

К вопросу патогенеза болезней системы кровообращения

Е.Н. Воробьева, И.В. Осипова, Р.И. Воробьев, Ю.В. Трешутина

Алтайский государственный медицинский университет. Барнаул, Россия

Circulatory disease pathogenesis

E.N. Vorobyeva, I.V. Osipova, R.I. Vorobyev, Yu.V. Treshutina

Altay State Medical University. Barnaul, Russia

Обзор посвящен биологической роли активных форм кислорода (АФК), которые конститутивно генерируются в различных клетках здоровых организмов, от одноклеточных до высокоорганизованных, выполняя, благодаря высокой химической реактивности и весьма короткой продолжительности жизни, важную функцию сигнальных внутриклеточных трансдукторов и межклеточных медиаторов для реализации срочной и отсроченной адаптивной перестройки тканевого метаболизма, в т.ч. в системе кровообращения. При значительном накоплении в организме таких молекул их медиаторная функция трансформируется в повреждающую, обусловленную окислением и разрушением тканевых липидов, белков и нуклеиновых кислот с развитием патологических повреждений. Эта концепция согласуется с многочисленными клиническими сообщениями о том, что у больных эссенциальной гипертонией, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда тканевой и плазменный уровень АФК и продуктов окислительного повреждения клеточных биополимеров во много раз выше величин, наблюдаемых у здоровых людей даже в период экстремальных ситуаций; патогенетически значимыми в данном случае выступает локальная и/или системная гиперпродукция супероксидных и гидроксильных радикалов, гидропероксида, оксида азота, пероксинитрита и других АФК.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, факторы риска, свободнорадикальное окисление, дислипидотеинемии.

The review is devoted to biological role of reactive oxygen forms, generated in various cells of all healthy organisms, and performing, due to their high chemical reactivity and short lifetime, vital function of signal intracellular transduction and intercellular mediation, realizing immediate and delayed adaptation of tissue metabolism, circulatory system included. In excessive amount of these molecules, their moderating function transforms into damaging oxidation and destruction of tissue lipids, proteins and nucleic acids. This concept is supported by numerous clinical data on substantial increase in tissue and plasma levels of active oxygen forms and oxidative cellular biopolymer damage products among patients with essential arterial hypertension, atherosclerosis, coronary heart disease and myocardial infarction. The leading pathogenetic role is played by local and/or systemic hyperproduction of superoxide and hydroxide radicals, hydroperoxide, NO, peroxinitrite and other active oxygen forms.

Key words: Circulatory disease, risk factors, free-radical oxidation, dyslipoproteinemia.

Болезни системы кровообращения (БСК) являются главной причиной смертности в различных странах; в России ее показатели составляют в среднем 55% от общей смертности. При этом в 90% случаев смерть обусловлена ишемической болезнью сердца (ИБС) и мозговым инсультом [2]. Известно, что решающую роль в формировании ИБС играет атеросклероз, как с морфологической точки зрения, так и с функционально-биохимической [1].

В последние десятилетия после фундаментальных открытий в области патогенеза БСК появилась

возможность определять наличие у различных субъектов и даже в популяции уровня предрасположенности к БСК по факторам риска (ФР), а при наличии таковых — обострений болезни и появления осложнений [27]. С этих позиций особый интерес представляют последние перемены в представлениях о патогенезе одной из наиболее распространенных патологий сосудистой стенки — атеросклероза.

Главным, практически важным итогом последних открытий в области патогенеза БСК явилась разработка концепции о ФР, которые в настоящее

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: 8 (3852) 63-12-09; (3852) 26-07-02

e-mail: elenavorobyova@yandex.ru

время разделяют на поведенческие — диета, гиподинамия, курение, психосоциальное напряжение и биологические — возраст, пол, артериальное давление, липидный и проокислительно-антиокислительный гомеостаз; причем среди ФР выделяют, хотя и не бесспорно, немодифицируемые и модифицируемые [32].

