

Oxidatív stressz és atherosclerosis

Stark Júlia dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest
Magyar Tudományos Akadémia–Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

Az atherosclerosis, ami a mai napig vezető halálok a fejlett országokban, genetikai hajlam és számos ismert környezeti rizikótényező hatására alakul ki. A legtöbb ilyen faktor oxidatív stressz keltése révén endothelialis működészavarhoz és egyéb proatherogen folyamatokhoz vezet. Az érlemezés elsősorban az artériás rendszer tipikus helyein, az elágazásoknál és kanyarulatoknál alakul ki, ahol a szabályos lamináris áramlás zavart szenved. Emiatt fokozódik az endothelium permeabilitása a kis sűrűségű lipoprotein számára, ami így felhalmozódik az érfal intimarétegében és oxidálódik. Az oxidált kis sűrűségű lipoprotein számos úton hozzájárul az atherosclerosis kialakulásához: elősegíti a monocyták vándorlását az érfalba, a haboslejt-képződést, a meszes plakk kialakulását, a plakkdestabilizációt és a thromboticus szövődményeket. Miután az oxidatív stressz az atherosclerosis patogenezisében számos ponton szerepet játszik, felmerül, hogy antioxidáns terápiával megelőzhető-e a betegség. Több klinikai vizsgálat szerint az antioxidánsok – mint az N-acetil-cisztein, C- és E-vitamin, folsav, ösztrogének – hatékonyak a coronariabetegség megelőzésében, de ezt randomizált klinikai vizsgálatok nem tudták bizonyítani. *Orv. Hetil.*, 2015, *156*(28), 1115–1119.

Kulcsszavak: oxidatív stressz, érlemezés, LDL-koleszterin, atheroscleroticus plakk, antioxidánsok

Oxidative stress and atherosclerosis

Atherosclerosis is a leading cause of death in developed countries. Genetic susceptibility and environmental factors play a role in the pathogenesis. Most of these factors lead to endothelial dysfunction and other pro-atherogenic processes by causing oxidative stress. Atherosclerosis typically develops at the curved and branched regions of the arterial tree, where the laminar blood flow is disturbed. This leads to increased permeability of the endothelium to low density lipoprotein molecules, which accumulate in the intima and are oxidised by vascular cells. Oxidised low density lipoprotein takes part in many phases of atherogenesis: stimulates the binding of monocytes to the endothelium, foam cell formation, the development of plaques, plaque destabilization and thrombotic complications. Since oxidative stress plays an important role in atherogenesis, it has been suggested that antioxidant molecules might have anti-atherogenic function. Many clinical investigations have shown that antioxidants such as N-acetylcystein, vitamin E and C, folic acid, and estrogens can prevent atherosclerosis, however, randomized studies failed to confirm this effect.

Keywords: oxidative stress, atherosclerosis, LDL cholesterol, atherosclerotic plaque, antioxidants

Stark, J. [Oxidative stress and atherosclerosis]. *Orv. Hetil.*, 2015, *156*(28), 1115–1119.

(Beérkezett: 2015. április 23.; elfogadva: 2015. május 22.)

A közlemény a Fehér János Alapítvány pályázatán díjazott pályamunka.

Rövidítések

ECM = extracelluláris mátrix; eNOS = endothelialis nitrogén-monoxid-szintáz; FGF = fibroblast növekedési faktor; ICAM-1 = intracelluláris adhéziós molekula-1; LOX-1 = lektinszerű ox-LDL receptor; MCP-1 = monocytá kemotaktikus protein-1; MPO = mi-

eloperoxidáz; NO = nitrogén-monoxid; NOS = nitrogén-monoxid-szintáz; NOX = NADPH-oxidáz; PDGF = vérlemezke-eredetű növekedési faktor; SOD = szuperoxid-dizmutáz; VCAM-1 = vascularis sejtadhéziós molekula-1; XO = xantinoxidáz

Magyarországon a keringési rendszer betegségei okozák az összes halálozás 50,45%-át [1]. Az atherosclerosis már gyermekkorban elkezdődik zsíros csíkok kialakulásával, és az érlelmeszedés előrehaladottabb eltérései az életkorral egyre gyakoribbak. A 30–34 éves férfiak 20%-ában, a nők 8%-ában már előrehaladott coronariaatheroma található [2]. A meszes plakkok az artériás rendszer tipikus helyein jelennek meg, főként elágazódásoknál, bifurcatióknál, ahol a védőhatású lamináris véráramlás zavart szenved [3].

