀) are accompanied by free radical formation [3]. The published data have confirmed the key role of oxidative stress in the development of cardiovascular diseases.

Oxidative stress presents an imbalance of anti- and pro-oxidant plasma and tissue systems with predominant activity of the pro-oxidant system [3].

Free radicals attack proteins over the full length of the polypeptide chain, affecting primary, secondary and tertiary structures, and causing the molecule aggregation or fragmentation [4].

Serum albumin fulfils the following functions: (1) trans-

protecție antioxidantă și (4) participă în metabolismul NO. Captarea radicalilor liberi induce modificări oxidative cu pierderea funcției de transport a albuminei [4].

Scăderea intensității modificărilor oxidative ale lipidelor și proteinelor reduce riscul complicațiilor și previne dezvoltarea aterosclerozei, iar dinamica markerilor stresului oxidativ poate fi utilizată pentru evaluarea atât a stării pacientului cu ischemie cardiacă, cât și a eficacității tratamentului aplicat [3].

Este cunoscut faptul că diagnosticul ischemiei cardiace se bazează pe simptomele clinice, însoțite de modificările segmentului ST-T pe ECG, care, de regulă, sunt foarte variate și nespecifice. Ischemia prelungită, identificată tardiv, provoacă moartea (necroza) cardiomiocitelor, definită ca infarct miocardic acut (IMA) [5].

Se știe că pentru identificarea IMA, concomitent cu examenul electrocardiografic (ECG), se utilizează testele biochimice, care permit depistarea unor proteine cardiace specifice în serul pacientului, denumite markeri ai IMA. Markerii clasici utilizați pentru stabilirea și/sau confirmarea IMA sunt creatinaza MB (CK-MB) și troponinele T și I (TnT/TnI), ultimele sunt considerate „standardul de aur” în diagnosticul IMA [1]. Rezultatele prezentate de Chawla și colab. în 2006 arată că markerii menționați ai lezării celulare (CK-MB, TnT/TnI) posedă specificitate și sensibilitate înaltă, dar nu permit depistarea ischemiei miocardului în absența necrozei, deci, nu sunt informativi în primele 2-6 ore de ischemie [5]. Din cauza tabloului clinic variat, asociat cu o rată înaltă a mortalității, identificarea precoce a ischemiei cardiace este crucială pentru inițierea la timp a tratamentului și orientarea spre un pronostic mai favorabil al bolii.

Scopul cercetărilor contemporane este de a identifica biomarkeri noi, capabili să reflecte ischemia miocardului la etapa inițială, fapt care ar permite prevenirea sau evitarea leziunilor cardiace ireparabile (necroza) [5].

Material și metode

Studiul a cuprins articolele științifice din baza de date PubMed, publicate în limbile engleză și rusă în perioada 1980-2017. Pentru selectare, au fost folosite cuvintele-cheie „*cardiac ischemia*”, „*oxidative stress*”, „*ischemia modified albumin*”, „*advanced oxidation protein products*”, „*malonic dialdehyde*”. La necesitate, pentru a preciza unele noțiuni, au fost consultate surse suplimentare. Au fost selectate 66 de articole cu informație relevantă referitoare la mecanismele de formare, rolul fiziopatologic și modificările albuminei ischemic modificate, produșilor proteici de oxidare avansată și dialdehidei malonice în ischemia cardiacă indusă de stresul oxidativ. Datele obținute au fost analizate și sistematizate.

Rezultate

Albumina ischemic modificată (AIM)

Albumina ischemic modificată (AIM), identificată și descrisă pentru prima dată în anii 90 ai secolului XX, este un biomarker al stresului oxidativ, indus de hipoxie [6], format prin modificarea capătului N-terminal al albuminei serice [7].

Albumina umană reprezintă o proteină multifuncțională a

port, (2) maintenance of colloidal-osmotic pressure, (3) antioxidant protection, and (4) participation in NO metabolism. Free radical capture induces the oxidative changes and loss of albumin transport function [4].

It was supposed that decreasing the intensity of oxidative changes in lipids and proteins reduces the risk of complications and prevents the development of atherosclerosis, and the dynamics of oxidative stress markers can be used to assess both the condition of the patient with cardiac ischaemia, and the effectiveness of the applied treatment [3].

It is well known that the diagnosis of cardiac ischemia is based on the clinical symptoms, accompanied by changes in the ST-T segment on ECG, which are usually very varied and unspecific. Prolonged ischemia, identified lately, causes cardiomyocytes death (necrosis), defined as acute myocardial infarction (AMI) [5].

For AMI identification, simultaneously with the electrocardiographic examination (ECG), are used the biochemical tests, which are allowed the detection in the patient's serum of specific cardiac proteins, called AMI markers. The classic markers used to establish and/or to confirm AMI are creatine kinase MB (CK-MB) and troponins T and I (TnT/TnI), the latter are considered the “gold standard” in the AMI diagnosis [1]. The data presented by Chawla R. et al. in 2006 show that the noted markers of cell damage (CK-MB, TnT/TnI) possess high specificity and sensitivity, but do not allow the detection of myocardial ischemia in the absence of necrosis, so they are not informative in the first 2-6 hours of ischemia [5]. Due to the varied clinical symptoms associated with high mortality rate, the early identification of cardiac ischemia is crucial for timely treatment initiation and favourable disease prognosis.

The aim of current researches is to highlight new biomarkers capable to detect myocardial ischemia at the initial stage, which would prevent the development of irreparable cardiac lesions (necrosis) [5].

Material and methods

The study included the scientific articles available in English and Russian in the PubMed database, published during 1980-2017. The following key words as “*cardiac ischemia*”, “*oxidative stress*”, “*ischemia modified albumin*”, “*advanced oxidation protein products*”, and “*malondialdehyde*” were used for the selection. If necessary, additional sources have been searched to clarify some concepts. There were selected 66 articles with relevant information regarding the mechanisms of formation, pathophysiological role and changes of ischemia modified albumin, advanced oxidation protein products and malondialdehyde in cardiac ischemia induced by oxidative stress. The obtained data were analysed and systematized.

Results

Ischemia modified albumin (IMA)

Ischemia modified albumin (IMA), identified and described for the first time in the 1990s of the 20th century, is a biomarker of oxidative stress induced by hypoxia [6], formed by the modification of N-terminal end of serum albumin [7].

sângelui, constituită din 585 de resturi de aminoacizi, cu masa moleculară 66,5 kDa. Se sintetizează în cantități mari în ficat și are perioada de înjumătățire egală cu 19-20 de zile [7, 8]. Capătul N-terminal al albuminei participă la neutralizarea speciilor reactive de oxigen [9] și este locul de fixare al metalelor bivalente (cobalt, cupru, nikel) [10, 11]. În 2001, Bar-Or și colab., au evidențiat că secvența N-terminală aspartat-alanină-histidină-lizină este responsabilă de fixarea Co^{2+} . Modificarea acestui situs prin acetilare sau deleția a trei aminoacizi micșorează capacitatea proteinei de a fixa cobaltul [11].

