



**УНИВЕРЗИТЕТ „СВ.КИРИЛ И МЕТОДИЈ“
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ, СКОПЈЕ
РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА**

**КОРОНАРНА АРТЕРИСКА БОЛЕСТ
И БИОЛОШКИ МАРКЕРИ НА ОКСИДАТИВЕН СТРЕС**

- докторска дисертација -

**Ментор
Проф. д-р Елисавета Стикова**

**Кандидат
Гордана Камчева**

Скопје, 2016 година

**На моите родители,
*Никола и Милка***
Кои ме научија храбро да чекорам во животот,
да ги надминам сите препреки,
подржувајќи ме во сите одлуки
со цел да стигнам до врвот на мојата кариера.
Им благодарам!

СОДРЖИНА:

1.Извадок _____	5
2.Abstract _____	7
3.Вовед _____	9
3.1. Современ концепт на атеросклероза _____	9
3.2. Ендотелна дисфункција _____	11
3.3. Морфологија на атеросклеротичната плака во артерискиот ѕид _____	13
3.4. Коронарната артериска болест (КАБ) _____	14
3.5. Ризик-фактори за КАБ _____	14
3.6. Оксидативен стрес _____	23
3.7. Извори на РКФ _____	25
3.8. Специфични биолошки цели на оксидативно оштетување _____	29
3.8.1. Липиди _____	29
3.8.2. Протеини _____	30
3.8.3. ДНК _____	30
3.9. Атеросклерозата како оксидативен процес _____	30
3.10. Антиоксидантна заштита _____	32
3.11. Хумани антиоксидантни ензими _____	32
3.11.1. Ензимски антиоксиданти _____	33
3.12. Биомаркер – критериуми за добар биомаркер _____	36
4. Мотив на истражувањето _____	37
5. Цели на истражувањето _____	38
6. Материјал и методи _____	39
6.1. Дизајн на студијата и пациенти _____	39
6.2. Протокол за работа _____	41
6.3. Лабораториски методи и анализи _____	42
6.3.1. Реагенси _____	42
6.3.2. Собирање на примероци за анализа _____	42
6.3.3. Одредување на степенот на липидна пероксидација преку одредување на концентрациите на MDA и HP _____	42
6.3.3.1. Одредување на концентрација на малондиалдехид (MDA) _____	42
6.3.3.2. Одредување на концентрација на вкупни хидропероксиди (HP) _____	44
6.3.4. Одредување на активноста на антиоксидантните ензими (SOD, CAT и GPX) _____	44
6.3.4.1. Одредување на активноста на еритроцитната супероксид дизмутаза (SOD) _____	44

6.3.4.2. Одредување на активност на еритроцитна каталаза (CAT)	45
6.3.4.3. Одредување на активноста на еритроцитната глутатион пероксидаза (GPX)	46
6.4. Статистичка анализа	47
7. Резултати	48
7.1. Базални карактеристики на испитуваната популација	48
7.2. Ризик-фактори и ризик стратификација	49
7.3. Определување на степен на липидна пероксидација	51
7.3.1. Степен на еритроцитна липидна пероксидација, изразена преку концентрација на малондиалдехид (MDA)	51
7.3.2. Степен на еритроцитна липидна пероксидација, изразена преку концентрација на вкупни хидропероксиди (HP)	56
7.4. Определување на активност на антиоксидантни ензими	60
7.4.1. Активност на еритроцитната супероксид димутаза (SOD)	60
7.4.2. Активност на еритроцитна каталаза (CAT)	64
7.4.3. Активност на еритроцитната глутатион пероксидаза (GPX)	70
7.5. Биолошки маркери на оксидативен стрес и пушење	74
7.5.1. Според пушачки статус	74
7.5.2. Активни пушачи според број на испушени цигари	80
7.5.3. Пасивни пушачи според времетраењето од прекинот на активното пушење	86
7.6. Биолошки маркери на оксидативен стрес и шеќерна болест	93
7.6.1. Пациенти со шеќерна болест во зависност од применетата терапија	98
7.7. Биолошки маркери на оксидативен стрес и артериска хипертензија	104
7.8. Биолошки маркери на оксидативен стрес и дислипидемија	109
8. Дискусија	115
8.1. Оксидативен стрес и коронарна артериска болест (КАБ)	115
8.2. Оксидативен стрес и ризик-фактори за КАБ	121
8.2.1. Пушење	121
8.2.2. Шеќерна болест	127
8.2.3. Дислипидемија	128
8.2.4. Артериска хипертензија	131
8.3. Ограничувања на студијата	134
9. Заклучоци	135
10. Листа на кратенки	144
11. Референци	146

1. ИЗВАДОК

Вовед

Коронарната артериска болест (КАБ) е главна причина за морбидитет и морталитет во целиот свет. Во современиот концепт за патогенеза на атеросклероза ендотелијалната повреда здружена со зголемена продукција на слободни радикали кои се создаваат во процесот на оксидативниот стрес имаат сè позначајна улога. Оваа студија ќе се обиде да даде придонес кон утврдување на влијанието на оксидативниот стрес врз развојот на КАБ и поврзаноста на ризик-факторите за КАБ со промени во оксидативниот стрес. Бројни сознанија од литературата укажуваат дека оксидативниот стрес е зголемен при КАБ, а ефикасен третман за тоа сè уште не е пронајден.

Цели на истражувањето

Испитувањето имаше за цел да ги утврди: 1. Поврзаноста на биолошките маркерите на оксидативниот стрес кај различни групи на КАБ; 2. Влијанието на ризик-факторите (пушење, шеќерна болест, артериска хипертензија, хиперлипидемија) за КАБ и нивната поврзаност со промените на оксидативниот стрес.

Материјал и методи

Испитувањето е клиничко-проспективна (пресечна) студија во којашто беа вклучени 300 пациенти со коронарна артериска болест (КАБ) и 30 здрави крводарители како контролна група. Врз основа на неинвазивни методи (електрокардиограм, ехокардиографија) и лабораториски анализи (маркери на некроза: миоглобин, тропонин, креатинин киназа – СК-МВ) пациентите беа поделени во две групи, со соодветни подгрупи. Кај сите пациенти беа испитани и ризик-факторите за КАБ. Кај сите пациенти беа одредувани следните биомаркери на оксидативен стрес: еритроцитна концентрација на продукти на липидна пероксидација реактивни со тиобарбитурна киселина (Thiobarbituric acid reactive substances, TBARS), изразени како концентрација на малондиалдехид (MDA) и вкупните хидропероксиди (HP) во плазма, како и еритроцитна активност на примарните антиоксидантни ензими: супероксид дизмутаза (SOD), каталаза (CAT) и глутатион пероксидаза (GPX).

Резултати

Пациентите беа на просечна возраст од $62,97 \pm 11,18$ години и доминираа оние од машки пол (194 мажи односно 64,67% и 106 жени односно 35,33%). Од нив, 187 (62,3%) пациенти беа со дијагноза за акутна коронарна артериска болест и 113 (37,7%) пациенти со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето. Во однос на ризик-факторите за атерогенеза, артериската хипертензија (62,33%)

беше најчесто застапена кај пациентите, а потоа хиперлипидемијата (42,67%), па потоа пушењето цигари (34,0%) и шеќерната болест (28,33).

Кај пациентите со КАБ, пред сè кај пациентите со акутна коронарна артериска болест докажавме зголемен степен на оксидативна оштета, преку зголемени вредности на концентрацијата на малондиалдехид и вкупните хидропероксиди со истовремено намалена антиоксидантна заштита, преку намалена активност на супероксид дигмутаза, каталаза и глутатион пероксидаза. Кај активните пушачи со КАБ споредено со групата на пациенти непушачи со КАБ и контролната група на здрави крводарители беше, исто така, докажан зголемен оксидативен стрес. Бројот на испушените цигари значајно влијае во промена на биомаркерите во полза на оксидативна штета. Исто така, и кај пациентите КАБ и шеќерна болест, како и кај пациентите со артериска хипертензија имаше многу поголема концентрација на оксиданти, а намалана активност на антиоксидантни ензими.