Oxidatív stressz az endothelben

Az endothel védőréteget képez a vér és a potenciálisan thrombogen subendothelium között. Részt vesz a véralvadás és gyulladásos folyamatok szabályozásában, modulálja az értónust, alaphelyzetben az eret viszonylag tágan tartva, ami fokozott nyírófeszültség esetén a megnövekedett nitrogén-monoxid- (NO-) termelésnek köszönhetően tovább tágul. Ezt nevezük endothelfüggő vasodilatációnak [4].

Az endothelsejtben az oxidatív stressznek kontrollált körülmények között fontos fiziológias szerepe van. A szabadgyök-termelés forrása a NADPH-oxidáz (NOX), xantinoxidáz (XO) és az úgynevezett „uncoupled” endothelialis nitrogén-monoxid-szintáz (eNOS), ami a NO helyett szuperoxidot termel. A NOX-fehérjék és termékeik (szuperoxid, hidrogén-peroxid) strukturális és jelátviteli molekulaként viselkednek, szabályozzák a sejtnövekedést és -differenciálódást, a sebgyógyulást és az érfal tónusát [5]. A szuperoxid szabályozza a NO értágító hatását. A fokozott NOX-aktivitás azonban kedvezőtlenül befolyásolja az ér szerkezetét: serkenti a vasoconstrictiót, a trombocytáaggregációt, valamint a szuperoxid-dizmutáz (SOD) által keletkező hidrogén-peroxid (H_2O_2) önmagában is aktiválja a trombocytákat [6]. A xantinoxidáz NADH, O_2 és xantin/hypoxantin felhasználásával termel szuperoxid aniont és H_2O_2 -t. A fokozott XO-aktivitás rontja az endothelfüggő vasodilatációt [5].

Az endothelben fiziológiásan termelődő NO-nak fontos szerepe van az atherosclerosis elleni védelemben. A NO mennyiségét az intracelluláris kalciumszint és a nyírófeszültség szabják meg. Minél magasabb a kalciumszint, illetve minél nagyobb a nyírófeszültség, ép endothel esetén annál több NO termelődik, amely az ér lumenébe áramolva gátolja a trombocytáaggregációt és a fehérvérsejt-adhéziót és -migrációt. A natív és az oxidált LDL által okozott csökkent L-arginin-felvétel miatt viszont csökken a NOS aktivitása, ami az oxidatív szabadgyökök túltermeléséhez vezet. A szuperoxidgyök igen nagy affinitással kötődik a NO-hoz, egymás közelében azonnal peroxinitritté egyesülnek. Ha a gyulladás részeként a kalciumtól függetlenül szintetizálódó NO és az oxigén-szabadgyökök szintje meghalad egy bizonyos szintet, a peroxinitrittképződés kerül előtérbe [7].

A peroxinitrit hatására, az úgynevezett NO-„uncoupling” során az eNOS a jótékony NO helyett szuperoxidot termel. A folyamatot fokozott oxidatív stressz és a NOS kofaktorainak hiánya jellemzi, ennek következtében az egyensúly eltolódik a peroxinitrittermelés felé. A peroxinitrit károsítja a mitokondriális légzési láncot és a sejtlegzést, a SOD-ot, a redukált glutationt, továbbá aktivál vagy inaktivál jelátviteli fehérjéket, valamint DNS-fragmentációt okoz, végső soron apoptózist indukál. A peroxinitrit egyúttal a gyulladás fokozódásához vezet, a SOD révén képződő H_2O_2 pedig a gyulladásos citokinek elválasztását fokozza (TNF- α , interleukin-6, interleukin-1- β , iNOS, intracelluláris adhéziós molekula-1 [ICAM-1], P-szelektin stb.). A nitrogéntartalmú szabad gyökök a nitroziláció révén módosítják a struktúrféhrjéket, így például a metalloproteinázok, amelyek az atheroscleroticus plakksapkát gyengítik és a plakkrupturát elősegítik, nitroziláció hatására aktiválódnak [7].