После многочисленных, экспериментальных и клинических наблюдений стало общепринятым, что основным предрасполагающим звеном в развитии атеросклероза служит генетически детерминированные и приобретенные нарушения липидного обмена в виде дисбаланса плазменной и тканевой концентрации проатерогенных и антиатерогенных липидов: свободный и эстерифицированный холестерин (ХС), триглицериды, фосфолипиды, сфинголипиды, транспортирующихся в составе липопroteинов (ЛП) разной плотности [10,25]. С учетом современных представлений в патогенезе атеросклероза существенную роль играют окисленные модифицированные ЛП, формирующиеся под действием активных форм кислорода (АФК) [9,10,13].

Относительно стройная картина понимания роли АФК в физиологии и патофизиологии кровообращения появилась после открытия, что главным местом генерации и секреции этих сигнальных молекул в сосудах являются клетки эндотелия, пограничное расположение которых обуславливает их «аффлекторную» функцию и ключевую роль в осуществлении регуляции сосудистого тонуса и реологии крови [14]. АФК необходимы для осуществления физиологических процессов: фагоцитарной активности, циклооксигеназной и липоксигеназной реакций, метаболизма эйкозаноидов [9]. На люминальной мембране эндотелиальных клеток расположены специфические механорецепторы сдвига, реагирующие на изменение скорости кровотока, и хеморецепторы для ацетилхолина, брадикинина, ангиотензина, цитокинов и др. [15,21]. В ответ на соответствующий раздражитель в эндотелиальных клетках активируются ферменты, катализирующие образование оксида азота (NO) — эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), и супероксида — никотинамидадениндинуклеотид восстановленная форма/никотинамидадениндинуклеотид фосфат восстановленная форма-оксидаза (НАДН/НАДФН-оксидаза), циклооксигеназа, липоксигеназа, цитохром P450-оксидаза [8,12,20,37]. Выделяясь через базальную и люминальную мембраны, АФК прямо взаимодействуют с эффекторными клетками интимы и меди сосудов, а также клетками крови, чем определяется их регулирующее влияние на тонус гладких мышц и структуру сосудистой стенки, а также на процессы адгезии и агрегации, а через них — на локальную и системную гемодинамику [7]. Такое, в частности, происходит при умеренной физической нагрузке (ФН), когда в сосудах с преобладанием α -адренэргической иннервации в большей степени

активируется продукция супероксида, а в сосудах с холинэргической иннервацией — NO, что в итоге приводит к физиологически целесообразному перераспределению кровотока [23].

В случае гиперпродукции эндотелием АФК, возникающей, в частности у людей с нарушенной активностью ферментативных систем их генерации или нейтрализации, наблюдается очевидная предрасположенность к системному и локальному вазоспазму, а также к тромбозам, инфаркту миокарда (ИМ) и МИ [21]. Согласно современным представлениям, образующиеся под влиянием указанных стресс-факторов, супероксидный анион и гидропероксид способны выступать в качестве прямых активаторов целого ряда факторов: NF- κ B (nuclear transcription factor kappa B), ядерный MAPK (mitogen-activated protein kinase) и др., стимулируя на уровне промоторов соответствующих участков генома синтез антиокислительных энзимов [19,21]. С другой стороны, перекисная модификация ангиотензин-превращающего фермента повышает его активность [19].

Локальной гиперпродукции клетками эндотелия крупных и средних артерий супероксида придается ключевая роль и в патогенезе атеросклероза и ИБС [14,18,34]. NO не только управляет гемодинамикой, но также регулирует агрегацию тромбоцитов, их пристеночную адгезию и пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК), т.к. подавляет активность NF- κ B, ответственного за экспрессию провоспалительных адгезивных молекул и хемоаттрактантов [5,24]. Базальный уровень NO предупреждает избыточный рост и миграцию ГМК [5,15,24].

Известно, что главным антагонистом NO является нейтрализующий его супероксидный радикал, также продуцируемый эндотелием, в связи с чем избыточное образование супероксида может приводить к вазоконстрикции [5,18]. Избыточная продукция супероксида, его накопление в тканях сосудов и преобладание над антиоксидантами создают состояние окислительного стресса (ОС), запускающего или усиливающего многие реакции атерогенеза. Супероксид прямо или через продукт своего взаимодействия с NO — пероксинитрит (ONOO⁻) способен инициировать процессы свободнорадикального окисления и повреждения биополимеров стенки сосудов, в частности липидов [3,7]. Если прямая роль радикала супероксида в окислении ЛП низкой плотности (ЛНП) не рассматривается очевидной, то бесспорен эффект пероксинитрита способствовать избыточному образованию окисленных ЛНП, а также возможности превращения в пероксинитроокислоту (HONOO), образующую радикал гидроксила (OH[•]) и NO₂.