Заклучок

Како и голем број студии, и оваа студија потврди дека оксидативниот стрес, со нарушена рамнотежа меѓу оксидантни и антиоксидантен статус, е присутен кај пациенти со КАБ, пред сè во акутната фаза на болеста. Потребни се дополнителни и потесни иследувања на подгрупите кај КАБ со цел да се утврди ефикасен третман за задржување на рамнотежата помеѓу концентрацијата на оксиданти и активноста на антиоксидантите ензими.

Клучни зборови: *маркери на оксидативен стрес, оксидативна оштета, антиоксидативна заштита, коронарна артериска болест.*

1. ABSTRACT

Background

The coronary artery disease (CAD) is a main reason for morbidity and mortality in the whole world. In the contemporary concept for pathogenesis of the arteriosclerosis, the endothelial injury with an increased production of free radicals that are created in the process of the oxidative stress have more significant role. This study will try to contribute to determining the impact of oxidative stress on the development of CAD, and the connection between risk factors for CAD with changes in oxidative stress. Numerous findings from the literature suggest that oxidative stress is increased in CAD and effective treatment has still not been found.

Aim

The study was designed to determine: 1. The relationship of the biological markers of oxidative stress in different groups of CAD; 2. The impact of risk factors (smoking, diabetes, arterial hypertension, hyperlipidemia) of CAD and their relation to changes in oxidative stress.

Material and methods

The study is a clinical prospective (sectional) study that included 300 patients with coronary artery disease (CAD) and 30 healthy blood donors as a control group. Based on non-invasive methods (electrocardiogram, echocardiography) and laboratory analysis (necrosis markers: myoglobin, troponin, creatine kinase - CK-MB) patients were divided into two groups, with appropriate subgroups. All patients were examined and risk factors for CAD. All patients were assessed for the following biomarkers of oxidative stress: erythrocyte concentration of products of lipid peroxidation reactive with thiobarbiturate acid (Thiobarbituric acid reactive substances, TBARS), expressed as the concentration of malondialdehyde (MDA), and total hydroperoxides in plasma and red cell activity primary antioxidant enzymes: superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPX).

Results

Patients had an average age of $62,97 \pm 11,18$ years and those dominated by male (194 or 64.67% men and 106 women, or 35.33%). Of these, 187 (62.3%) patients were diagnosed with acute coronary artery disease, and 113 (37.7%) patients with chronic (ischemia), coronary heart disease. In terms of risk factors for atherogenesis, the arterial hypertension (62.33%) was the most prevalent in patients and then hyperlipidaemia (42.67%), then smoking cigarettes (34.0%) and diabetes (28.33) . In patients with CAD, mainly in patients with acute coronary artery disease have shown an increased level of oxidative damage by elevated concentrations of total hydroperoxides and malondialdehyde and simultaneously reduced antioxidant protection through reduced activity of superoxide dismutase, catalase and glutathione

peroxidase. In active smokers with CAD compared to the group of non-smoking patients with CAD and a control group of healthy blood donors was also demonstrated increased oxidative stress. The number of cigarettes smoked significantly affect change in favor of biomarkers of oxidative damage. Also, patients with CAD and diabetes, and in patients with CAD and arterial hypertension had a higher concentration of oxidant, and decreased activity of antioxidant enzymes.

Conclusion

As a number of studies, this study confirmed that oxidative stress by an imbalance between oxidant and antioxidant status is present in patients with CAD, especially in the acute phase of the disease. Require additional and immediate investigations subgroup with CAD in order to determine an effective treatment for keeping the balance between oxidants concentration and activity of antioxidant enzymes.

Keywords: *markers of oxidative stress; antioxidant status; coronary artery disease.*

3. ВОВЕД

3.1. Современ концепт на атеросклероза

Атеросклерозата е прогресивна болест која генерално се карактеризира со акумулација на липиди, фиброзни елементи и воспалителни клетки и молекули, најчесто во големите и средно еластични мускулни артерии, кои можат да доведат до исхемија на срцето, мозокот и/или екстремитетите што на крај ќе резултира со инфаркт (1, 2).

Во текот на изминатите 150 години се правеле многубројни напори да се објаснат сложените настани кои се поврзани со развојот на атеросклерозата. Постојат три различни хипотези кои овој процес го објаснуваат на свој начин. Овие хипотези на атерогенезата не се заеднички туку повеќе ги нагласуваат различните концепти како неопходни и претходни настани кои го поддржуваат развојот на артериосклеротичните повреди. Станува збор за следните хипотези:

- 1) реакција на повреда,
- 2) реакција на задржување и
- 3) оксидативна модификација (3).

Долги години во основата на процесот на атеросклероза постоеше сознание дека циркулирачките липопротеини депонираат холестерол, пред сè, во големите и средно големите еластични мускулни артерии. Овој процес на депонирање на холестерол овозможува пролиферација и на други клетки во артерискиот ѕид, кои постепено го намалуваат луменот на крвниот сад и го попречуваат протокот на крвта. Целиот процес може да трае со години, сè до оној момент кога ќе се наруши протокот на крвта низ луменот на зафатениот крвен сад и ќе предизвика клиничка манифестација на болеста, градна болка (ангина пекторис), а во краен случај може да дојде и до создавање на тромб со комплетен застој на протокот на крв, кој ќе резултира со појава на миокарден инфаркт.

Во последните неколку години се добија докази дека процесот на атеросклероза не претставува едноставно пасивно стеснување на крвниот сад, туку дека станува збор за активен воспалителен процес во кој учествуваат голем број клетки. Како активен процес може да доведе до ненадеен прекин на протокот на крв низ крвниот сад, па дури и ако постојат мали лезии т.н. „ранливи“ плаки кои не се толку многу големи за да можат значајно да го компромитираат протокот низ луменот на крвниот сад.

Така, современиот концепт за патогенеза на процесот на атеросклероза започнува со ендотелна повреда или дисфункција која се карактеризира со зголемена ендотелна пермеабилност и таложење на циркулирачкиот липопротеин со ниска густина (LDL) од вонклеточниот матрикс во интимата на крвниот сад (4). LDL се акумулира на местото на ендотелната лезија, при што настанува процес на негова оксидација како резултат на нивната интеракција со реактивните кислородни слободни радикали (ROS) со што започнува една акутна воспалителна реакција во артерискиот ѕид. Ендотелната повреда најверојатно е предизвикана од оксидираниот LDL (ox-LDL), како и од страна на физички или хемиски фактори и/или инфекција. Ендотелната лезија предизвикува зголемување на бројот на проинфламаторни молекули (интерлеукин-1, тумор некротизирачки

фактор- α , молекули на адхезија (интерцелуларн адхезион молекул-1, P-селектин), хемотактични фактори и фактори на раст (5). Овие доведуваат до адхезија, активирање и прикачување на моноцитите и Т-лимфоцитите на ендотелните клетки. Ендотелните клетки, леукоцитите и мазните мускулни клетки лачат фактори на раст и хемоатрактанти кои влијаат на миграцијата на моноцитите и леукоцити во субендотелниот простор. Ендотелните клетки во нормални услови не реагираат на адхезионите интеракции со моноцитите, но при активирање на процесот на атеросклероза, моноцитите сè повеќе се адхерираат на ѕидот на крвните садови, влегуваат во интимата и ги акумулираат LDL честичките. Моноцитите ги ингестираат липопротеините и преминуваат во макрофаги, макрофагите произведуваат ROS, кои ги оксидираат LDL молекулите, кои пак преземени од страна на макрофагите формираат „пенести клетки“. Пенестите клетки комбинирани со леукоцити стануваат масни клетки. Во нормални услови постои контролен механизам кај клетките кој се манифестира со заситување на LDL-рецепторите, кога има доволно количество на LDL-холестерол за извршување на нивната функција. Но, во патолошки услови, LDL-рецепторите не се однесуваат нормално, односно го губат чувството на заситување и го поттикнуваат сè поголемото преземање на оксидиран LDL од страна на макрофагите. Во процесот на формирање на пенестите клетки се вклучени повеќе комплексни механизми, како што се разни нарушувања во метаболизмот на липопротеините, задржувањето на липопротеините во субендотелниот простор, нивна модификација и низа на биохемиски процеси кои одразуваат процес на едно хронично воспаление. Пенестите клетки лачат повеќе фактори на раст кои индуцираат непречена миграција на мускулните клетки во интимата и нивна пролиферација и доведуваат до формирање на фиброзна плоча. Централниот дел на фиброзните плочи е богат со липиди, а надворешно се препокриени со колаген кој е синтетизиран од страна на мазните мускулни клетки и е одговорен за стабилноста односно инактивноста на плаката (4).