În studiul efectuat în 2009, s-a demonstrat că, capătul N-terminal al albuminei serice este mai puțin stabil și ușor se supune degradării [7]. Conform rezultatelor prezentate, ischemia (hipoxia, acidoza, speciile reactive de oxigen (cel mai frecvent, radicalul hidroxil [12]), leziunile membranare etc. [13], modifică secvența N-terminală a albuminei umane, astfel, scade capacitatea ei de a fixa metalele [11, 14]. Kumar și colab., în 2008, au evidențiat că afectarea oxidativă a capătului N-terminal are un caracter cumulativ pe fundalul reparației lente [15].

Mecanismul posibil de formare a AIM a fost studiat și descris în 1986 de către Marx și colab. [16]. A fost argumentată ipoteza că ischemia duce la dezvoltarea acidozei locale și eliberarea Co^{2+} (legat slab) din situsul de fixare. Prezența agentului reducător (de exemplu, acidul ascorbic) va favoriza reducerea cobaltului bivalent în cobalt monovalent, care, în continuare, va reacționa cu oxigenul molecular, generând radicalul superoxid liber și Co^{2+} . Sub acțiunea enzimei superoxid-dismutaza (SOD), radicalul superoxid este transformat în peroxid de hidrogen, scindat de catalază. Ionul de Co^{2+} format este imediat captat și fixat (rigid) la capătul N-terminal al albuminei serice. Albumina cu Co^{2+} (legat stabil) este atacată de radicalul hidroxil liber, care provoacă scindarea a trei aminoacizi de la capătul N-terminal și eliberarea ionilor de Co^{2+} [16]. Studiile recente au confirmat parțial implicarea mecanismului menționat în formarea AIM.

În 2007 s-a descris existența a trei situsuri diferite de fixare a metalelor bivalente, două dintre ele cu o afinitate mai mare pentru Co^{2+} , comparativ cu situsul N-terminal [17]. Cercetările realizate au demonstrat că legarea acizilor grași la unul din situsurile descrise are efect alosteric negativ asupra capacității de fixare a Co^{2+} . Este cunoscut faptul, că ischemia cardiacă stimulează lipoliza. A fost lansată ipoteza că legarea acizilor grași la albumină induce unele modificări conformaționale ale situsului N-terminal, care rezultă în micșorarea capacității de fixare a ionilor de Co^{2+} [17].

Sinha și colab. au evidențiat că nivelul AIM crește rapid în ischemia tisulară, atinge vârful la 2-4 ore și scade la valorile inițiale peste 6-12 ore [18]. Studiile efectuate au descoperit o creștere a nivelului seric al AIM peste 6-10 minute de la debutul ischemiei cardiace, cu vârful la 6 ore și scădere rapidă la nivelul inițial peste 12-24 ore [8, 19]. S-a presupus că revenirea rapidă a nivelului AIM la valorile inițiale poate fi explicată atât prin reversibilitatea modificărilor survenite în structura albuminei la înlăturarea radicalilor liberi [18], degradarea proteolitică preponderent a formelor modificate ischemic, cât și prin clearance-ul renal accelerat, indus de modificările conformaționale [7].

Human albumin is a multifunctional blood protein consisting of 585 amino acid residues, with a molecular weight of 66.5 kDa. It is synthesized in large amount in the liver and has a half-life of 19-20 days [7, 8]. The N-terminal end of albumin participates in the neutralization of reactive oxygen species [9] and is the site for attachment of bivalent metals (cobalt, copper, nickel) [10, 11]. In 2001 Bar-Or D. et al. have revealed that the N-terminal aspartate-alanine-histidine-lysine sequence is responsible for Co^{2+} binding. Modification of this site by acetylation or cleavage of three amino acids residues reduces the ability of the protein to bind the cobalt [11].

The study performed in 2009 demonstrated that the N-terminal end of serum albumin is less stable and easily subject to degradation [7]. According to the presented results, ischemia (hypoxia, acidosis, reactive oxygen species, most frequently the hydroxyl radical [12]), membrane lesions etc. [13] alters the N-terminal amino acid sequence of human albumin, thus decreasing the ability to bind the metals [11, 14]. Data published by Kumar A. et al. in 2008 showed that the oxidative damage of the N-terminal end has a cumulative character due to slow repair [15].

The possible mechanism of IMA formation was studied and described in 1986 by Marx et al. [16]. They suggested the hypothesis that ischemia leads to the development of local acidosis and the release of Co^{2+} (weakly bound) from the attachment site. The presence of the reducing agent (e.g., ascorbic acid) will favour the reduction of the bivalent cobalt in monovalent one, which will further react with molecular oxygen, generating the free superoxide radical and Co^{2+} . The enzyme superoxide dismutase (SOD) converts the superoxide radical to hydrogen peroxide, which is cleaved by catalase. The Co^{2+} ion formed is immediately captured and bound (rigidly) at the N-terminus of serum albumin. Albumin with tightly bound Co^{2+} is attacked by the free hydroxyl radical, which leads to the cleavage of three amino acids residues at the N-terminus and the release Co^{2+} ions [16]. Recent studies have partially confirmed the involvement of the described mechanism in IMA formation.

In 2007, there were described three different binding sites for bivalent metals, two of them with a higher affinity for Co^{2+} as compared to the N-terminal site [17]. The performed studies have shown that attachment of the fatty acids to one of the described sites exhibits a negative allosteric effect on the capacity of Co^{2+} binding. It is known that cardiac ischemia stimulates lipolysis. There was hypothesized that the fatty acids binding to the albumin induces some conformational modifications of the N-terminal site, resulting in a decrease in the ability to fix the Co^{2+} [17].

The data published by Sinha et al. confirmed that the IMA level increased rapidly in tissue ischemia, reached the peak at 2-4 hours, and decreased to baseline in 6-12 hours [18]. Recent studies have found an increase of serum IMA in 6-10 minutes after onset of cardiac ischemia, with a peak at 6 hours and a rapid decline to the initial level in 12-24 hours [8, 19]. It was assumed that the rapid return of IMA to the baseline values can be explained by the reversibility of the albumin structure changes in the free radical removal [18]; the predominant proteolytic

Conținutul plasmatic al AIM se modifică mai rapid decât nivelul troponinelor cardiace (TnT și TnI), creatinkinazei MB și peptidelor natriuretice (A și B) [19]. Totodată, AIM posedă o sensibilitate mai înaltă, însă specificitate mai joasă [14], comparativ cu examenul ECG și TnT în diagnosticul SCA [20]. S-a demonstrat că nivelul seric al AIM reflectă amploarea și durata ischemiei cardiace [19].