Кроме воздействия ряда агентов на рецепторы эндотелия, изменению кровотока и рО₂ способствует выделение вазоактивных веществ, играющих важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [8] (таблица 1).

Адгезивные молекулы: сосудисто-клеточная адгезивная молекула (VCAM-1-), хемокины – моноцит-хемоаттрактантный белок (MCP-1) и цитокины – фактор некроза опухоли (TNF), привлекают моноциты к эндотелиальным клеткам и способствуют их проникновению в субэндотелиальное пространство [22].

В инициации атеросклеротического процесса и, особенно, в его ремитирующем течении ключевая роль принадлежит образованию в плазме и сосудистой интиме окисленных модифицированных ЛП вследствие индуцированной гиперпродукции АФК [10,11,25]. В отличие от нативных, окисленные ЛП, среди которых выделяют пять взаимосвязанных форм [25] (рисунок 1), содержат различное количество гидроперекисей жирных кислот и белков, а также продуктов их распада: малонилдиальдегид, гексаналь, гидроксинonenаль, лизолецитин, карбонильный радикал и др., способных инициировать самоподдерживающиеся циклы окислительной трансформации биополимеров сосудистой стенки с конечным распадом и/или образованием неестественных сшивок последних [9,34].

Согласно современной схеме патогенеза атеросклероза [14,25,26] (рисунок 2) уже минимально окисленные ЛП могут повышать экспрессию в эндотелиоцитах хемоаттрактантов типа MCP-1 [25], колониестимулирующих факторов типа моноцит, макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), а также адгезивных молекул типа лейкоцитарная адгезивная молекула (X-LAM), E-селектина, VCAM-1 и ICAM-1, а в макрофагах экспрессию скэ-

венджер-рецепторов типа SR-BI (scavenger receptor class-B, type I) и CD36 (cluster of differentiation 36) [16,22,31]. Благодаря рецепторам, макрофаги связывают и интернализируют окисленные ЛП, что ведет к накоплению в них эстерифицированного ХС и трансформации макрофагов в пенные клетки [26,33].

Именно модифицированные ЛП вызывают дифференцировку моноцитов в макрофаги, которые продуцируют цитокины: TNF- α и интерлейкин-1 (IL-1), активирующие эндотелиальные клетки. Эндотелиоциты экспрессируют молекулы адгезии моноцитов, приводящие к проникновению в субэндотелиальное пространство при участии MCP-1 [22].

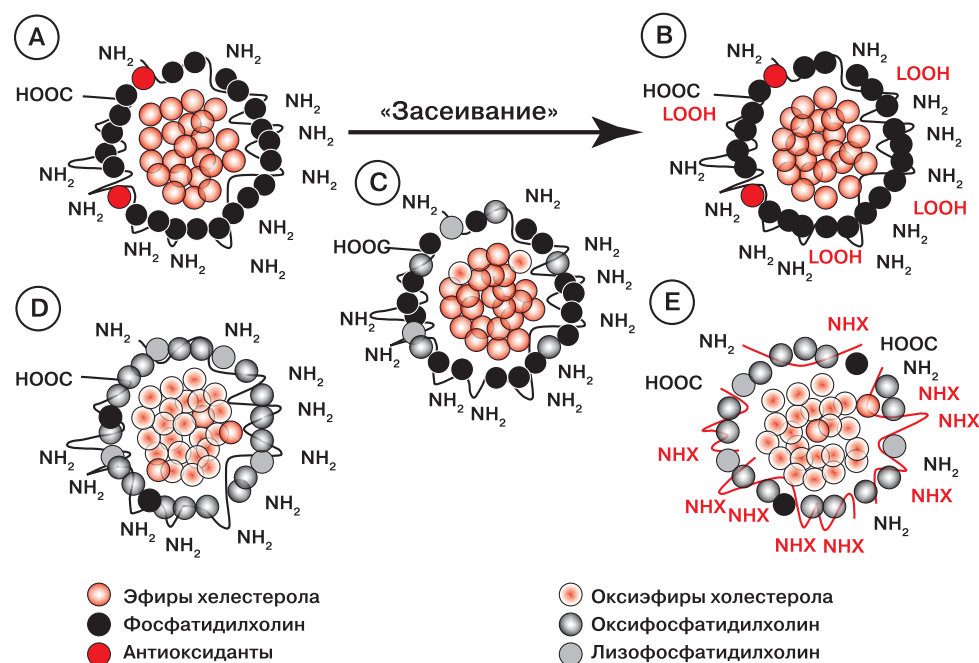
Макрофаги и пенные клетки секретируют факторы роста, которые приводят к клеточной пролиферации и продукции матрикса, а также металлопротеиназы, вызывающие деградацию матрикса [26]. Этому сопутствуют миграция ГМК и пролиферация фибробластов, синтезирующих повышенное количество коллагена матрикса [26]. По-видимому, этим объясняется перманентное прогрессирование атеросклеротического процесса.