Атеросклеротичните плочи подлегнуваат на ремоделирање. Постојат два типа на ремоделирање, при т.н. „негативно моделирање“ како што се зголемува плаката, таа сè повеќе се издигнува во васкуларниот лумен и како резултат на тоа се намалува дијаметарот на крвниот сад и тогаш може да се детектира и да се докаже ангиографски. Кај „позитивното моделирање“ најпрво доаѓа до задебелување на васкуларниот ѕид и потоа поради комплексна вазодилатација се зголемува луменот на крвниот сад, но ангиографски не може да се детектира лезија. Според еден автор, DeFranco (6) ова позитивно моделирање настанува кога има процентуално стеснување на луменот од 40%, а понатаму со прогресија на болеста, доаѓа и до намалување на луменот на крвниот сад.

Атеросклерозата како прогресивен процес напредува и со тек на време доаѓа и до апоптоза, односно програмирана клеточна смрт на клетките во јадрото на плаките (7). Постојат повеќе причини за нивна смрт, но во таа фаза најчесто за тоа се одговорни токсичните липидни супстанции кои се акумулираат во тек на процесот. Исто така, во тоа учествуваат и одредени инфективни агенси, како и големиот број на цитокини кои влијаат врз клетките и ја забрзуваат нивната смрт. Во оваа фаза плаката останува интактна заради тоа што постои фиброзната капа. Кога воспалителниот процес ќе ја зафати и фиброзната капа, тогаш гама-

интерферонот (INF- γ) ќе биде секретирани од страна на Т-лимфоцитите. Тој ќе ја инхибира синтезата на колаген, ќе дејствува на инфилтрираните макрофаги кои се способни да ослободат металлопротеинази чијашто главна улога е да ги деградираат колагенот и еластинот. Во исто време доаѓа до намалена синтеза, а зголемена деградација, со што на крај ќе дојде до истенчување и кинење на капата (8). Исто така, прокоагулантните супстанции кои се ослободуваат во тек на оваа фаза од воспалителниот процес од страна на макрофагите и цитокините ќе формираат тромб, со што болеста и клинички ќе се манифестира. Како што процесот напредува може да дојде до калцификација на плочата што ќе доведе до стабилизација на плаката. Фиброзните плочи, кај плаките кои не се калцифицирани, може да руптурираат и да формираат тромби кои во крајна линија може да доведат до оклузија на крвните садови, на пример во случај на акутен коронарен синдром може да доведе до акутен миокарден инфаркт.

3.2. Ендотелна дисфункција

Голем број автори (9,10) во последните неколку години сметаат дека функцијата и интегритетот на васкуларниот ендотел е значаен и игра важна улога во процесот на атеросклерозата. Васкуларниот ендотел е биоактивен внатрешен слој на крвните садови, кој игра клучна улога во регулирањето на васкуларна функција преку дејството на паракрини фактори кои го одржуваат васкуларниот тонус, ја инхибираат тромбоцитната и воспалителната клеточна адхезија, ја промовираат фибринолизата и ја ограничуваат васкуларната пролиферација. Ендотелната дисфункција учествува во патофизиолошки болести каде што хомеостатските функции на ендотелијалните клетки се склони кон вазоспазам, тромбоза, интимален раст, воспаление и прекин на плаката што ќе доведе до тивна исхемија, атеротромбоза и инфаркт. (11) Оштетената ендотелијална функција е поврзана со атеротромботични фактори на ризик и атеротромботична болест, што патофизиолошки се поврзани со акутни кардиоваскуларни синдроми кои обезбедуваат прогностички информации во однос на зголемување на кардиоваскуларните ризици за КАБ (12,13).

Ендотелната дисфункција (ЕД) е ран настан во развивањето на атеросклеротична болест, уште пред да се манифестираат клиничките манифестации и компликации. Податоците од страна на Fichtschereg и сор., покажале дека ЕД е силен индикатор за идни кардиоваскуларни настани кај пациенти со кардиоваскуларни ризик-фактори (14). ROS се вмешани како важни механизми кои придонесуваат за ЕД и може да функционираат како интрацелуларни гласници кои ги модулираат сигналните патишта. Зголемување на производството на ROS е главна причина за ЕД во развојот на експерименталната и клиничка атеросклероза, докажана во студијата на Cai H & Harrison DG и поткрепена со уште една студија на Landmesser и сор. (15, 16). Воспаление е уште еден заеднички основен механизам на ЕД и се чини дека постои причинско-последична врска помеѓу оксидативен стрес и воспалението (17).

Централна карактеристика на оштетената ендотелната функција во присуство на срцеви фактори на ризик и под патолошки состојби е оштетување на

ендотелот од страна на биоактивноста на азотниот оксид (NO). Азотниот оксид кој претставува моќен вазодилататор е произведен од страна на ендотелните клетки со конверзија на L-аргинин до L-цитрулин преку тесно регулирана дејност на (ендотелна) азотна оксид синтетаза. NO го регулира васкуларниот тонус преку дилататорната функција на васкуларните мазни мускулни клетки кои зависат од активирањето на растворливата гванозин циклаза и последователното зголемување на интрацелуларниот цикличен 3'5'- гванозин монофосфат. Дополнителни антиатерогени функции на NO се однесуваат на инхибиција на тромбоцитната активност, леукоцитната адхезија и пролиферацијата на васкуларните мазни мускули, како и антиинфламаторна дејност (18). Намалената синтеза на азотен оксид или инактивација се чини дека е заедничко функционално нарушување во присуство на срцеви ризик-фактори и атеротромбоза.

Механизмот на оштетена ендотелијална функција лежи во основата на различни состојби на болест, како што се хипертензија, дијабетес мелитус, хиперхолестеролемија и атеросклероза, како и на повеќето други фактори. Постојат растечки докази, како што докажал Keaneу и сор. во своето истражување, дека оксидативниот стрес (дефиниран како нерамнотежа меѓу ендогените оксиданти и антиоксиданти) придонесува кон механизмите на васкуларна дисфункција (19).

Ендотелната дисфункција и зголемениот васкуларен оксидативен стрес го предвидуваат ризикот од кардиоваскуларни настани кај пациенти со коронарна артериска болест. Овие податоци го поддржуваат концептот дека оксидативниот стрес може да придонесе не само врз ендотелната дисфункција, но исто така и врз активноста на коронарната артериска болест (20).

И покрај богатството на ин витро и ин vivo податоци, кардиоваскуларна предности во примената на антиоксиданти сè уште не е докажано, особено во однос на намалувањето на смртноста, но постојат доволно епидемиолошките студии кои укажуваат на поврзаноста помеѓу зголемениот внес на диететски антиоксиданси и намалувањето на ризикот од коронарни настани. Така, поставена е хипотеза дека нерамнотежата меѓу зголемениот оксидативен стрес и оштетената антиоксидантна одбрана не само што може да влијае врз ендотелијалната функција, исто така, може да придонесе и за прогресија на атеросклеротичната болест (21).