Creșterea AIM poate fi provocată de spasmul arterelor coronare [20]. În 2007 s-a propus evaluarea nivelului seric al AIM în calitate de biomarker al ischemiei cardiace tranzitorii, induse de coronarospasm [21].

Nivelele serice ale AIM pot fi utilizate în prognosticul bolii [22]. S-a demonstrat asocierea nivelului ridicat al AIM și TnT la internare cu riscul sporit (21%) al complicațiilor cardiace la pacienții cu durere toracică acută [23]; AIM s-a manifestat drept factor de prognostic slab pentru complicațiile cardiace precoce (primele 72 de ore) [24], însă, în 2007, Aparci și colab., au argumentat utilizarea AIM în calitate de factor de prognostic pe termen lung [25].

S-a sugerat că AIM nu este un biomarker strict specific miocardului [26]. Valori crescute de AIM se întâlnesc în diabet, hipertensiune arterială, ateroscleroză, ciroză hepatică, infecții acute, neoplasme, ictus, boli renale [7, 27].

În probele de sânge colectate, AIM este stabilă până la 2 ore la temperatura de +4 – +20°C, și poate fi păstrată în congelator la temperatura de -20°C [25].

În 2003, FDA (*Food and Drug Administration*) a aprobat evaluarea AIM în algoritmul de diagnostic și tratament al IMA [7]. Conform ultimelor date, AIM este unicul parametru de identificare a ischemiei, ajuns la etapa de validare clinică [28].

Prođuși proteici de oxidare avansată (PPOA)

Prođușii proteici de oxidare avansată (PPOA) sunt biomarkerii leziunilor ireversibile ale proteinelor, cauzate de stresul oxidativ [6], care se formează la interacțiunea proteinelor plasmei cu oxidanții ce conțin clor, precum cloramina, acid hipocloric (HOCl) [2].

S-a descoperit că PPOA reprezintă derivații albuminelor serice, la care se referă ditirozina (di-Tyr), pentozidina și prođușii proteici carbonil (C=O reactivi) [29]. Prođușii menționați se formează în stres oxidativ atât sub acțiunea speciilor reactive de oxigen, cât și prin reacția catalizată de mieloperoxidază [2]. În 2011, Miyata și colab. confirmă că, carbonilarea proteinelor este cauzată de: (1) oxidarea directă a resturilor de lizină, arginină, prolină și treonină; (2) acțiunea radicalilor liberi; (3) reacțiile neoxidative ale lipidelor oxidate de grupele carbonil [30]. Autorii Stadtman și Levine au menționat că scindarea proteinelor, alfa-aminarea și oxidarea resturilor de glutamină reprezintă o cale alternativă de formare a compușilor carbonil (C=O) [31]. În 2014, Zurawska-Plaksej și colab., au stabilit că nivelul PPOA crește atât în rezultatul acțiunii directe a speciilor de oxigen reactive (oxidarea radicalilor aminoacizilor), cât și al rearanjării structurale (formarea punților bisulfidice și a legăturilor încrucișate) [6].

Este cunoscut faptul că sinteza sporită a speciilor reactive de oxigen în mitocondrii activează căile pro-inflamatorii și afectează atât structura lipidelor și proteinelor, cât și activita-

degradation of ischemia modified forms, and by accelerated renal clearance induced by conformational changes [7].

Plasma IMA content changes earlier than cardiac troponins (TnT and TnI), creatine kinase MB, and natriuretic peptides (A and B) levels [19]. At the same time, IMA has a higher sensitivity but lower specificity [14], compared to the ECG and TnT evaluation in acute coronary syndrome diagnosis [20]. It has been shown that serum level of IMA reflects the extent and duration of cardiac ischemia [19].

IMA increasing may be caused by coronary artery spasm [20]. It was proposed in 2007 to evaluate the serum level of IMA as a biomarker of transient cardiac ischemia induced by coronary spasm [21].

Serum levels of IMA can be used for the disease prognosis [22]. It was established the association of high IMA and TnT levels at admission with increased risk (21%) of cardiac complications in the patients with acute chest pain [23]. IMA presented as a poor prognostic factor for early cardiac complications (the first 72 hours) [24], but in 2007 Aparci et al. have motivated the using of IMA as a long-term prediction factor [25].

It has been suggested that IMA is not a specific myocardial biomarker [26]. Increased IMA values can be detected in diabetes, hypertension, atherosclerosis, liver cirrhosis, acute infections, neoplasms, stroke, and kidney diseases [7, 27].

In the collected blood samples, the IMA is stable for up to 2 hours at +4-20°C, and can be stored in the freezer at -20°C [25].

In 2003, the Food and Drug Administration (FDA) approved the IMA evaluation in the algorithm for acute myocardial infarction diagnosis and treatment [7]. According to the current data, the IMA is the only parameter for myocardial ischemia identification reached to the clinical validation stage [28].

Advanced oxidation protein products (AOPP)

Advanced oxidation protein products (AOPP) are the biomarkers of irreversible protein damage caused by oxidative stress [6], which are formed by the interaction of plasma proteins with chlorine-containing oxidants such as chloramine, hypochlorous acid (HOCl) [2].

It has been described that AOPP are the derivatives of serum albumin, which includes dithyrosine (di-Tyr), pentosidine and reactive carbonyl compounds [29]. These products are formed in oxidative stress both under the action of reactive oxygen species, and by the reaction catalysed by myeloperoxidase [2]. According to the data presented in 2011 by Miyata et al. the protein carbonylation is caused by: (1) direct oxidation of lysine, arginine, proline and threonine residues; (2) action of free radicals; (3) non-oxidative reactions of lipids oxidized by carbonyl groups [30]. Stadtman and Levine (2003) have noted that protein cleavage, alpha-amination and oxidation of glutamine residues represent an alternative pathway for the formation of carbonyl compounds [31]. In 2014, Zurawska-Plaksej et al. have confirmed that AOPP content increases as the result of the direct action of reactive oxygen species (oxidation of amino acid radicals), as well as structural rearrangement (formation of disulphide bridges and cross-links) [6].

tea enzimelor [30]. Totodată, stresul oxidativ este asociat cu activitatea crescută a metaloproteinazelor [32]. S-a demonstrat că diferite tipuri de reacții de oxidare se petrec simultan, astfel radicalii aminoacizilor din componența proteinelor sunt oxidați cu intensitate variată, fapt care duce la modificarea masei moleculare [33].