Очевидно, что первичной мишенью перекисно-модифицированных ЛП является сосудистый эндотелий, дисфункция которого приводит к цепной реакции в субэндотелиальной интиме с адгезией и инфильтрацией моноцитов, а затем и гранулоцитов, а также к адгезии и активации тромбоцитов, агрегация которых вызывает образование микротромбов и высвобождение медиаторов тромбоцитарных гранул. Следует отметить, что патогенетически наибо-

Таблица 1

Продуцируемые эндотелием вещества [8]

Вазодилататоры				
NO (EDRF - Endothelium-Derived Relax-ing Factor)		Фактор гиперполяризации		Простациклин
Вазоконстрикторы				
Эндотелин		Ангиотензин II		Тромбоксан А ₂
Молекулы клеточной адгезии				
VCAM-1 сосудисто-клеточная адгезивная молекула		ICAM -1 внутриклеточная адгезивная молекула		E-селектин
Хемокины				
MCP-1		Интерлейкин-8		
Коагулянты/фибринолитики				
Фактор фон Виллебранда		Тканевой активатор плазминогена		Ингибитор активатора плазминогена
Факторы роста				
Эндотелиальный фактор роста	Тромбоцитарный фактор роста	Гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста	Трансформирующий фактор роста	M-CSF-моноцит, макрофагальный колониестимулирующий фактор



Примечание: А — нативные ЛНП без перекисей липидов, богаты антиоксидантами; В — «засеянные» ЛНП содержат вышедшие из тканей гидроперекиси, нейтрализуемые своими антиоксидантами; С — минимально окисленные ЛНП образуются при окислении собственных ФЛ оболочки при дефиците антиоксидантов; D — сильно окисленные ЛНП, то же плюс наличие перекисных липидов в сердцевине при большом дефиците антиоксидантов; E — перекисно-модифицированные ЛНП, то же плюс наличие окисленных апо, продуктов их распада и сшивок при отсутствии антиоксидантов.

Рис. 1 Формы окисленных ЛНП [20].