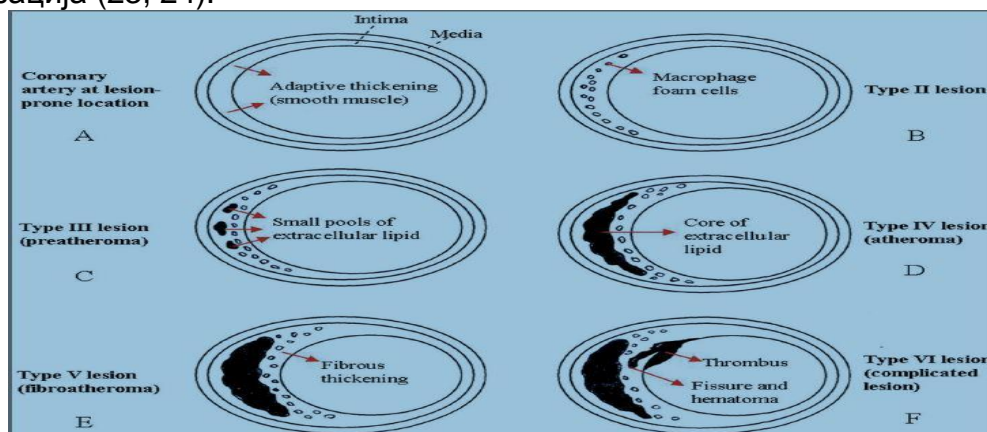
Примањето на антилипемична терапија, АКЕ-инхибитори, антиоксиданти, витамини Б6 и Б12, фолна киселина, естрогенски препарати, како и модификација на некои ризик-фактори како прекин на пушењето цигари, зголемена физичка активност, може да придонесе во возобновување на ендотелната функција. Сето ова ќе влијае и врз забавување на процесот на атеросклероза, што уште еднаш ја покажува врската помеѓу ендотелната дисфункција и атеросклерозата. Затоа, при превенција на КАБ е потребно идентификување на постоењето на ендотелна дисфункција кој бара соодветен третман кој, пред сè, се однесува на идентификација и промена на ризик-факторите за КАБ.

3.3. Морфологија на атеросклеротичната плака во артерискиот сид

Нормалниот артериски сид вообичаено се состои од три добро дефинирани концентрични слоеви кои го опкружуваат артерискиот лумен, од кои секој слој има карактеристичен состав на клетките и на екстрацелуларниот матрикс. Слојот веднаш во непосредна близина на луменот е наречен интима, средишниот слој се нарекува медиа, а најоддалечениот слој се состои од артериска адвентиција. Покрај останатите клетки и адвентицијата преку производство на реактивни кислородни видови (ROS) игра улога во ремоделирањето на артерискиот сид и активно учествува во процесот на оксидативниот стрес (22, 8).

Атеросклерозата хистолошки се манифестира со претходно објаснетите артериски лезии познати како плаки, кои опширно се карактеризираат во шест главни типови на лезии кои рефлектираат почеток, развој и зрела фаза на болеста (сл. 1).

При лезија на артерискиот сид адаптивните задебелувања на интимата на артеријата е меѓу првите хистолошки промени. Кога макрофагите ги акумулираат липидите се формираат лезии од тип I како нодуларни области на липидни задебелувања, кои се исто така познати како „масни дамки“, а овие претставуваат макрофаги исполнети со липиди (т.н. пенести клетки). Како што продолжува формирањето на пенестите клетки заедно со мазните мускулни клетки и со екстрацелуларни липидни депозити ги формираат тип II лезиите кои претставуваат рани лезии кои може да окупираат и една третина од површината на аортата во третата деценија од животот. Лезиите од тип III се карактеризираат со клетки на мазна мускулатура, опкружени со екстрацелуларно сврзно ткиво, фибрили и липидни депозити. Тип IV лезии се дефинирани со релативно тенка ткивна сепарација на липидното јадро од артерискиот лумен (т.н. атероми), а тип V лезии формираат влакнести задебелувања, лезија позната како „фиброзна капа“. Двата типа IV и V лезии можат да се најдат првично во коронарните артерии, абдоминалната аорта и во каротидните артерии во третата до четвртата деценија од животот. Зрели тип VI лезии се оклузивни тромби кои имаат архитектура која е покомплицирана и се карактеризираат со калцифицирани влакнести области со видлива улцерација. Овие типови на лезии често се поврзуваат со клиничките симптоми на болеста или во склоп на артериска емболизација (23, 24).



Слика 1. Прогресија на атеросклеротичниот процес на артерискиот сид

3.4. Коронарната артериска болест (КАБ)

Коронарната артериска болест (КАБ) е главна причина за морбидитет, инвалидитет и морталитет во целиот свет (25).

Кардиоваскуларните болести учествуваат со речиси 60% од вкупната смртност во Република Македонија со постојана тенденција на пораст (26).

За разлика од земјите во развој и неразвиените земји, развиените земји имаат евидентен тренд на намалување на овие заболувања и смртноста од нив, што се должи на континуираната и долготрајна употреба и имплементација на превентивните мерки, како што се одржување на нивото на крвниот притисок и холестеролот во граничните вредности, престанок на пушење тутун и тутунски производи, соодветна диета и зголемување на физичката активност.

Коронарна артериска болест следејќи ја современата класификација (27) во себе ги вклучува:

1. Акутен коронарен синдром

1а. Акутен миокарден инфаркт со СТ-сегмент елевација

1б. Акутен миокарден инфаркт без СТ-сегмент елевација

1в. Нестабилна ангина пекторис

2. Хронична коронарна (исхемична) болест на срцето

2а. Пациенти по прележан миокарден инфаркт

2б. Пациенти по миокардна реваскуларизација со перкутани коронарни интервенции и/или коронарна байпас хирургија и други реваскуларизациони процедури

2в. Пациенти со асимтоматска КАБ

3.5. Ризик-фактори за КАБ

Развојот на коронарната артериска болест (КАБ) е силно поврзана со животниот стил на живеење и асоцираните ризик-фактори. Постојат голем број научни докази дека модификациите на начинот на живот и редукцијата на ризик-факторите можат да го забават развојот на коронарната артериска болест, како и понатамашните компликации по појавата на клиничката манифестација на болеста.

Framingham студијата уште во 1948 година ги идентификуваше ризик-факторите кои се поврзани со процесот на атеросклерозата, правејќи поделба во зависност од нивната модификација, на модифицирачки и немодифицирачки ризик-фактори. (28, 29)

1. Ризик-фактори кои се јасно поврзани со зголемен ризик од појава на КАБ и за кои има докази дека нивниот третман ја намалува честотата на коронарните збиднувања:

1а) Пушење цигари;

1б) ЛДЛ-холестерол (LDL);

1в) Артериска хипертензија (HTA);

- 1г) Левокоморна хипертрофија (LVH);
- 1д) Тромбогени фактори.

2. Ризик-фактори кои се јасно поврзани со зголемен ризик од појава на КАБ и за кои има докази дека третманот најверојатно ја намалува честотата на коронарните збиднувања:

- 2а) Шеќерна болест (Diabetes mellitus, DM);
- 2б) non-ХДЛ холестерол (non-HDL);
- 2в) HDL-холестерол;
- 2г) Триглицериди (TG);
- 2д) Гојазност;
- 2ѓ) Метаболичен синдром;
- 2е) Физичка неактивност.

3. Ризик-фактори кои се јасно поврзани со зголемен ризик од појава на КАБ и за кои има докази дека третманот би можел да ја намали честотата на коронарните збиднувања:

- 3а) Психосоцијални фактори;
- 3б) Липопротеин;
- 3в) Хомоцистеин;
- 3г) Консумација на алкохол.

4. Ризик-фактори кои се јасно поврзани со зголемен ризик од појава на КАБ, но кои не можат да бидат модифицирани или модификацијата најверојатно нема да ја намали честотата на коронарните збиднувања:

- 4а) Возраст;
- 4б) Пол;
- 4в) Позитивна фамилијарна анамнеза за предвремена КАБ.

1а) Пушење цигари

Идејата дека пушењето цигари е тесно поврзано со појавата на КАБ датира од серија студии кои ја потврдиле нивната поврзаност, со што пушењето цигари претставува модифицирачки ризик-фактор (30). Порано се сметало дека ризикот за КАБ расте со бројот на испушените цигари во тек на едно деноноќие, но поновите студии јасно го докажале штетното влијание и на сосема мали количества на никотин, внесени дури и преку пасивен пат (31, 32).