Experimental s-a confirmat faptul că modificările oxidative ireversibile generează produși care se scindează mai greu și au perioada de înjumătățire mai lungă [33]. Publicațiile arată că PPOA sunt stabili la temperatura de -20°C - -80°C și pot fi păstrați timp de 6 luni. Perioada de înjumătățire lungă le asigură proteinelor modificate proprietăți de biomarker al stresului oxidativ. Studiile recente au descoperit că la degradarea proteinelor oxidate participă sistemul proteosomal, capabil să recunoască și scindeze proteinele modificate ireversibil [33]. Datorită faptului că mecanismul menționat este caracteristic celulelor localizate în țesuturi și nu celor circulante, unii savanți au presupus că sporirea nivelului seric de PPOA este provocată de acumularea proteinelor modificate atât din cauza degradării defecte, cât și eliminării lente [2].

Stresul oxidativ și inflamația provoacă acumularea PPOA și accelerează aterogeneza [34]. Experimental a fost confirmat că PPOA pot fi utilizați pentru evaluarea intensității stresului oxidativ, fiind biomarkeri veridici care reflectă modificările proteinelor în maladiile aterosclerotice [2].

Acumularea PPOA constituie o bază moleculară nouă pentru inducerea stresului oxidativ, care, ulterior, are un rol cheie în aterogeneză [35]. În 2014, Piwowar a demonstrat că acțiunea detrimentală a PPOA poate fi explicată atât prin alterarea directă, însoțită de modificări funcționale a moleculei proteice, cât și prin activarea receptorilor tip RAGE, localizați pe suprafața macrofagilor/monocitelor, celulelor endoteliale și vasculare, care declanșează căile de semnalizare mediate prin protein-kinaza mitogen activată (MAPK) și factorul nuclear kappa-B (NF- κ B) [36].

Efectul pro-apoptotic al PPOA a fost stabilit experimental și s-a descris mecanismul posibil [37]. PPOA, prin intermediul receptorilor specifici, stimulează sinteza radicalilor superoxid NOX2- și NOX4-dependentă, urmată de activarea căii TRAF3IP2, translocarea în mitocondrie a factorului Bax, eliberarea citocromului c și activarea cascadei caspazice [37]. Este cunoscut faptul că, în stresul oxidativ, speciile reactive de oxigen activează factorul nuclear kappa B (NF- κ B), care induce transcripția unor mediatorii pro-inflamatori cu efect pro-aterogenic, în special, datorită declanșării oxidării LDL, recrutarea leucocitelor și proliferarea celulelor musculare netede. Cercetările recente sugerează că PPOA reprezintă un factor de risc care contribuie la inițierea și progresarea bolii ischemice a cordului [37].

PPOA accelerează oxidarea LDL și formarea de oxLDL, care joacă un rol important în dezvoltarea aterosclerozei [38]; concomitent, PPOA declanșează explozia oxidativă a monocitelor și neutrofilelor umane [39].

Descamps-Latscha și colab., au confirmat că nivelul PPOA corelează cu accidentele cardiovasculare aterosclerotice [40], precum și cu bolile coronariene [41]. A fost demonstrat experimental că nivelul seric crescut de PPOA majorează sem-

It is known that an increased synthesis of reactive oxygen species in mitochondria activates pro-inflammatory pathways and affects the lipid and protein structure, as well as enzyme activity [30]. Also, oxidative stress is associated with the increased activity of metalloproteinases [32]. It was shown that different types of oxidation take place simultaneously, so the amino acid radicals in the protein composition are oxidized with varying intensity, which leads to the molecular weight modification [33].

It was established experimentally that irreversible oxidative changes generate products that are more difficult to cleave and have a longer half-life time [33]. The published data show that AOPPs are stable at -20°C to -80°C , and can be stored for 6 months. The long half-life time provides to the modified protein the typical properties as the biomarker of oxidative stress. Recent studies have found that the degradation of oxidized proteins involves the proteasome system, able to recognize and cleave irreversibly modified proteins [33]. Giving the fact that the described mechanism is characteristic mainly for the tissue cells rather than circulating ones, some scientists have suggested that the increase in serum AOPP content is caused by the accumulation of modified proteins due to both altered degradation and slow elimination [2].

Oxidative stress and inflammation leads to the AOPP accumulation, and accelerate atherogenesis [34]. It was confirmed experimentally that AOPP can be used to assess the intensity of oxidative stress, being reliable biomarkers that reflect protein damage in atherosclerotic diseases [2].

The accumulation of AOPP represents a new molecular basis for the oxidative stress induction, which subsequently plays a key role in atherogenesis [35]. Data presented by Piwowar (2014) have shown that the detrimental action of AOPP can be explained by: (1) the direct alteration of the protein molecule, followed by functional changes; (2) the RAGE receptors activation, which triggers the signalling pathways mediated by the mitogen activated protein kinase (MAPK) and the nuclear factor kappa-B (NF- κ B) [36].

Experimentally was confirmed the pro-apoptotic effect of AOPP, and the possible mechanism was described [37]. According to the data presented, AOPP stimulate the synthesis of NOX2- and NOX4- dependent superoxide radicals, followed by the activation of the TRAF3IP2 pathway, mitochondrial Bax translocation, cytochrome c release, and caspase cascade activation [37]. It is known that in oxidative stress the reactive oxygen species activate nuclear factor kappa-B (NF- κ B), which stimulates the transcription of pro-inflammatory mediators with pro-atherogenic effect, responsible for LDL oxidation, leukocyte recruitment and smooth muscle cell proliferation. Recent studies suggest that AOPP is a risk factor that contributes to the ischemic heart disease onset and progression [37].

AOPP accelerate LDL oxidation and the formation of oxLDL, which has an important role in the development of atherosclerosis [38]; simultaneously AOPP trigger the oxidative burst in human monocytes and neutrophils [39].

The research performed by Descamps-Latscha et al. has confirmed that AOPP content correlates with atherosclerotic cardiovascular accidents [40], and coronary artery diseases

nificativ suprafața plăcilor aterosclerotice [38]; conținutul plasmatic al PPOA corelează semnificativ cu nivelele serice ale glucozei [6], HDL-colesterolului și trigliceridelor [42].

PPOA sunt factori pro-oxidativi importanți, cu efectele caracteristice mediatorilor inflamației; s-a evidențiat corelația dintre nivelele serice ridicate ale PPOA și creșterea cantității factorului de necroză tumorală alfa (TNF α) în plasmă [38].

Acumularea PPOA declanșează stresul oxidativ și inflamația, care, în continuare, induc generarea PPOA prin stimularea leucocitelor și producerea în exces a oxidanților; astfel, sunt amplificate stresul oxidativ și inflamația, care contribuie la aterogeneză [38]. PPOA reprezintă atât biomarkeri ai lezării proteinelor, induse de agenți oxidanți, cât și inductori posibili ai stresului oxidativ [43].

Stresul oxidativ are un rol determinant în leziunile induse de hipoxie-ischemie, manifestate prin generarea, în exces, a speciilor reactive de oxigen [44], care vor reacționa cu majoritatea macromoleculor, preponderent fiind afectate proteinele [6]. Modificările oxidative ale proteinelor sunt cardinale în patogenia și evoluția maladiilor metabolice [45], inclusiv, obezitate, diabet zaharat, dislipidemie, hipertensiune arterială, ateroscleroză [46], boli ischemice, neoplasme [47].