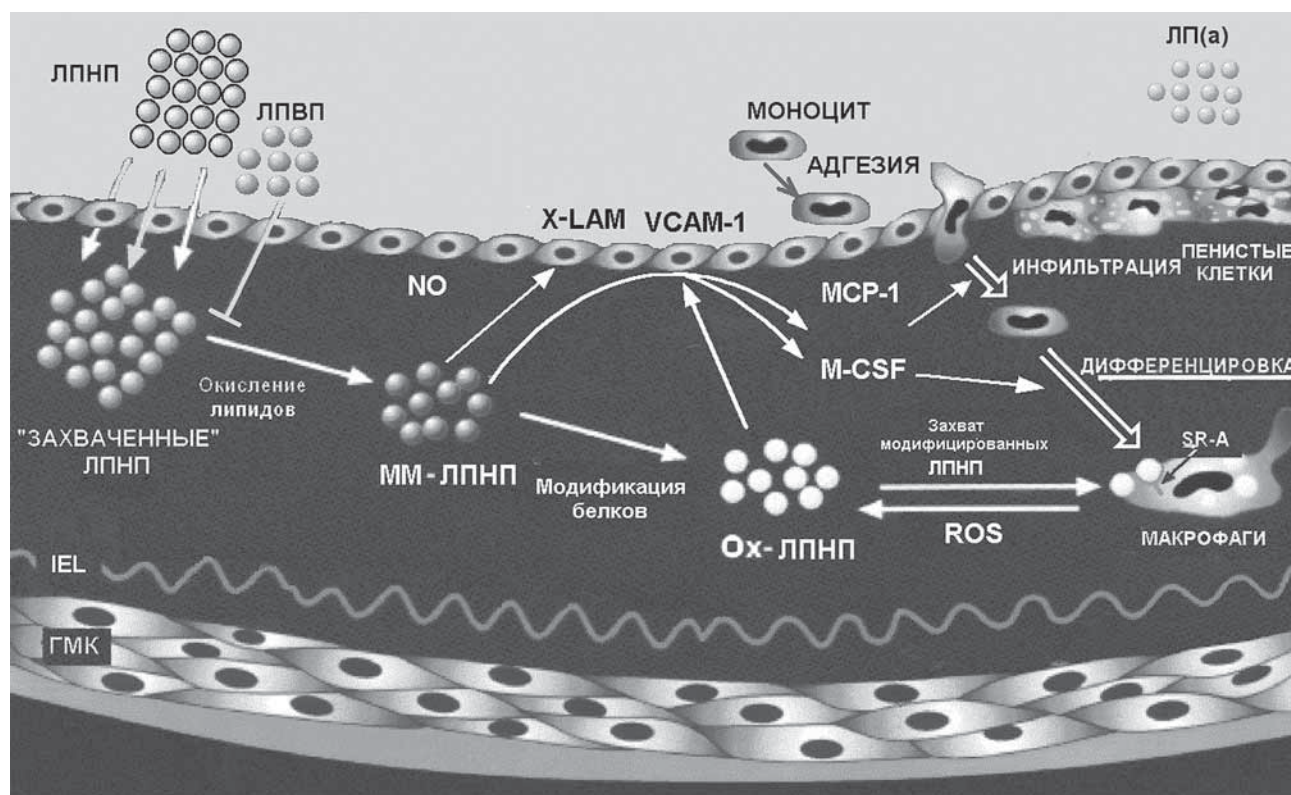
более значимыми индукторами инициации и персистенции атерогенеза выступают такие стресс-ФР, как артериальная гипертензия (АГ) и повышение ламинарного кровотока, активирующие через рецепторы сдвига НАДФН-оксидазу эндотелия, табачный дым, некоторые эндотелиотропные микроорганизмы — хламидии, цитомегаловирус, герпес, *Helicobacter pylori*, психическая и физическая травмы [4].

С учетом вышесказанного, патогенетически важной особенностью атеросклероза является его мультифакторная природа, при которой полигенные наследственные дефекты метаболизма обуславливают предрасположенность организма к развитию частной патологии, а внешние факторы выступают в качестве разрешающих триггеров. В настоящее время установлено, что воздействие внешних факторов вызывает в организме состояние ОС, характеризующегося повышенным уровнем в тканях АФК. Однако ОС возникает не только под действием внешних прооксидантов, но и в результате активации эндогенных механизмов генерации АФК и ослабления антиоксидантной защиты.

Обнаружено, что частота гиперхолестеринемии (ГХС), гипертриглицеридемии (ГТГ), избыточной массы тела (МТ), АГ с возрастом увеличивается у мужчин и женщин [30]. Возрастное повышение кардиоваскулярного риска, которое многие считают немодифицируемым, согласно последним данным связано с генетически запрограммированным на-

растанием дисфункции эндотелия, как проявления биологически целесообразного глобального снижения в организме лиганд-реактивности клеточных мишеней — рецепторов и нейтрализующих энзимов, прежде всего антиоксидантных ферментов, чем регулируется процесс апоптозного старения [4,6,23,25]. Современный уровень понимания механизма воздействия возрастного ФР теоретически позволяет считать его относительно немодифицируемым и осуществлять целенаправленную коррекцию скорости его развития, что пока остается неизученным аспектом медицинской науки.