Пушачите на цигари имаат два до три пати поголем ризик од појава на срцев удар отколку непушачите. Најмалку 80% од миокардните инфаркти кај мажи под 45-годишна возраст се смета дека е поради пушењето цигари (33).

Постојат голем број докажани клинички механизми кои кај пушачите доведуваат до побрз развој и прогресија на КАБ: ендотелна дисфункција,

зголемена периферна резистенција, вазоспазам, зголемена прокоагулабилност односно зголемување на фибриноген, тромбоцитна активност преку зголемена агрегабилност и адхерентност на тромбоцитите итн. Пушењето е причина за про-оксидантна-антиоксидантна нерамнотежа која доведува до оксидативен стрес, во придружба на зголемена липидна пероксидација и вазомоторни дисфункции кои на крај ќе доведат до КАБ (34). Во поново време постои значителна доверба дека прекинувањето на пушење цигари го намалува ризикот за КАБ, како и ризикот од појава на идни несакани збиднувања кај пациентите со веќе докажана КАБ, поткрепено со поголем број студии (35, 36).

16) Серумски вкупен холестерол и LDL – холестерол

Постојат голем број студии кои ја докажале поврзаноста на зголемената концентрација на серумски вкупен холестерол и LDL-холестеролот и нивната улога во процесот на атеросклероза (37).

Многу одамна (Kannel и сор. во Framingham студијата од 1971 година) е докажано дека зголеменото ниво на серумски холестерол претставува ризик-фактор и дека колку е поголемо нивото толку е поголем ризикот за појава на КАБ (38).

Според Braunwald, фамилијарна хиперхолестеролемија е автозомно доминантна болест што се манифестира на 1 од 500 лица од општата популација. Хетерозиготите за оваа болест манифестираат два до пет пати зголемување на LDL холестеролот во плазмата кое се должи на функционално оштетување на LDL рецепторите, што резултира со дефект во клиренсот на LDL молекулите. Хомозиготите, демонстрираат четири до шест пати покачување на LDL холестеролот во плазмата што претставува предуслов за предвремена атеросклероза. Кај хетерозиготите, 85% од лицата доживеале миокарден инфаркт до 60-годишна возраст, а кај хомозиготите за оваа болест доживеале миокарден инфаркт до 45-годишна возраст (39, 40).

Во една мета-анализа (41) во која биле вклучени повеќе од 90.000 учесници од 14 рандомизирани испитувања на статините докажале дека намалување на 1 mmol на литар (38,7 mg/dl) на нивото на LDL холестеролот доведува до конзистентно намалување на ризикот за мајорни коронарни настани за 23% за повеќе од 5 години.

LDL честичките во однос на големината и густината се поделени на два типа: тип А – тоа се големи честички и тип Б – тоа се мали и густички кои за разлика од тип А се значајно поатерогени. Зголемената атерогеност на тип А се должи на поголемата можност полесно да пенетрираат во артерискиот ѕид, зголемениот афинитет кон LDL рецепторите и ниската отпорност кон оксидативниот стрес. Предоминантно постоење на поголем број вакви честички има кај пациенти со наследно генетско нарушување поврзано за 19-тиот хромозом. Кај таквите пациенти под дејство на фактори од средината ќе доведе до побрз развој на КАБ (40, 42, 43).

Метаболизмот на LDL – холестеролот се одвива така што масните киселини внесени преку храната се пакуваат во тенкото црево во вид на хиломикрони и поминуваат во циркулацијата каде што под дејство на ензимот липопротеинска

липаза се разложуваат до глицерол и масни киселини кои се потребни за енергија на капиларните ендотелни клетки од масното ткиво, скелетната мускулатура и срцето. Дел од хиломикроните се задржуваат во црниот дроб, бидејќи навлезени во циркулацијата се преземаат од страна на хиломикронските рецептори. Во црниот дроб под дејство на apoB-100 доаѓа до нивно повторно препакување во вид на VLDL – честички кои по пат на егзоцитоза повторно се враќаат во циркулацијата. Повторно под дејство на липопротеинската липаза се разложуваат, но сега се формираат липопротеини со поголема густина, IDL – честички кои за рок од 2-6 часа делумно повторно се реапсорбираат во црниот дроб. Понатаму, под дејство на низа фактори, околу 70% од создадениот LDL – холестерол преку LDL – рецепторите се преземаат од страна на црниот дроб каде што се разградуваат под дејство на лизозомалните ензими, помал дел со помош на apoB-100 се врзува на LDL рецепторите на површината на клетките и по пат на ендоцитоза навлегуваат во внатрешноста на клетката. Сосема мал дел од количеството на LDL – холестеролот се чисти од циркулацијата преку патишта кои не се поврзани со LDL – рецепторите. Тој навлегува во вонклеточниот матрикс на интимата на крвниот сад, се врзува за протеогликаните во сидот и под дејство на слободни радикали, добиени како краен продукт од метаболичкиот процес, настанува нивна оксидација, што претставува одземање на еден електрон како од липидната така и од протеинската компонента. Во оксидацијата на LDL учествуваат повеќе клетки: еднотелни, мазни мускулни клетки и макрофаги. Оксидираните LDL-честички го потенцираат создавањето на слободни радикали од клетките, што на крај ќе резултира и со програмирана клеточна смрт. LDL – холестеролот во артерискиот сид претрпува и други модификации како што се: агрегација, хидролиза на фосфолипиди под дејство на фосфолипаза, како и низа на хемиски реакции, така што се создаваат значајни воспалителни способности да го започнат процесот на атерогенеза кое ќе резултира со предвремена КАБ.

Во студијата на Pasupathi и сор. (44) е потврдено дека промените во концентрацијата на плазма липидите вклучувајќи го холестеролот се компликации кои често се јавуваат кај пациенти со миокарден инфаркт и секако придонесуваат во развојот на кардиоваскуларната болест.

Холестеролот е издвоен како примарен фактор во развојот на атеросклероза. Доказите покажуваат дека оксидативно изменетите LDL честички придонесуваат во патогенезата на атеросклероза. Зголемениот оксидативен стрес и генерацијата на слободни кислородни радикали може да резултира со промена на LDL и да формира оксидирачки LDL молекули што доведува до прогресија на атеросклеротични лезии особено во услови на зголемен оксидативен стрес, со намалена антиоксидантна одбрана (45).

1в) Артериска хипертензија (HTA)

Артериската хипертензија (HTA), која е дефинирана како систолен крвен притисок $\geq 140\text{mmHg}$ и дијастолен крвен притисок $\geq 90\text{mmHg}$ кај луѓе кои не примаат антихипертензивна терапија, претставува ризик-фактор за појава и прогресија на КАБ (46).

Голем број на студии ја покажуваат причинско-последичната поврзаност на НТА со појавата и развојот на КАБ. НТА само по себе, како и во содејство со други ризик-фактори доведува до зголемен оксидативен стрес на ниво на ендотелот кое резултира со зголемување на создавањето на реактивни кислородни радикали кои пак заедно со низа други супстанции, молекули, клетки, доведуваат до функционални, а потоа и до структурни нарушувања на артерискиот ѕид. Функционалните нарушувања се однесуваат на: намалена биорасположливост на азотниот оксид (NO) на ниво на ендотелот, ендотелна дисфункција, промена на тонус на васкуларната мускулатура што се изразува преку намалена релаксација и/или зголемена констрикција, прокоагулатна состојба која се манифестира со зголемена тромбоцитна активност и зголемена активност на фибриноген што ќе резултира со појава на воспалителен процес. Функционалните нарушувања подоцна ќе доведат и до структурни нарушувања на крвниот сад: абнормален тонус, хипертрофија на мазна мускулатура, инфилтрација со воспалителни клетки, пораст на плаки, нивно ремоделирање, кинење, формирање на тромб кое ќе заврши со оклузија на крвниот сад. Функционалните како и структурните промени имаат една заедничка цел: промена на крвните садови кои водат до забрзување на процесот на атеросклероза и побрза појава на КАБ (40, 47).