A keringő vagy a leukocytából kiáramló és a gyulladt endotheliumhoz tapadó mieloperoxidáz (MPO) átjut az endothelialis barrieren és a subendothelialis mátrixban helyezkedik el, ahol funkcionális és szerkezeti változásokat idéz elő az artériafalban. Az atheroscleroticus plakkból nagy mennyiségű 3-klorotirozin található, ami az MPO aktivitását bizonyítja. Az MPO aktivitása az érfalban negatívan érinti a gyulladás ellen védő mechanizmusokat: a NO inaktiválásához, LDL-oxidációhoz, a HDL gyulladásgátló tulajdonságának csökkenéséhez vezet. Az MPO a metalloproteinázok aktiválásán keresztül elősegítheti a plakkdestabilizációt, -eróziót [6].

Endotheldiszfunkció

A NO hozzáférhetőségének csökkenése az endothelben az értágító funkció zavarához vezet. Ez az endotheldiszfunkció az atherosclerosis kialakulásának első lépése [8]. Az érlelmeszedés ismert rizikótényezői közül a legtöbb endotheldiszfunkcióval társul: öregedés, férfi nem, coronariabetegség a családi anamnézisben, dohányzás, dyslipidaemia, gyulladásos és immunológiai tényezők, cukorbetegség, emelkedett szérumhomocisztein-szint, hipertónia [4]. A hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia, hyperglycaemia és az öregedés mind mitokondriális működészavart okoznak. A mitokondriális reaktív oxigéngyökök krónikus túltermelődése a pancreas β -sejtjeinek pusztulásához, az LDL fokozott oxidációjához, az érfali simaizomsejtek károsodásához, az endothelsejtek apoptózisához és működési zavarához vezet [9]. A dohányzás hatására fokozódik az LDL oxidatív modifikációja és csökken az LDL-oxidáció ellen védő paraoxanáz enzim aktivitása. Az oxidált LDL (ox-LDL) megszakítja az endothelsejt felszínét, serkenti a trombocytáaggregációt, gyulladásos és immunológiai változásokat idéz elő a macrophagokból való citokinfelszabadítás és antitesttermelés révén. A proinflammatorikus citokinek serkentik a sejtproliferációt, reaktív oxigéngyö-

kok termelődését, a mátrixmetalloproteinázokat és a szövetifaktor-expressziót [4].

Tehát a coronariabetegség ismert rizikótényezői oxidatív stressz keltése révén endothelialis működészavarhoz és számos egyéb patogenetikai folyamathoz vezetnek, amelyek mind az atherogenesis irányába hatnak.