Savanții demonstrează rolul PPOA în procesele inflamatorii, regenerative, de adaptare și transducția intracelulară a semnalelor [44], precum și în calitate de biomarkeri veridici ai stresului oxidativ care reflectă gradul de lezare al proteinelor [36].

Dialdehida malonică (DAM)

Procesul de peroxidare a lipidelor, indus de către oxidanți și stresul oxidativ, generează o cantitate enormă de produși, inclusiv, produși carbonil, cetone și aldehide [48].

În 2013, Volinsky și Kinnuen au stabilit că rata joasă de peroxidare stimulează mecanismele de supraviețuire celulară, sistemele de protecție antioxidantă și răspunsul de adaptare la stres prin activarea în citosol a factorului nuclear eritroid 2 (Nrf2) [49]. După translocarea în nucleu, Nrf2 se unește la promotorul genelor specifice și induce expresia enzimei sistemului antioxidant (catalaza, glutatation peroxidaza, glutatation reductaza, glutatation-S-transferaza etc.) [50].

Ratele medii sau înalte de peroxidare a lipidelor activează factorul nuclear kappa B (NF-kB), care declanșează un răspuns pro-inflamator, mediat prin expresia genelor care codifică TNF α și interleukina 6 (IL-6) [51] și induc moartea celulară prin necroză, apoptoză sau autofagie [52], mecanisme care facilitează dezvoltarea proceselor patologice și/sau accelerează îmbătrânirea [49].

Esterbauer și colab., au constatat că dialdehida malonică (DAM) este produsul final, format atât la peroxidarea enzimatică, cât și neenzimatică a acidului arahidonic și acizilor grași polinesaturați cu catena lungă [53]. Se menționează că, DAM chimic este mai stabilă și difuzează mai ușor prin membrane; totodată, este mai puțin toxică, comparativ cu speciile reactive de oxigen. În 2013, Pizzimenti a argumentat că DAM este o moleculă electrofilă cu reactivitate joasă la pH fiziologic [54]. Experimental, a fost apreciat faptul că scăderea valorilor pH mărește reactivitatea și proprietățile electrofile ale DAM, fa-

[41]. Experimentalmente a fost demonstrat că nivelurile serice ridicate ale AOPP cresc semnificativ suprafața plăcilor aterosclerotice [38]. Studiile recente au găsit că conținutul plasmatic al AOPP corelează cu glucoza [6], HDL-colesterolul și trigliceridele [42].

Conform datelor publicate, AOPPs sunt factori oxidativi importanți cu efecte caracteristice mediatorilor inflamației. Studiile recente au evidențiat corelația dintre nivelurile serice ridicate ale AOPP și creșterea cantității factorului de necroză tumorală alfa (TNF α) în plasmă [38].

Accumularea AOPP declanșează stresul oxidativ și inflamația, care, în continuare, induc generarea AOPP prin stimularea leucocitelor și producerea în exces a oxidanților; astfel, sunt amplificate stresul oxidativ și inflamația, care contribuie la aterogeneză [38].

Conform datelor prezentate de Descamps-Latscha et al. (2001) se poate observa că AOPP reprezintă atât biomarkeri ai lezării proteinelor, induse de agenți oxidanți, cât și inductori posibili ai stresului oxidativ [43].

Stresul oxidativ are un rol determinant în leziunile induse de hipoxie-ischemie, manifestate prin generarea, în exces, a speciilor reactive de oxigen [44], care vor reacționa cu majoritatea macromoleculor, predominant afectând proteinele [6]. Modificările oxidative ale proteinelor sunt cardinale în patogenia și evoluția maladiilor metabolice [45], inclusiv, obezitate, diabet, dislipidemie, hipertensiune arterială, ateroscleroză [46], boli ischemice, neoplasm [47].

Conform datelor publicate de Valle-Gotlieb (2010) se poate observa că AOPP reprezintă atât biomarkeri ai lezării proteinelor, induse de agenți oxidanți, cât și inductori posibili ai stresului oxidativ [43].

Recente studii au demonstrat că AOPP reprezintă atât biomarkeri ai lezării proteinelor, induse de agenți oxidanți, cât și inductori posibili ai stresului oxidativ [43].

Malondialdehidă (MDA)

Procesul de peroxidare a lipidelor, indus de către oxidanți și stresul oxidativ, generează o cantitate enormă de produși, inclusiv, produși carbonil, cetone și aldehide [48].

În 2013, Volinsky și Kinnuen au stabilit că rata joasă de peroxidare stimulează mecanismele de supraviețuire celulară, sistemele de protecție antioxidantă și răspunsul de adaptare la stres prin activarea în citosol a factorului nuclear eritroid 2 (Nrf2) [49]. După translocarea în nucleu, Nrf2 se unește la promotorul genelor specifice și induce expresia enzimei sistemului antioxidant (catalaza, glutatation peroxidaza, glutatation reductaza, glutatation-S-transferaza etc.) [50].

Ratele medii sau înalte de peroxidare a lipidelor activează factorul nuclear kappa B (NF-kB), care declanșează un răspuns pro-inflamator, mediat prin expresia genelor care codifică TNF α și interleukina 6 (IL-6) [51] și induc moartea celulară prin necroză, apoptoză sau autofagie [52], mecanisme care facilitează dezvoltarea proceselor patologice și/sau accelerează îmbătrânirea [49].

Conform datelor prezentate de Esterbauer et al. (1991) se poate observa că MDA este produsul final, format atât la peroxidarea enzimatică, cât și neenzimatică a acidului arahidonic și acizilor grași polinesaturați cu catena lungă [53]. Se menționează că, MDA chimic este mai stabilă și difuzează mai ușor prin membrane; totodată, este mai puțin toxică, comparativ cu speciile reactive de oxigen. În 2013, Pizzimenti a argumentat că MDA este o moleculă electrofilă cu reactivitate joasă la pH fiziologic [54]. Experimental, a fost apreciat faptul că scăderea valorilor pH mărește reactivitatea și proprietățile electrofile ale MDA, fa-

vorizează atacul compușilor nucleofili care conțin lizină, arginină, histidină, cu formarea bazelor Schiff (mecanism implicat în oxidarea LDL). Datele prezentate arată că, complexe DAM provoacă apariția legăturilor încrucișate intra- sau intermoleculare și lezarea ireversibilă a funcției ADN sau proteinelor [54].

Sunt menționate proteinele modificate sub acțiunea DAM: (1) factorul de elongare 2 (eEF2), responsabil de deplasarea ribosomei de-a lungul ARNm; (2) factorul H (FH), care participă la reglarea procesului de activare a complementului; (3) anafilotoxina C₃ – componenta pro-inflamatorie a complementului cu rol pro-aterogenic, (4) proteinkinaza C (PKC), implicată în procesele de proliferare, diferențiere, migrare, inflamație și organizare a citoscheletului [55].