Патогенетически близким к возрастному является половой фактор. Известно, что у женщин репродуктивного возраста распространенность ИБС, АГ, ГХС много ниже, чем у мужчин [32]. Этот феномен объясняется тем, что эстрогены выступают универсальными модуляторами факторов транскрипции серии адаптивных генов, кодирующих ключевые антиатерогенные звенья патогенеза атеросклероза — eNOS, супероксиддисмутазу (СОД), параоксоназу, аполипопротеин А (апо А) [3,23]. Путем увеличения продукции апо А эстрогены повышают концентрацию ЛП высокой плотности (ЛВП), являющихся антиатерогенными. Эстрадиол угнетает адгезию моноцитов к клеткам эндотелия вследствие снижения экспрессии VCAM-1, а также ингибирует субэндотелиальную миграцию моноцитов, уменьшая экспрессию MCP-1. Эстрогены активируют фермент —



Примечание: IEL — внутренняя эластическая ламина; ROS — активные формы кислорода; мм-ЛПНП — минимально модифицированные ЛПНП; Ох-ЛПНП — окисленные ЛПНП; ЕС — клетки эндотелия.

Рис. 2 Схема патогенеза атеросклероза [14,25,26].

эндотелиальную NOS, с последующим повышением продукции эндотелиоцитами NO, а также снижают концентрацию ЛП(а), который является фактором, позволяющим объединить нарушения метаболизма ЛП и гемостаза [23] (рисунок 2). Отсюда логичны попытки с помощью заместительной эстрогенотерапии снизить нарастающее распространение БСК у женщин при наступлении менопаузы, однако они не всегда успешны ввиду недостаточной ясности в вопросах дозировок имеющихся препаратов, которые к тому же не обладают прямым воздействием [23].

Курение — независимый предиктор смертности от БСК, что показано в Seven Countries Study [28], исследованиях, проведенных в странах Западной и Восточной Европы [32], и широко распространенным поведенческим, несомненно модифицируемым, ФР. Относительно курения следует отметить, что сигаретный дым отличается очень высоким содержанием свободнорадикальных веществ и ненасыщенных альдегидов (кротональ, акролеин и др.), способных угнетать синтез эндотелием конститутивных вазорелаксантных медиаторов NO и экспрессию экстрацеллюлярной СОД, чем объясняется склонность курильщиков к региональному и системному вазоспазму [13]. Реактивные компоненты табачного дыма вызывают окислительную модификацию ЛПНП [36], при этом одновременно угнетают активность параоксоназы, защищающей

ЛПНП от окисления [29]. В результате у курильщиков, активных и пассивных, создается состояние хронического ОС, при котором повреждаются мембранные липиды, цитозольные белки и ядерные нуклеиновые кислоты [9].

Относительно роли характера питания в патогенезе БСК можно констатировать, что по эпидемиологическим наблюдениям в приморских регионах (Средиземноморье, Север европейских государств, Тихоокеанское побережье) распространенность этих заболеваний много ниже, чем в континентальных. В ряде работ этот эффект связывают с большим потреблением жителями этих областей растительных продуктов, активным началом которых служат флавоноиды [13], тогда как в других — с наличием в пищевом рационе морских рыб с большим содержанием эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [17]. Как ни парадоксально, но потенциально действенные агенты растений (флавоноиды, витамины С и Е) и рыб (ПНЖК) способны выступать в качестве прооксидантов и антиоксидантов, хотя для патогенеза сосудистых нарушений этот вопрос является ключевым [25].

Другим, весьма значимым поведенческим, очевидно модифицируемым, ФР БСК является низкая физическая активность (НФА). Между тем, до настоящего времени понимание механизма влияния уровня ФА на предрасположенность к БСК не рас-

пространяется дальше суждений о влиянии этого ФР на неспецифические адаптивные возможности организма. Как и в случае с диетическими факторами, для ФН литература располагает парадоксально противоположными сведениями относительно их влияния на проокислительно-антиокислительный гомеостаз, играющий ключевую роль в патогенезе БСК. В частности, показано, что ФН вызывают дозо-зависимую персистирующую активацию клеточных оксидант-генерирующих ферментов и выраженный ОС, и они же существенно повышают при хронических ФН активность внутриклеточных антиоксидантных энзимов, препятствующих развитию ОС [23,27].