A kóros véráramlás hatásai

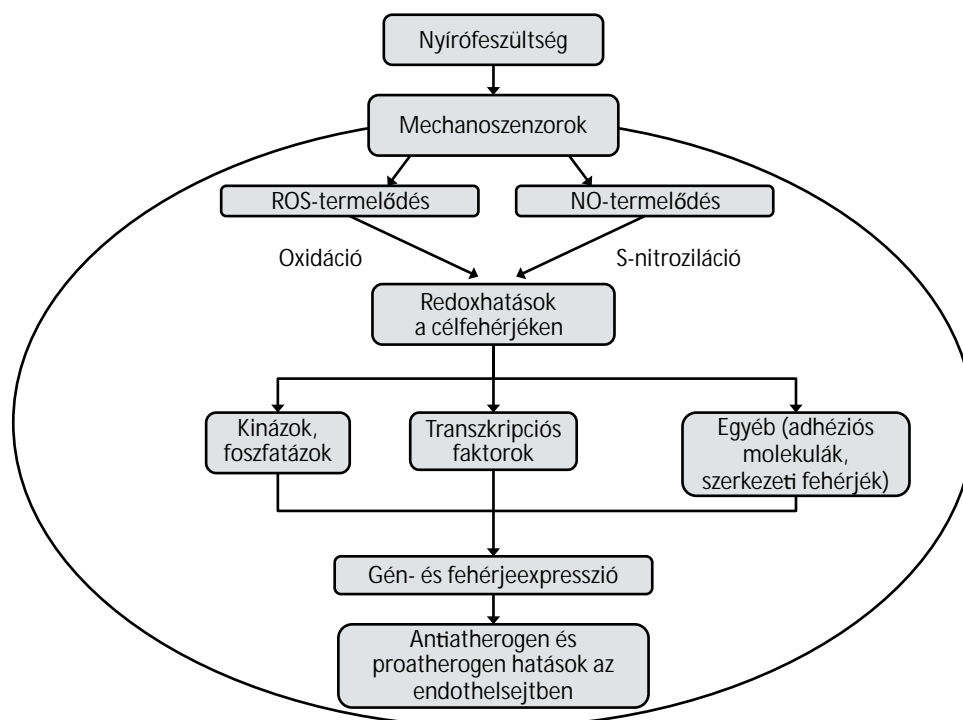
A véráram által az érfalra kifejtett tangenciális súrlódási erőt nyírófeszültségnek nevezzük. A nyírófeszültséget az endothelsejtek mechanoszenzorokkal érzékelik, amelyek lehetnek G proteinhez kötött receptorok, ionszatornák, növekedésifaktor-receptorok, kaveolák, integrinek, citoskeletohálózat stb. Ezek olyan összetett jelátviteli kaskádokat indítanak, aminek az eredménye a reaktív oxigén- és nitrogénszármazékok termelődése. Az oxidációs és nitrozilációs reakciók különböző célfehérjéken hatva gén- és fehérjeexpressziós változásokhoz vezetnek, amelyek anti-, illetve proatherogen hatásokat válthatnak ki az endothelsejtben (1. ábra) [5].

Az érrendszerben a hemodinamikai körülmények igen összetettek a változatos geometriai szerkezetnek köszönhetően. Az artéria egyes szakaszán az áramlás jellemzően lamináris, 10–70 dyne/cm² átlagos nyírófeszültséggel. A kanyargós, elágazó érszakaszokon azonban a véráramlás zavart szenved, örvények alakulnak ki, ami alacsony és oszcilláló nyírófeszültséghez vezet. In vivo megfigyelések szerint az atheroscleroticus laesiók elsősorban ezeken a szakaszokon alakulnak ki [5].

A tartós lamináris áramlásnál jellemző állandó nyírófeszültség (5 dyne/cm²) átmeneti NOX-aktivitás-fokozódáshoz vezet. Ugyanakkor antiinflammatorikus és antioxidáns transzkripció faktorok is aktiválódnak az endothelben, amelyek számos, az antioxidáns védelemben szerepet játszó enzim vagy fehérje génjét aktiválják [5, 10, 11]. Tartós lamináris áramlás esetén az eNOS aktivitása is fokozódik. A NO és reaktív nitrogéngyökök hatására tartósan csökken a mitokondriális I, II/III és IV légzési komplexek aktivitása, gátlódik a mitokondriális elektrontranszport az endothelsejtekben. Tehát a folyamatos lamináris áramlás antioxidáns hatású [5].

A pulztilis (egyirányú, egy szív ciklus alatt 15–70 dyne/cm² között változó) és a magas (30 dyne/cm²) nyírófeszültség downregulál néhány NOX-alegységet, csökkenti a szuperoxidtermelődést, upregulálja az eNOS-expressziót és fokozza a NO-szintézist. Bár a szabad gyökök szintje mérsékelten emelkedik a szabályos áramlásnak kitett endothelsejtekben, a magas, még nem kóros nyírófeszültség esetén az antioxidáns folyamatok dominálnak. Az oxigéngyökök ekkor messenger molekulaként viselkednek az erek hemodinamikai változásokhoz való alkalmazkodásában, tehát fontos szerepet játszanak az érrendszer élettanában. Az egyirányú, lamináris felületi nyírófeszültség tehát antiatherogen és antiinflammatorikus gének aktivációjához, alacsonyabb szabadgyök-termelődéshez és jobb NO-biohasznosuláshoz vezet, ami antioxidatív állapotot eredményez [5].