Studiile experimentale au elucidat rolul DAM ca fiind o moleculă de semnalizare și reglatorie în: (1) expresia genelor; (2) secreția insulară a insulinei, dependentă de glucoză (calea Wnt); (3) expresia genelor de collagen în hepatocite, prin inducerea genei proteinei de specificitate 1 (Sp1) [53]. Cercetările efectuate de Zarkovic și colab., au argumentat că DAM, generată, preponderent, pe calea neenzimatică, va reacționa și va forma complexe diferite cu proteinele și ADN [55]; complexe DAM provoacă apariția mutațiilor (extinse și/sau punctiforme) [56], rupturi catenare [57], oprirea ciclului celular [58], apoptoză [59].

Griesser și colab. (2009), au descoperit că, *in vivo*, DAM poate fi generată enzimatic ca și produs secundar la biosinteza tromboxanului A₂ [60]. S-a definitivat ipoteza că acidul arahidonic este precursorul principal la sinteza DAM pe calea neenzimatică, dependentă de speciile reactive de oxigen [61]. DAM poate fi metabolizată enzimatic atât prin oxidare, sub acțiunea aldehyd-dehidrogenazei mitocondriale, generând, succesiv, acetaldehidă, acetat, bioxid de carbon și apă [62], cât și sub acțiunea fosfogluco-izomerazei citosolice, cu formare de metilgloxal, care va fi transformat în D-lactat, cu participarea enzimelor sistemului glixalazic [63].

Este cunoscut faptul că DAM este cel mai mutagen produs al peroxidării lipidelor [53]; DAM difuzează ușor prin membrane și modifică covalent proteinele din citosol și/sau nucleu [48].

DAM interacționează cu resturile de lizină din apoB, necesare pentru recunoașterea LDL de către receptorul specific apoB/E, localizat pe suprafața celulelor (cu excepția macrofagilor). Oxidarea LDL le modifică afinitatea pentru receptorii apoB/E, astfel, oxLDL sunt captate doar de către celulele ce posedă receptori de tip "scavenger" (macrofagi, celule musculare netede), cu formarea celulelor spumoase și apariția leziunilor aterosclerotice inițiale [64]. Un alt studiu a elucidat proprietățile aterogene ale oxLDL și rolul lor în procesele inflamator, mitogen și pro-apoptotic [65].

S-a stabilit utilitatea determinării DAM atât în calitate de marker al evoluției procesului aterosclerotic, cât și drept indicator de prognostic al bolilor cardiovasculare, inclusiv, sindromul coronar acut [66]. Multiple studii clinice argumentează faptul că dinamica DAM serică corelează cu evoluția nefavorabilă a bolii [3].

mentioned that MDA chemically is more stable and diffuses more easily through membranes; also, it is less toxic in comparison to reactive oxygen species. Pizzimenti in 2013 demonstrated that MDA is an electrophile molecule with low reactivity at physiological pH [54]. Experimentally was proven that lowering pH values increases the reactivity and electrophile properties of MDA, supporting the attack of nucleophilic compounds (abundant in lysine, arginine, histidine), and Schiff bases formation (mechanism involved in LDL oxidation). The presented data have shown that MDA adducts induce intra- or intermolecular cross-links, and damage irreversibly the DNA and protein function [54].

The proteins modified by MDA are: (1) elongation factor 2 (eEF2) – responsible for the ribosome movement along mRNA; (2) factor H (FH) – involved in the complement activation process regulation; (3) anaphylaxin C3 – the pro-inflammatory and pro-atherogenic component of the complement, (4) protein kinase C (PKC) – involved in the proliferation, differentiation, migration, inflammation, and the cytoskeleton organization processes [55].

Experimental studies confirmed that MDA acts as signaling molecule and regulator the following processes: (1) gene expression; (2) glucose dependent insulin secretion (Wnt pathway); (3) collagen genes expression in hepatocytes by inducing protein specificity 1 gene (Sp1) [53]. In the recent studies Zarkovic *et al.* have established that MDA, generated predominantly by the non-enzymatic pathway, will react and form different adducts with proteins and DNA [55]. The MDA adducts induce different types of mutations [56], catenary ruptures [57], cell cycle arrest [58], and apoptosis [59].

In 2009, Griesser *et al.* have found that *in vivo* MDA can be enzymatically generated as secondary product in thromboxane A₂ synthesis [60]. The hypothesis that arachidonic acid is the main precursor for MDA synthesis via the non-enzymatic free radical dependent pathway was confirmed [61]. MDA can be metabolized enzymatically by: (1) the oxidation under the action of mitochondrial aldehyde-dehydrogenase, successively generating acetaldehyde, acetate, carbon dioxide and water [62]; (2) under the action of cytosolic phosphogluco isomerase, forming methylglyoxal, which will be converted to D-lactate by the glyoxalase system enzymes [63].

It is known that MDA is the most mutagenic product of lipid peroxidation [53], easily diffuses through the membranes and covalently modifies the cytosolic and nuclear proteins [48].

There have been shown that MDA interacts with lysine residues from apoB, which are necessary for the LDL recognition by the apoB/E specific receptor, located on the cell surface (except macrophages). The oxidation of LDL modifies the affinity for apoB/E receptors, so oxLDL is captured only by the cells that possess "scavenger" receptors (macrophages, smooth muscle cells), and it leads to the foamy cells formation and initial atherosclerotic lesions occurrence [64]. Another study confirmed the atherogenic properties of oxLDL and its role in inflammatory, mitogen and pro-apoptotic processes [65].

It has been reasoned the usefulness of MDA determination both as a marker of the atherosclerotic process evolution, and as the prognostic indicator of cardiovascular diseases, includ-

Concluzii

Stresul oxidativ are un rol important în apariția și dezvoltarea aterosclerozei și bolilor cardiovasculare. Speciile reactive de oxigen, generate pe cale enzimatică și/sau neenzimatică, atacă proteinele serice și lipidele membranare, accelerând formarea și acumularea unor compuși oxidativ modificați. Albumina ischemic modificată (AIM) și produșii proteici de oxidare avansată (PPOA) sunt derivații albuminei serice și reflectă gradul de lezare a proteinelor în ischemie și stres oxidativ. Dialdehida malonică (DAM), produsul final al peroxidării lipidelor, are proprietăți mutagene și aterogene. În ischemia cardiacă au loc modificarea cantității de AIM, PPOA și DAM serice, fapt ce argumentează utilizarea lor în calitate de biomarkei veridici ai ischemiei miocardului, indusă de stres oxidativ.