Известно, что к БСК весьма склонны лица, регулярно испытывающие высокий психоэмоциональный стресс, который выступает как пусковой механизм кардиоваскулярных событий благодаря локальной и системной активации окислительных процессов [4].

Избыточная МТ является ФР БСК и, прежде всего, АГ и ИБС, а также связана с развитием сахарного диабета, подагры [32]. Известно, что избыточная МТ сопровождается состоянием ОС [35].

К числу наиболее значимых биологических ФР БСК относятся врожденные или приобретенные расстройства липидного обмена в виде дислипотеинемий (ДЛП). Генетическими факторами предрасположенности к ДЛП являются полиморфизм и мутации генов апопротеинов: апоЕ, апо А-1, апо В-100 [10], дефекты генов рецепторов к ЛНП [25], а также ферментов липопротеинлипазы, лецитинхолестеролацилтрансферазы, параоксоназы

PON1₁₉₂ и В₁₂-зависимой метионин-синтазы [10,29]. Учитывая важную роль окисленных ЛНП в атерогенезе, предпринимаются попытки нивелировать их образование и влияние профилактическими и лечебными воздействиями, которые направлены на уменьшение субстрата для окисления – снижение уровня ЛНП в плазме. Считается, что при ГЛП даже умеренный ОС вызывает неадекватную антиоксидантным возможностям гиперпродукцию разнообразных оксипиридов, повреждающих биополимеры клеток [7, 9, 13, 25].

Таким образом, согласно современным представлениям ключевым моментом в атерогенезе служит локальный и/или системный дисбаланс продукции и нейтрализации АФК, чаще всего из-за врожденной или приобретенной сниженной, субстратной индуцибельности антиоксидантных энзимов, что приводит к перекисному окислению ЛП в плазме крови и субэндотелиальной интимае, причем этому феномену особенно благоприятствует предрасполагающая ГЛП и/или ДЛП.

Перекисная гипотеза атеросклероза позволяет понять известные клиницистам факты отсутствия клинических проявлений атеросклероза у отдельных пациентов с явно выраженной ДЛП и ГЛП, а также отсутствие атерогенных нарушений липидного обмена у ряда лиц с клинически яркой манифестацией атеросклероза. Описанные достижения фундаментальных и клинических наук по патогенезу основных БСК открывают новые пути в разработке методов диагностики доклинических стадий этих заболеваний по клинко-лабораторным маркерам.

Литература

1. Чазов Е.И. Проблемы лечения больных ишемической болезнью сердца. Тер архив 2000; 9: 5-9.
2. Щепин О.П., Овчаров В.К., Какорина Е.П. Основные тенденции формирования здоровья населения Российской Федерации в 1998 г. Пробл соц гиг здравоох ист мед 1999; 6: 3-11.
3. Beckman JS, Carson M, Smith CD, Koppenol WH. SLS, SOD and peroxyxynitrite. Nature 1993; 364: 584-7.
4. Blumenthal JA, O'Connor C, Hinderliter A, et al. Psycho-social factors and coronary disease. A national multicenter clinical trial (ENRICH) with a North Carolina focus. N C Med J 1997; 58: 440-4.
5. Bredt DS. Endogenous nitric oxide synthesis: biological functions and pathophysiology. Free Rad Res 1999; 31: 577-81.
6. Capaldo B, Guardasole V, Pardo F, et al. Abnormal Vascular Reactivity in Growth Hormone Deficiency. Circulation 2001; 103: 520-4.
7. Cooke JP, Dzau VJ. Nitric oxide synthase: Role in the Genesis of Vascular Disease. Ann Rev Med 1997; 48: 489-509.
8. Daugherty MO, Rich GF, Johns RA. Vascular endothelium. Cur Opin Anaesthesiol 1995; 8: 88-94.
9. Finkel T. Oxygen radicals and signaling. Cur Opin Cell Biol 1998; 10: 248-53.
10. Gianturco SH, Bradley WA. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins. Cur Opin Lipidol 1994; 5: 313-5.
11. Givertz MM, Colucci WS. New targets for heart-failure therapy: endothelin, in-inflammatory cytokines, and oxidative stress. Lancet 1998; 352(1): 34-8.
12. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured smooth muscle cells. Circulation Res 1994; 74: 1141-8.
13. Halliwell B. Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans. Free Radic Res 1996; 25: 57-74.
14. Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. Clin Cardiol 1997; 20(Suppl. II): 11-7.
15. Howarth P. H Pathogenic mechanisms: a rational basis for treatment. BMJ 1998; 316: 758-61.
16. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases (ARIC). Circulation 1997; 96: 4219-25.
17. Kasim-Karakas SE. Impact of n-3 fatty acids on lipoprotein metabolism. Cur Opin Lipidol 1995; 6: 167-71.
18. Laursen JB, Rajagopalan S, Galis Z, et al. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension. Circulation 1997; 95: 588-93.
19. Lavreni A, Salobir BG, Keber I, et al. Physical Training Improves