Az artériás elágazódásoknál és kanyarulatoknál a lamináris áramlás meglassul, turbulenssé válhat, akár irányt is



1. ábra | A nyírófeszültség hatása az endothelsejtben. Az ellipszis jelképezi az endothelsejtet

változtathat, az endothelre ható nyírófeszültség csökken (időbeni átlaga $<10-12$ dyne/cm²). Ennek hatására különböző proatherogen folyamatok kerülnek előtérbe. Csökken az eNOS expressziója és a NO biológiai hozzáférhetősége, az értágító hatású prosztaciklin alulregulálódik, a vazokonstriktív endothelin-1 fölfelé szabályozódik. Az alacsony nyírófeszültség hatására az endothelsejtben olyan folyamatok mennek végbe, amelyek az LDL-receptort upregulálják és fokozzák az endothelium permeabilitását az LDL számára. Megváltozik az endothelsejtek alakja, a sejtek közötti kapcsolatok fellazulnak, fokozódik az LDL subendothelialis infiltrációja [12]. A visszafelé irányuló áramlás által okozott negatív nyírófeszültség upregulálja a Nox4-alegységet, tartósan megemeli a NOX és a XO aktivitását, fokozza a mitokondriális szuperoxidtermelést, és csökkenti a NO-koncentrációt. Az oszcilláló áramlás során a szuperoxid és a NO közti egyensúly eltolódása peroxinitrit keletkezéséhez vezet. A reaktív oxigéngyökök mérsékelt emelkedése mediálja az atherogen monocyta kemotaktikus protein-1 (MCP-1) és ICAM-1 expresszióját [5].

Az alacsony nyírófeszültség az NF κ B aktivációján keresztül fokozza a sejtadhéziós molekulákat és gyulladáshoz vezető citokineket kódoló gének expresszióját. Ennek hatására monocyták vándorolnak az intimába, macrophagokká differenciálódnak, amelyek azután fenntartják a gyulladást és az oxidatív stresszt [12].

Zavart áramlási jelek mellett tehát fokozódik a proatherogen gének transzkripciója, magasabb a szabad gyökök szintje, és rosszabb a NO biohasznosulása, tehát oxidatív állapot jön létre. Összességében atheroscleroticus elváltozások alakulnak ki, amihez azonban még egyéb tipikus kockázati tényezőkre is szükség van [5, 12].

Az LDL-oxidáció következményei

A korai atherosclerosis első lépéseként az LDL-részecskék a sérült endothelen, illetve az endothel lektinszerű ox-LDL receptorán (LOX-1) bejutnak az érfalba. A telített zsírsavak fokozzák a LOX-1 expresszióját azáltal, hogy selejtes (misfolded) peptidok felhalmozódásával járó, úgynevezett endoplazmásreticulum-stresszt okoznak. A telítetlen zsírsavak ezzel szemben megelőzik a LOX-1 expresszióját a telített zsírsavakkal kezelt macrophagokban, és gátolják a LOX-1-upregulációt [13].

Az endothelen átjutott LDL a B100 apolipoproteinien keresztül kötődik az extracelluláris mátrix (ECM) proteoglikánjaihoz, majd a vascularis sejtek által enyhén oxidálódik [3, 6]. A subintimalis ECM-ben csapdába esett LDL-részecskék stimulálják a vascularis sejtek ICAM-1, vascularis sejtadhéziós molekula-1 (VCAM-1), MCP-1, granulocyta- és macrophagkolónia-stimuláló faktorok termelését. Ennek köszönhetően napokon vagy heteken belül monocyták tapadnak ki az endothelium felületére, majd átvándorolnak az endothelen az intimába, ahol proliferálnak, macrophagokká differenciálódnak.

Ezek tovább oxidálják az LDL-t az MPO és a reaktív oxigén-szabadgyökök által. Az ox-LDL a macrophag scavenger receptoraihoz kötődve bejut a sejtbe. Mivel a scavenger receptorok nem downregulálódnak az intracelluláris koleszterinszint növekedésére, a koleszterin felhalmozódik, és úgynevezett habos sejtek képződnek. Emellett habos sejtek keletkezhetnek natív LDL internalizálása, aggregált LDL vagy LDL-immunkomplexek felvétele révén is [3, 9].