Declarația de conflict de interes

Autorul declară lipsa conflictului de interese financiare sau nonfinanciare.

Referințe / references

1. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000; 36: 959-69.
2. Gryszczyńska B., Formanowicz D., Budzy M., Wanic-Kossowska M., Pawliczak E., Formanowicz P., Majewski W., Strzyhowski K., Kasprzak M., Iskra M. Advanced oxidation protein products and carbonylated proteins as biomarkers of oxidative stress in selected atherosclerosis-mediated diseases. *Biomed. Res. Int.*, Volume 2017, Article ID 4975264.
3. Azizova O., Gao L., Dumikyan A., Syrkin A., Baranova O., Berkman E., Aseychev A., Moskvina S., Sergienco V. Prognostic value of dynamic changes of oxidative stress indices in patients with stable coronary heart disease. *Kardiol. serdečno-sosud hir.*, 2011; 1: 4.
4. Зенков Н., Ланкин В., Меньщикова Е. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты. Москва, 2001.
5. Chawla R., Goyal N., Calton R., Goyal S. Ischemia Modified Albumin: a novel marker for acute coronary syndrome. *Indian J. Clin. Biochem.*, 2006; 21 (1): 77-82.
6. Zurawska-Płaksej E., Grzebyk E., Marciniak D., Szyman'ska-Chabowska A., Piwowar A. Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk factors of metabolic syndrome. *J. Endocrinol. Invest.*, 2014, 37: 819-827.
7. Gaze D. Ischemia Modified Albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 2009; 24 (4): 333-341.
8. Bar-Or D., Winkler J., VanBenthuyzen K., Harris L., Lau E., Hetzel F. Reduced albumin cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin and Troponin I. *Am. Heart J.*, 2001; 141: 985-991.
9. Talwalkar S., Bon Homme M., Miller J., Elin R. Ischemia modified albumin, a marker of acute ischemic events: a pilot study. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2008; 38 (2): 132-7.
10. Hazini A. et al. Investigation of ischemia modified albumin, oxidant and antioxidant markers in acute myocardial infarction. *Advances in Interventional Cardiology*, 2015; 4 (42): 298-303.
11. Bar-Or D., Curtis G., Rao N., Bampos N., and Lau E. Characterization of the Co(2+) and Ni(2+) binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. *Eur. J. Biochem.*, 2001; 268 (1): 42-47.
12. Roy D., Quiles J., Gaze D., Collinson P., Kaski J., Baxter G. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin. *Heart*, 2006; 92: 113-114.
13. Erturk E., Cekic B., Geze S., Kosucu M., Coskun I., Eroglu A., Ulusoy H., Mentese A., Karahan C., Kerimoglu S. Comparison of the effect of propofol and N-acetyl cysteine in preventing ischaemia-reperfusion injury. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2009; 26 (4): 279-84.
14. Cui Liyan, Zhang Jie, Wu Yonghua, and Hu Xiaozhou. Assay of ischemia-modified albumin and c-reactive protein for early diagnosis of acute coronary syndromes. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2008; 22: 45-49.
15. Kumar A., Sivakanesan R., Gunasekera S. Ischemia modified albumin a potent marker in acute myocardial infarction in normolipidaemic patients. *Pak. J. Med. Sci.*, 2008; 24 (3): 364-7.
16. Marx G., Chevion M. Site-specific modification of albumin by free radicals. Reaction with copper (II) and ascorbate. *Biochem. J.*, 1986; 236 (2): 397-400.
17. Mothes E., Faller P. Evidence that the principal Co(II)-binding site in human serum albumin is not at the N-terminus: implication