- Flow-Mediated Dilation in Patients With the Polymetabolic Syndrome. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 551-9.
20. Li H, Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J Pathol* 2000; 190: 244-54, 319-26.
21. Luscher TF, Noll G, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Hypertens* 1996; 14(5): 383-93.
22. Nathan CF. Secretory products of macrophages. *J Clin Invest* 1987; 79: 319-26.
23. Nathan CF, Ortenblad N, Madsen K, Djurhuus MS. Antioxidant status and lipid peroxidation after short-term maximal exercise in trained and untrained humans. *Am J Physiol* 1997; 272(4): 1258-63.
24. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-Derived Plasma Protein, Adiponectin, Suppresses Lipid Accumulation and Class A Scavenger Receptor Expression in Human Monocyte-Derived Macrophages. *Circulation* 2001; 103: 1057-63.
25. Parthasarathy S, Santanam N. Potential Role of Oxidized Lipids and Lipoproteins in Antioxidant Defense. *Free Rad Res* 2000; 33: 197-215.
26. Ross R. The Pathogenesis of Atherosclerosis: An Update. *Atherosclerosis Beyond Cholesterol*. Hanover 1992; 17 p.
27. Sanchez-Quesada JLR, Homs-Serradesanferm J, Serrat-Serrat JR, et al. Increase of LDL susceptibility to oxidation occurring after intense, long duration aerobic exercise. *Atherosclerosis* 1995; 118: 297-305.
28. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
29. Sen-Banerjee S, Siles X, Campos H. Tobacco Smoking Modifies Association Between Gln-Arg192 Polymorphism of Human Paraoxonase Gene and Risk of Myocardial Infarction. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2120-8.
30. Shephard G, Cobbe SM, Ford J, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group (WOSCOPS). *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
31. Spiecker M, Peng HB, Liao JK. Inhibition of endothelial vascular cell adhesion molecule-1 expression by nitric oxide involves the induction and nuclear translocation of NfκB. *J Biol Chem* 1997; 272: 30969-74.
32. Stamler J. Established major coronary risk factors. In *Coronary heart disease epidemiology*. Eds. Marmot M., Elliott P. Oxford University Press 1996; 35-62.
33. Stangl H, Hyatt M, Hobbs H. Transport of Lipids from High and Low Density Lipoproteins via Scavenger Receptor-BI. *J Biol Chem* 1999; 274(Issue 46): 32692-8.
34. Steinberg D. Low Density Lipoprotein Oxidation and Its Pathobiological Significance. *J Biol Chem* 1997; 272(34): 20963-6.
35. Vincent HK, Powers SK, Stewart DJ, et al. Obesity is associated with increased myocardial oxidative stress. Dept. of Exercise Sport Sci., Center Exercise Sci., Univ. of Florida, Gainesville, USA. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 67-74.
36. Yokode M, Ueyama K, Arai NH, et al. Modification of high- and low-density lipoproteins by cigarette smoke oxidants. *Ann N-Y Acad Sci* 1996; 786: 245-51.
37. Zafari AM, Ushio-Fukai M, Akers M et al. Role of NADH/NADPH oxidase-derived H₂O₂ in angiotensin II-induced vascular hypertrophy. *Hypertension* 1998; 32(30): 488-95.

Поступила 28/02-2006