Idővel a habos sejtek elpusztulnak, és lipiddús tartalmuk az elváltozás nekrotizáló magjába kerül. Az ox-LDL fokozza a vérlemezke-eredetű növekedési faktor (PDGF) és fibroblast növekedési faktor (FGF) expresszióját az endothelsejtekből és macrophagokból. Ezek hatására a simaizomsejtek a tunica mediából az intimába vándorolnak és itt proliferálnak. A habos sejtek, thrombocyták és simaizomsejtek alkotják a zsíros csíkot.

Az ox-LDL serkenti a simaizomsejtek kollagéntermelését is, így fibrosus plakkok keletkeznek. Ezek eleinte az adventitiaréteg felé terjednek, de egy kritikus ponton túl kifelé kezdenek növekedni, és a lumenbe türemkednek. A laesio fokozatosan növekszik a vérből kitapadó mononukleáris sejteknek köszönhetően. Ezt sejtproliferáció, ECM termelése és extracelluláris lipidek lerakódása követi. A habos sejtek, az extracelluláris lipidek és sejttermelék együtt meszes plakkot alkotnak [9].

Az ox-LDL hozzájárul a plakkdestabilizációhoz és a thromboticus szövődményekhez is. Serkenti a mátrixmetalloproteináz-1 és -9 szekrécióját, így elősegíti a simaizomsejtek apoptózist és a fibrosus sapka gyengülését. A foszfolipáz-A2 aktiválásán keresztül elősegíti az arachidonsav kiáramlását és a prosztaciklin, prosztaglandinok szintézisét. Ezek a folyamatok fokozzák a thrombocyta-aggregációt és -adhéziót. Emellett az ox-LDL csökkenti a szöveti plazminogénaktivátor és növeli a plazminogénaktivátor inhibitor-1 aktivitását, ami az endothelium fibrinolitikus hatásának csökkenéséhez vezet. Összességében ezek a folyamatok megmagyarázzák az előrehaladott plakkok thromboticus szövődményeit [3, 13].

Antioxidáns hatású gyógyszerek

A klinikum szempontjából fontos kérdés, hogy az atherosclerosis patogenezisében szerepet játszó oxidatív stressz csökkentésével megelőzhető-e a betegség kialakulása. Több klinikai vizsgálat leírja, hogy az antioxidánsok hatékonyak a cardiovascularis események megelőzésében coronariabetegeknél, de ezt randomizált klinikai vizsgálatok nem tudták bizonyítani. Valószínű, hogy e vizsgálatok során az antioxidánskezelést a nagyon alacsony rizikójú csoportba tartozó betegek kapták. A nagyon magas rizikócsoportba tartozóknál, mint a végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő, dializált betegeknél az E-vitamin- és az N-acetil-cisztein-kezelés csökkentette a cardiovascularis történések rizikóját [3].

Az N-acetil-cisztein, az L-cisztein prekurzora serkenti a NO aktivitását és a szabad gyökök semlegesítését. Az

N-acetil-cisztein pótlása javítja a coronariák endothel-függő dilatációját [14].

Az antioxidáns hatású ösztrogén szintén fokozza az endothelfüggő vasodilatációt. Ennek hátterében a fokozott NO-szintézis és -felszabadulás, valamint a coronaria-endothelin-1-szint csökkentése állhat. A szója-fehérjékben található fitoösztrogének csökkentik a koleszterinszintet és gátolják az LDL-oxidációt [15].

A C-vitamin a glutationnal való kölcsönhatás során szabályozza az intracelluláris redoxállapotot, képes a szabad gyökök semlegesítésére, és visszafordítja a dohányzás által okozott elváltozásokat. Hypercholesterinaemiás betegeknek a C-vitamin és a folsav javítja az endothelfunkciót és a plazmalipidek szintjét, valószínűleg az oxidatív stressz csökkentésén és a NO-lebomlás gátlásán keresztül [15].

Klinikai vizsgálatok szerint az E-vitamin (alfa-tokofeol) napi adagolása (900 mg négy hétig) megelőzi az LDL-akkumulációt a habos sejtekben, és napi 300 mg dózisban javítja az áramlásfüggő értágulást a perifériás artériákban. A vérlemezke bekebelezi az E-vitamint, ezáltal gátlódik a trombocitaaggregáció. Az E-vitamin csökkenti a monocyta felszínén az adhéziós molekulák expresszióját, így gátlódik a monocyta-endothel adhézió. Emellett az E-vitamin gátlóhatással van a simaizomsejt-proliferációra a proteinkináz C gátlásán keresztül [15].