1г) Левокоморна хипертрофија (LVH)

Левокоморната хипертрофија (LVH) се дефинира како зголемување на масата на левата комора како резултат на хронично волуменско или притисочно оптоварување на срцето. Претставува независен ризик-фактор за појава и прогресија на КАБ. Постојат студии каде што се објавени можните фактори кои ја покажуваат поврзаноста на LVH со зголемениот ризик од појава на несакани коронарни збиднувања, вклучувајќи и смрт на пациентит: ендотелна дисфункција, нарушена коронарна вазодилатација, зголемена кислородна миокардна побарувачка, субендокардна исхемија и хемодинамски нарушувања (40, 48).

1д) Тромбогени фактори

Тромбогените фактори, како што се: активиран фактор VII, плазминоген активатор инхибитор-1 (PAI-1), ткивен плазминоген активатор (t-PA), von Willebrand-ов фактор, D-димери, протеин C и антиромбин III претставуваат потенцијални ризик-фактори за појава на КАБ. (40, 49, 50) Повеќето студии, како што е студијата на Kohler и Grant, ја докажале поврзаноста меѓу зголемената тромбоцитна агрегабилност со појавата на КАБ и идни коронарни настани како кај здрави индивидуи, така и кај оние со документирана КАБ (40, 50).

2а) Шеќерна болест (Diabetes mellitus)

Шеќерната болест (ДМ) се дефинира како метаболно нарушување со хронична состојба на хипергликемија и се карактеризира со недоволно производство на инсулин (тип 1) или почесто, дефектна секреција на инсулин (тип

2), состојба позната како инсулинска резистенција. Кардиоваскуларни болести се најважните причини за смрт во дијабетична популација (51).

Кај ова комплексно метаболно нарушување доаѓа до зголемување на оксидативниот стрес со појава на ендотелна дисфункција, нарушување на васкуларната мазна мускулатура, зголемување на тромбоцитната функција и коагулација што на крај ќе резултира со вазоконстрикција, воспалителна функција и тромбоза и ќе доведе до појава на атеросклероза и предвремена КАБ (40, 52, 53).

Постојат голем број епидемиолошки студии и метаанализи кои јасно ја докажуваат поврзаноста на шеќерната болест и КАБ. Според PROCAM студијата (Prospective Cardiovascular Munster), шеќерната болест и ХТА сами по себе го зголемуваат ризикот за појава на КАБ за 2,5 пати, а присутно заедно за 8 пати, додека хиперлипидемијата сама за себе 16 пати, а заедно со шеќерната болест и артериската хипертензија го зголемува ризикот за 20 пати (54).

2б) Non-HDL холестерол

Разликата меѓу вкупниот и HDL холестеролот го претставува non-HDL холестеролот. Тој се состои од: липопротеини богати со триглицериди (VLDL и IDL), LDL холестерол и сите липопротеини кои го содржат аполипопротеинот В за кого се знае дека исто така значајно корелира со изразеноста на атеросклерозата и има значајна улога во појавата на идни коронарни настани (40, 55, 56).

Кога постојат нарушувања во липопротеинскиот метаболизам се зголемува бројот на липопротеинските комплекси особено аполипопротеинот В, кои стапуваат во реакција со ендотелните клетки, го зголемуваат трансендотелијалниот премин на липопротеините и циркулирачките моноцити во интимата на крвните садови и на тој начин се зголемува и бројот на макрофагите и се фаворизира процесот на атеросклерозата. Во исто време, учествуваат и во зголемената оксидација на липопротеините (40).

Голем број студии докажале дека non-HDL холестеролот е подобар прогностички фактор од вкупното ниво на триглицеридите, а и подобар прогностички фактор за смрт од LDL холестеролот (57) односно степенот на коронарна смртност е многу потесно поврзан со non-HDL отколку со LDL холестеролот (58).

2в) HDL холестерол

Главната улога на HDL холестеролот е во процесот на отстранување на холестеролот од екстрахепатичните ткива и пренос до црниот дроб каде што се лачи во жолчката како слободен холестерол или во форма на жолчни киселини.

HDL холестеролот има антиатерогени својства кои во современиот концепт на процесот на атеросклерозата се манифестираат како антиоксидативни односно антиинфламаторни својства, докажани од страна на повеќе студии (40, 59, 60). Тој има заштитна улога, бидејќи учествува во блокирањето на воспалителниот процес, намалувајќи го ефлуксот на холестеролот во макрофагите кои се сместени во интимата на крвните садови, со што придонесува во намалувањето на создавањето на пенестите клетки. Исто така, ја намалува и оксидацијата на

LDL холестеролот кој претставува неопходен процес за започнување на процесот на атеросклерозата. Во поново време, докажано е дека има улога и во синтезата на азотниот оксид кој учествува во стабилизацијата на ендотелната функција (61).

Според поголем број студии (62-64) ниското ниво на HDL холестеролот претставува независен ризик-фактор кој е поврзан со појавата и прогресијата на КАБ. HDL се смета за еден од најважните заштитни фактори против атеросклерозата. Заштитната функција на HDL се припишува на своето активно учество во обратниот транспорт на холестеролот. Бројна група на студии и клинички испитувања ја потврдиле поврзаноста помеѓу нискиот HDL и зголемениот ризик од коронарна срцева болест (65). Според студијата на Ambrose и сор., концентрацијата на LDL-холестеролот е во позитивна корелација додека HDL-холестеролот е во обратна корелација со развојот на коронарна срцева болест. Во својата студија докажале дека пушачите имаат значително повисок серумски холестерол, триглицериди и LDL нивоа, а HDL е понизок кај пушачите отколку кај непушачите. (66)

2г) Триглицериди (TG)

Триглицеридите (TG) се составени од три долги синџири на масни киселини кои се поврзани со еден молекул на глицерол. Сместени се во масното ткиво и како составен дел на липопротеините: хиломикрони, VLDL, IDL и нивни остатоци. Нивната атерогеност се состои во тоа што липопротеините богати со TG се со мала големина на честичките, со што е олеснето нивното инфилтрирање во интимата на артерискиот ѕид. Исто така, нивната атерогеност се потенцира и поради способноста за нивна конверзија во LDL честички (40, 67).

Досегашните студии потврдиле дека повисокото ниво на TG во крвта претставува независен фактор за појава на миокарден инфаркт и идни коронарни настани вклучувајќи ја и смртта. Во студијата на Oberman е докажано дека порастот на TG во крвта за 1 mmol/L го зголемува ризикот за појава на КАБ за 32% кај мажите, а 76% кај жените (67), со што јасно ја покажале причинско-последничната врска меѓу нивото на TG и појавата и прогресијата на КАБ.

2д) Гојазност

Гојазноста претставува мултифакторијална хронична болест која е дефинирана како вишок на телесна тежина, со абнормален вишок на телесни масти, поврзана со зголемен ризик за кардиоваскуларен морбидитет и морталитет. (40). Гојазноста учествува во процесот на оксидативниот стрес поради поврзаноста со зголемената ендотелна липидна пероксидација, оксидација на LDL холестеролот што пак од своја страна претставуваат предуслов за развој и прогресија на процесот на атеросклерозата (40, 68).

2ѓ) Метаболичен синдром

Метаболичниот синдром (Syndroma X) значајно го зголемува ризикот за кардиоваскуларни настани, а се карактеризира со абдоминална гојност,

дислипидемија со повисоки вредности на триглицериди, а ниски вредности на HDL холестерол, артериска хипертензија и инсулинска резистенција. Секоја од компонентите, сами по себе, се вклучен во процесот на атеросклерозата (40).

2е) Отсуство на физичка активност

Во голем број на епидемиолошки студии е објавено дека отсуството на физичка активност и седечкиот начин на живот, како независен фактор, за два пати го зголемуваат ризикот за појава на КАБ (40, 69).

3а) Психосоцијални фактори

Постојат голем број докази дека социоекономскиот статус, стресот, карактерот и емоционалната стабилност на луѓето при разни ситуации претставуваат ризик-фактори за развој и прогресија на КАБ. Еден акутен стрес врз човечкиот организам може да доведе до активација на автономниот нервен систем кој од своја страна ќе делува физиолошки (зголемена продукција на катехоламини, зголемена срцева работа, зголемен артериски крвен притисок, периферна и коронарна вазоконстрикција), патофизиолошки (зголемена кислородна потреба, намален коронарен проток на крв) и патолошки (исхемија на миокард, руптура на атеросклеротична плака, тромбоза, малигни аритмии) што на крај ќе дојде до зголемена појава на миокарден инфаркт или ненадејна срцева смрт кај пациенти со веќе докажана КАБ (40, 70).