- on the albumin cobalt binding test for detecting myocardial ischemia. *Biochemistry*, 2007; 46 (8): 2267-2274.
18. Sinha M., Gaze D., Tippins J., Collinson P., Kaski J. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2003; 107 (19): 2403-5.
 19. Sinha M., Vazquez J., Calvino R., Gaze D., Collinson P., Kaski J. Effects of balloon occlusion during percutaneous coronary intervention on circulating Ischemia Modified Albumin and transmyocardial lactate extraction. *Heart*, 2006; 92 (12): 1852-1853.
 20. Sinha M., Roy D., Gaze D., Collinson P., Kaski J.-C. Role of Ischemia Modified Albumin, a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg. Med. J.*, 2004; 21: 29-34.
 21. Cho D., Choi J., Kim S. *et al.* Ischemia-modified albumin is a highly sensitive serum marker of transient myocardial ischemia induced by coronary vasospasm. *Coron. Artery Dis.*, 2007; 18: 83-87.
 22. Sbarouni E., Georgiadou P., Kremastinos D., Voudris V. Ischemia Modified Albumin: is this marker of ischemia ready for prime time use? *Hellenic J. Cardiol.*, 2008; 49: 260-266.
 23. Abadie J., Blassingame C., Bankson D. Albumin cobalt binding assay to rule out acute coronary syndrome. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2005; 35 (1): 66-72.
 24. Worster A., Devereaux P., Heels-Ansdell D., Guyatt G., Opie J., Mookadam F., Hill S. Capability of ischemia modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome. *CMAJ*, 2005; 172 (13): 1685-1690.
 25. Aparci M., Kardesoglu E., Ozmen N., Ozcan O., Cebeci B., Cingozbay B., Dincturk M. Prognostic significance of ischemia-modified albumin in patients with acute coronary syndrome. *Coron. Artery Dis.*, 2007; 18 (5): 367-373.
 26. Kiyici A., Mehmetoglu I., Karaoglan H., Atalay H., Solak Y., Turk S. Ischemia modified albumin levels in patients with end-stage renal disease patients on hemodialysis: does albumin analysis method affect albumin adjusted ischemia-modified albumin levels? *J. Clin. Lab. Anal.*, 2010; 24 (4): 273-7.
 27. Abboud H., Labreuche J., Meseguer E. *et al.* Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc. Dis.*, 2007; 23: 216-220.
 28. Roy D., Kaski J. High-risk acute coronary syndrome patients and cardiac biomarkers in the emergency department: any role for new biomarkers of myocardial ischaemia? *Eur. Heart J.*, 2007; 28: 2297.
 29. Capeillere-Blandin C., Gausson V., Descamps-Latscha B., Witko-Sarsat V. Biochemical and spectrophotometric significance of advanced oxidized protein products. *Biochim. Biophys. Acta – Molecular Basis of Disease*, 2004; 1689 (2): 91-102.
 30. Miyata T., Eckardt K., Nangaku M. Transition metals and other forms of oxidative protein damage in renal disease. *Studies on Renal Disorders*, 2011; Humana Press, Totowa, NJ, USA.
 31. Stadtman E., Levine R. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids*, 2003; 25: (3-4): 207-218.
 32. Guzik B., Sagan A., Ludew D. *et al.* Mechanisms of oxidative stress in human aortic aneurysms – association with clinical risk factors for atherosclerosis and disease severity. *Int. J. Cardiol.*, 2013; 168 (3): 2389-2396.
 33. Madian G., Regnier F. Proteomic identification of carbonylated proteins and their oxidation sites. *J. Proteome Res.*, 2010; 9 (8): 3766-3780.
 34. Shang X., Fan F., Zhi J. *et al.* Advanced oxidation protein products accelerate atherosclerosis through promoting oxidative stress and inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006; 26 (5): 1156-1162.
 35. Himmelfarb J., Stenvinkel P., Ikizler T., Hakim R. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int.*, 2002; 62: 1524-1538.
 36. Piwowar A. Biochemical and clinical aspects of advanced oxidation protein products in kidney diseases and metabolic disturbances. *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2014, 68: 179-190.
 37. Valente A., Yoshida T., Clark R., Delafontaine P., Siebenlist U., Chandrasekar B. Advanced oxidation protein products induce cardiomyocyte death via Nox2/Rac1/superoxide-dependent TRAF3IP2/JNK signaling. *Free Radic. Biol. Med.*, 2013; 60: 125-135.
 38. Shang X., Fan F., Zhi J. *et al.* Advanced oxidation protein products accelerate atherosclerosis through promoting oxidative stress and inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006; 26: 1156-1162.
 39. Witko-Sarsat V., Gausson V., Nguyen A.T., Touam M., Druete T., Santangelo F., Descamps-Latscha B. AOPPs-induced activation of human neutrophil and monocyte oxidative metabolism: a potential target for N-acetylcysteine treatment in dialysis patients. *Kidney Int.*, 2003; 64: 82-91.
 40. Descamps-Latscha B., Witko-Sarsat V., Nguyen-Khoa T., Nguyen A., Gausson V., Mothu N., London G., Jungers P. Advanced oxidation protein products as risk factors for atherosclerotic cardiovascular events in nondiabetic predialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 2005; 45: 39-47.
 41. Kalousova M., Skrha J., Zima T. Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein products in patients with diabetes mellitus. *Physiol. Res.*, 2002; 51: 597-604.
 42. Sebekova K., Boor P., Valachovicova M. *et al.* Association of metabolic syndrome risk factors with selected markers of oxidative status and microinflammation in healthy omnivores and vegetarians. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2006; 50: 858-868.
 43. Descamps-Latscha B., Witko-Sarsat V. Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure. *Kidney Int. Suppl.*, 2001; 78: S108-113.
 44. Valle-Gotlieb M., da Cruz I., Duarte M. *et al.* Associations among metabolic syndrome, ischemia, inflammatory, oxidatives, and lipids biomarkers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010; 95: 586-591.
 45. Grzebyk E., Piwowar A. Glycooxidative modification of albumin in medical research *Pol. Merkur Lekarski*, 2013; 34: 239-242.
 46. Hopps E., Caimi G. Protein oxidation in metabolic syndrome. *Clin. Invest. Med.*, 2013; 36: E1-E8.
 47. Kaefer M., Piva S., De Carvalho J. *et al.* Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Clin. Biochem.*, 2010; 43: 450-454.
 48. Negre-Salvayre A., Coatrieux C., Ingueneau C., Salvayre R. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. *Br. J. Pharmacol.*, 2008; 153: 6-20.
 49. Volinsky R., Kinnunen P. Oxidized phosphatidylcholines in membrane-level cellular signaling: from biophysics to physiology and molecular pathology. *FEBS J.*, 2013; 280 (12): 2806-2816.

50. De Vries H., Witte M., Hondius D. *et al.* Nrf2-induced antioxidant protection: a promising target to counteract ROS mediated damage in neurodegenerative disease? *Free Radic. Biol. Med.*, 2008; 45 (10): 1375-1383.
51. Baldwin A. Series introduction: the transcription factor NF-kB and human disease. *J. Clin. Invest.*, 2001; 107 (1): 3-6.
52. Hariharan N., Zhai P., Sadoshima J. Oxidative stress stimulates autophagic flux during ischemia/reperfusion. *Antioxid. Redox. Signal.*, 2011; 14 (11): 2179-2190.
53. Esterbauer H., Schaur R., Zollner H. Chemistry and Biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic. Biol. Med.*, 1991; 11 (1): 81-128.
54. Pizzimenti S., Ciamporcerio E., Daga M. *et al.* Interaction of aldehydes derived from lipid peroxidation and membrane proteins. *Front. Physiol.*, 2013; vol. 4, article 242.
55. Zarkovic N., Cipak A., Jaganjac M., Borovic S., Zarkovic K. Pathophysiological relevance of aldehydic protein modifications. *J. Proteomics*, 2013, 92: 239-247.
56. VanderVeen L., Hashim M., Shyr Y., Marnett L. Induction of frameshift and base pair substitution mutations by the major DNA adduct of the endogenous carcinogen malondialdehyde. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100 (24): 14247-14252.
57. Niedernhofer L., Daniels J., Rouzer C., Greene R., Marnett L. Malondialdehyde, a product of lipid peroxidation, is mutagenic in human cells. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278 (33): 31426-31433.
58. Ji C., Rouzer C., Marnett L., Pietenpol J. Induction of cell cycle arrest by the endogenous product of lipid peroxidation, malondialdehyde. *Carcinogenesis*, 1998; 19 (7): 1275-1283.
59. Willis M., Klassen L., Carlson D., Brouse C., Thiele G. Malondialdehyde-acetaldehyde haptenated protein binds macrophage scavenger receptor(s) and induces lysosomal damage. *Int. Immunopharmacol.*, 2004; 4 (7): 885-899.
60. Griesser M., Boeglin W., Suzuki T., Schneider C. Convergence of the 5-LOX and COX-2 pathways: hemecatalyzed cleavage of the 5S-HETE-derived di-endoperoxide into aldehyde fragments. *J. Lipid Res.*, 2009; 50 (12): 2455-2462.
61. Milne G., Yin H., Morrow J. Human biochemistry of the isoprostane pathway. *J. Biol. Chem.*, 2008; 283 (23): 15533-15537.
62. Siu G., Draper H. Metabolism of malonaldehyde *in vivo* and *in vitro*. *Lipids*, 1982; 17 (5): 349-355.
63. Agadjanyan Z., Dmitriev L., Dugin S. A new role of phosphoglucose isomerase. Involvement of the glycolytic enzyme in aldehyde metabolism. *Biochemistry*, 2005; 70 (11): 1251-1255.
64. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 20963-20966.
65. Uchida K. Role of reactive aldehyde in cardiovascular diseases. *Free Radic. Biol. Med.*, 2000; 28: 1685-1696.
66. Tsimikas S. Oxidized low-density lipoprotein biomarkers in atherosclerosis. *Curr. Atheroscler.*, 2006; 8: 55-61.