A megfigyeléses vizsgálatok során tapasztalt kedvező eredmények ellenére randomizált klinikai vizsgálatok nem erősítették meg a C- és E-vitamin-pótlás jótékony hatását a koszorúér-betegség megelőzésében. Ennek ellenére az ismert cardiovascularis betegek és a nagyon magas rizikó csoportba tartozók esetén az antioxidánskezelés jótékony hatású [3].

Anyagi támogatás: A dolgozat megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a kézirat végleges változatát elolvasta és jóvá hagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Irodalom

- [1] Molnár, T. M., Barna, K.: Demographic characteristics in Hungary and the European Union, in particular considering the mortality of cancer. [Demográfiai jellemzők Magyarországon és az Európai Unióban, különös tekintettel a daganatos megbetegedések okozta halálzásra.] Statisztikai Szemle, 2011, 90(6), 544–558. [Hungarian]
- [2] McGill, H. C. Jr., McMahan, C. A., Zieske, A. W., et al.: Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. Circulation, 2000, 102(4), 374–379.
- [3] Maiolino, G., Rossitto, G., Caielli, P., et al.: The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts. Mediators Inflamm., 2013, 2013, 714653.
- [4] Zhao, X.: Pathogenesis of atherosclerosis. UpToDate. 2014. http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-atherosclerosis?source=search_result&search=pathogenesis+of+atherosclerosis&selectedTitle=1~150
- [5] Hsieh, H. J., Liu, C. A., Huang, B., et al.: Shear-induced endothelial mechanotransduction: the interplay between reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) and the pathophysiological implications. J. Biomed. Sci., 2014, 21, 3.
- [6] Violi, F., Pignatelli, P.: Clinical application of NOX activity and other oxidative biomarkers in cardiovascular disease? A critical review. Antioxid. Redox Signal., 2014 Feb 24. [Epub ahead of print]
- [7] Kiss, R. G., Béres, B. J.: The ambivalent effects of nitrogen monoxide: integrity and toxicity. [A nitrogén-monoxid ellentétes hatásai: integritás és toxicitás.] Lege Artis Medicinae, 2007, 17(6–7), 397–402. [Hungarian]
- [8] Kita, Y., Obata, J. E., Nakamura, T., et al.: Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. J. Am. Coll. Cardiol., 2009, 53(4), 323–330.
- [9] Bullon, P., Newman, H. N., Battino, M.: Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction? Periodontology 2000, 2014, 64(1), 139–153.
- [10] Fledderus, J. O., Boon, R. A., Volger, O. L., et al.: KLF2 primes the antioxidant transcription factor Nrf2 for activation in endothelial cells. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2008, 28(7), 1339–1346.
- [11] May, O. L.: Nrf2 antioxidant stress response: Managing its “dark side”. <https://www.caymanchem.com/app/template/Article.vm/article/2168;jsessionid=55BADB4183BD678D2955D650DA29B6F7>
- [12] Chatzizisis, Y. S., Coskun, A. U., Jonas, M., et al.: Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. J. Am. Coll. Cardiol., 2007, 49(25), 2379–2393.
- [13] Afonso, M. da S., Castilho, G., Lavrador, M. S., et al.: The impact of dietary fatty acids on macrophage cholesterol homeostasis. J. Nutr. Biochem., 2014, 25(2), 95–103.
- [14] Andrews, N. P., Prasad, A., Quyyumi, A. A.: N-acetylcysteine improves coronary and peripheral vascular function. J. Am. Coll. Cardiol., 2001, 37(1), 117–123.
- [15] Tangney, C. C., Rosenson, R. S.: Nutritional antioxidants in coronary heart disease. UpToDate. 2013. http://www.uptodate.com/contents/nutritional-antioxidants-in-coronary-heart-disease?source=search_result&search=nutritional+antioxidant&selectedTitle=2~150

(Stark Júlia dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: starkjulia2@gmail.com)