3б) Липопротеин (а)

Липопротеинот (а) [Lp(a)] е генетски детерминиран липопротеин кој по состав е сличен на LDL честичките. Неговата специфичност доаѓа од таму што во рамките на оваа честичка липопротеинот (а) е ковалентно поврзан со Apo-B 100. Аполипопротеинот (а) е гликопротеин за кого е карактеристична структурна сличност со плазминогенот, протеин кој учествува во хомеостатските процеси. Тој има истовремено атерогени, антифибринолитични и протромботични дејства. Учествува во процесите на тромболиза, оксидационите процеси, во компетативната инхибија на фибрин-зависната активација на плазминоген во плазмин итн., што сите заземаат посебен дел од развојот на атеросклеротичниот процес (40, 71). Поради тоа, овој ризик-фактор е вметнат во класификацијата на т.н. нови ризик-фактори за појава и прогресија на предвремена КАБ (72).

Неколку студии, како што е студијата PROCAM, докажале дека ризикот од појава и прогресија на КАБ кај пациенти со високи концентрации на Lp(a) расте доколку се присутни и други ризик-фактори (73). Доколку истовремено се зголемени концентрацијата на LDL и концентрацијата на Lp(a) дотолку е поголем ризикот за развој на КАБ, бидејќи тие два фактори дејствуваат синергистички во процесот на атерогенеза, без оглед на полот на пациентот. Во студијата на Yusuf и сор. (74) било потенцирано откривањето на хиперлипипропротеинемиската кај пациентите со КАБ.

3в) Хомоцистеин

Хомоцистеинот претставува непротеинска аминокиселина која се добива за време на метаболизмот на аминокиселината-метионин, а учествува во ендотелната дисфункција и со тоа во процесот на атеросклероза што на крај ќе резултира со КАБ (75). Хиперхомоцистеинемија се дефинира како медицинска состојба, се карактеризира со ненормално високо ниво (над 15 микромоли/л) на хомоцистеин во крвта. Кога нивото е помеѓу 16-30 mol/L е класифицирана како умерена, 31-100 mol/L се смета за средна вредност над 100 mol/L се класифисира како тешка хиперхомоцистеинемија (76).

3г) Консумирање алкохол

Постојат голем број студии за протективното дејство на алкохолот врз појавата и прогресијата на КАБ кај пациенти кои внесувале умерени количини (1-3 пијалаци), во споредба со апстинентите. Во исто време, резултатите од други студии докажале дека ризикот се намалува без оглед на видот на алкохолниот пијалак сè додека се консумира во умерени дози (77, 78).

Студијата на Mukamal докажала дека умереното консумирање на алкохол влијае и врз зголемување на нивото на HDL-холестеролот во крвта, за кого знаеме дека има протективно дејство (79). Но, од друга страна, умерениот внес на алкохолни пијалаци го зголемува нивото на TG во крвта, доведува до зголемување на телесната тежина, како и до зголемено пушење, што докажува дека внесувањето на алкохол има поголема штета отколку корист, а воедно може да доведе до потенцирање и на други ризик-фактори, како што се артериската хипертензија, појава на малигни аритмии, мозочен удар, ненадејна срцева смрт и други болести (40, 80).

4а) б) в) Возраст, пол, позитивна семејна анамнеза за КАБ

Ризикот за појава на КАБ, кај мажи над 45 и жени над 55 години, прогресивно расте со возраста, а причината за тоа е најверојатно поради константната прогресија и кумулативна природа на атеросклеротичниот процес (40, 54, 81)

Според Framingham Study, појавата на ризик за КАБ на возраст од 70 години е три за мажи и еден за жени, што значи дека при секоја декада ризикот за КАБ се зголемува за 2-3 пати (82).

Добро е познато дека женскиот пол во време на фертилниот период имаат помал ризик-фактор за КАБ како резултат на естрогените хормони. Машкиот пол, според голем број студии, беше претставен како ризик-фактор за почеста појава на КАБ, во споредба со жените на иста возраст (83, 84). По менопаузата кај жените ризикот кај нив драстично се зголемува најверојатно како резултат на намалувањето на естрогените хормони. Паралелно со тоа, нивото на биомаркери на оксидативниот стрес брзо се зголемува кај постменопаузални жени, а ова зголемување може да биде поврзано со поголем ризик за кардиоваскуларни болести кај постарите жени, во однос на мажите (85, 86). Алтернативно,

заштитата од појава на КАБ може да се препише на релативно повисоките концентрации на липопротеини со висока густина (HDL-холестерол) за разлика од мажите на иста возраст.

Под позитивна семејна анамнеза за предвремена КАБ се зема возраст од <55 години кај машки роднини, а <65 години кај женски роднини од прво колено. Објавените резултати од Reykjavik Cohort Study, потврдуваат дека позитивната семејна анамнеза е поврзана за околу 75% поголем ризик за појава на предвремена КАБ кај машкиот пол, а кај женскиот пол изнесувал околу 84% (87).

3.6. Оксидативен стрес

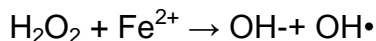
Оксидативниот стрес настанува како последица на аеробниот живот. Во секој организам постојано постои рамнотежа помеѓу прооксиданти и антиоксиданти. Оваа рамнотежа е многу важна за одржување на виталните клеточни функции (88, 89). Друга повеќе практична дефиниција за оксидативниот стрес е дадена од страна Lushchak: „Оксидативен стрес е состојба кога стабилна концентрација на реактивните кислородни форми е минливо или хронично зголемена, нарушувајќи го клеточниот метаболизам, неговата регулација и оштетувајќи клеточни конституенти“ (90). Секое нарушувањето на оваа рамнотежа кое ќе доведе до зголемување на прооксидантите или реактивните кислородни форми во однос на концентрацијата на антиоксидантите се дефинира како оксидативен стрес што на крај ќе доведе до оксидативно оштетување на биолошките цели (target) како што се: липидите, нуклеинските киселини и протеините (91). Прогресивната и неповратна акумулација на оксидативна штета може да придонесе до оштетување на физиолошките функции во човековиот организам и да доведе до зголемена инциденца на разни болести.

Постојат голем број биохемиски, физиолошки и фармаколошки податоци кои ја објаснуваат врска меѓу слободните радикали и кардиоваскуларните настани. Фактори на ризик, како што се хипертензија, дислипидемија, дијабетес и пушење, исто така, се поврзани со значително зголемување на васкуларното производство на реактивни кислородни форми. Постои податок што укажува дека условите за развивање на болести се директно или индиректно поврзани со оксидативната штета и дека имаат заеднички механизам на молекуларна и клеточна оштета (92).

Прооксидантите или реактивните кислородни форми (ПКФ) можат да бидат: реактивни кислородни форми (Reactive oxygen species, ROS) и реактивни азотни форми (Reactive nitrogen species, RNS) и се класифицираат во две групи: радикални и нерадикални. Групата на реактивни кислородни слободни радикали (ROS) ја сочинуваат: хидроксилен радикал (OH), супероксиден анјон (O_2^-), радикал на азотен оксид (NO^\cdot), пероксил (ROO^\cdot) и алкоксил радикали (RO^\cdot) и т.н. „singlet“ кислород ($1O_2$). Во својата електронска обвивка имаат најмалку еден неспарен електрон што доведува до исклучителна висока реактивност (93).

Хидроксилен радикал (ОН)

Хидроксилниот радикал е најстариот реактивен радикал познат ин виво и многу моќен да предизвика оксидативна штета, за кој човечкото тело нема развиен одбранбен механизам. Бидејќи тој е многу реактивен, веднаш реагира по неговото формирање и тоа на местото на производство. Се формира со реакцијата на Fenton, во која водородниот пероксид реагира со метал (Fe^{2+} или Cu^+) и се формираат два хидроксида, еден од нив радикално активен и друг во јонска форма (види во равенката подолу).



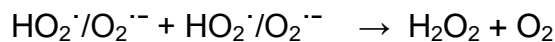
Реакцијата е побрза со Cu^+ (повеќе од 60 пати побрза), но бидејќи тој не е толку биодостапен како Fe^{2+} , водородниот пероксид реагира повеќе со Fe^{2+} отколку со Cu^+ (94). Реактивниот хидроксилен радикал може да предизвика промена на ДНК базите, да доведе до инактивација на протеини и да доведе до зголемена липидна пероксидација.

Супероксид анјон (O_2^-)

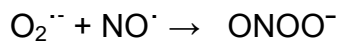
Супероксидот може да постои во форма на анјон (O_2^-) и во форма на радикал, хидропероксил (HO_2^\cdot). Се произведува главно спонтано и најчесто го има во внатрешната мембрана на митохондриите, но постојат и други извори (на пр. ендоплазматичен ретикулум), односно во сите средини кои се богати со електрони.

Супероксидот е доста токсичен и се користи во одбранбениот систем за контрола на патогени во улога на прооксидант и предвесник за други видови, но оваа токсичност работи на неколку начини, оштетувајќи важни клеточни компоненти, ги деактивира ензимите на оксидација или редукција на Fe-S, а двете форми се способни да ги редуцираат фери (Fe^{+3}) во феро (Fe^{+2}) јони.

Учествува во реакција на дизмутација каде што еден супероксиден радикал реагира со друг, каде што едниот се оксидира во кислород, а другиот во водороден пероксид.



Супероксидниот анјон многу брзо стапува во реакција со азотниот оксид и се формира пероксинитрит (95).



Пероксинитритот, како многу моќен оксидант, реагира со биолошките молекули, пред сè со: тиолите (GSH), како и со липидите, протеините и нуклеинските киселини. (96)

Неговото учество во процесот на оксидативен стрес најмногу се гледа во неговата способност да го инактивира ензимот MnSOD во митохондриите и да доведе до зголемување на бројот на супероксидни анјони кои реагирајќи со молекулите на азотен оксид формираат голем број пероксинитри кои ги

оштетуваат митохондриите и доведуваат до некроза и клеточна смрт заради прекин на метаболизмот и интегритетот на мембраните (97).

Радикал на азотен оксид (NO•)

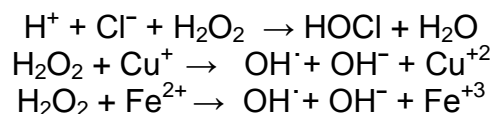
NO• е безбоен гас стабилен во чиста вода. Во физиолошки услови, полу-живот на азотниот оксид е само неколку секунди. Кај цицачите, азотниот оксид е произведен од страна на оксидација на L-аргинин која е катализирана од азотен оксид синтаза (NOS) (98). Азотниот оксид има неколку физиолошки улоги, особено во нервниот и васкуларниот систем. Во нервниот систем работи како невротрансмитер, ги зајакнува најчесто користените синапси и има улога во долгорочната меморија, но во вишок може да предизвика мозочен удар и епилепсија. Во васкуларниот систем го контролира крвниот притисок (игра улога на вазодилататор), ги убива патогените организми (на пр Leishmania), а во вишок може да предизвика хронично воспаление, септички шок и отфрлање на трансплантантот.

Најзастапени од групата на нерадикални форми во живите клетки се: водороден пероксид (H₂O₂), органски пероксиди, алдехиди, хипохлорна киселина (HClO), озон (O₃) и O₂ и овие форми можат сами да формираат реактивни видови и на тој начин ја остваруваат својата улога во процесот на оксидативниот стрес.

Водороден пероксид (H₂O₂)

Водородниот пероксид лесно се раствора, лесно дифундира низ клеточните мембрани и може да предизвика клеточно оштетување во многу поголем опсег и со многу мали концентрации. Главно, произведен ин виво од страна на супероксид димутаза (димутација на супероксидни радикали), но може да биде произведен од страна на оксидација на долгиот синџир на масни киселини во пероксизомите (99). Тој игра улога во имунолошкиот одговор преку формирање на хидроксилни радикали или преку деактивирање на патогените ензими.

Неговата главна улога во процесот на оксидативниот стрес се заснова на фактот дека учествува во прогресија на создавањето на реактивни кислородни форми со што се добиваат пореактивни форми од него, како што се: HOCl и OH• (Фентонова реакција и Хабер-Веисова реакција) (100,101).



3.7. Извори на реактивни кислородни форми (РКФ)

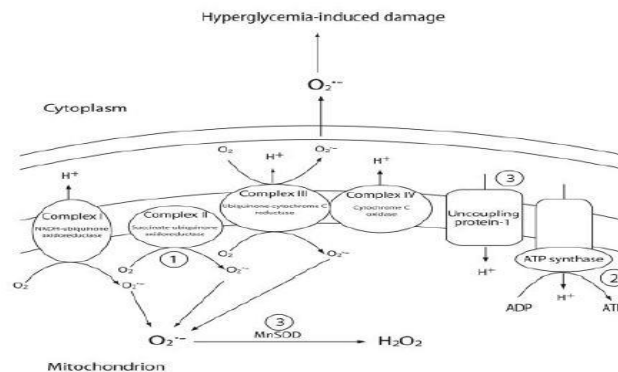
РКФ (ензимски и неензимски) можат да бидат генерирани од страна на неколку механизми (102). Има неколку потенцијални извори на производство на ROS. Во кардиоваскуларните болести (КВБ) се вклучени следните извори (103): ксантин оксидаза, циклооксигеназа, липооксигеназа, синџир на митохондријална респирација, цитохром P450, азотен оксид синтаза и NAD(P)H оксидаза. Тие се идентификувани како извори на ROS во сите видови на крвни садови. Овие

извори можат да придонесат за формирање на ROS, во зависност од типот на клетката, клеточната активација и понатамошниот тек на болеста. Бројни студии покажале дека разни физиолошки стимулуси кои придонесуваат за патогенезата на кардиоваскуларните болести можат да предизвикаат формирање на ROS. На пример, различни фактори, вклучително и вазоактивни агенси како што се ангиотензин-II (Анг II), ендотелин-1 и тромбин биле прикажани дека ја активираат NAD(P)H оксидазата. Кога мазните мускулни клетки стапат во контакт со Анг II се предизвикува зголемување на изразувањето на NAD(P)H оксидаза како и продукцијата на ROS (104,105). Цитокини (IL-1бета, TNF-a), фактори за раст (тромбоцитен фактор на раст; трансформирачки фактор на раст-бета) и хемодинамска сили (стресот) може да го регулираат изразувањето и / или активноста на васкуларната NAD(P)H оксидазата (106-109).

Неодамнешните студии сугерираат дека производството на интрацелуларни ROS, исто така, може да се произлезе од митохондриите, кои се сметаат за главен извор во аеробните клетки (94,110).

Најголем извор на слободни радикали е синџирот на транспорт на електрони (респираторна низа) локализиран во внатрешните митохондриски мембрани. Околу 98% од кислородот кој влегува во оксидативниот метаболизам се претвора во вода и CO₂. Иако транспортот на електрони се одвива со голема ефикасност, мала фракција од електронскиот флуks од респираторната низа (1-2%) истекува предвремено кон кислородот, при што се создаваат супероксидни анјони.

Производството на митохондријални супероксид радикали првенствено се јавува во две одделни критични места во респираторната низа, имено во комплекс I (NADH дехидрогеназа) и во сложениот комплекс III (цитохром c-редуктаза) (111). (слика 2)



Слика 2. Критични места во респираторна низа

Примарен биохемиски извор на РКФ во крвните садови, особено на супероксидни радикали, се чини дека е комплексот на никотинамид динуклеотид (фосфат) [NADH/NAD(P)H] оксидазниот ензим. Овој систем ја катализира редукцијата на молекуларниот кислород со користење на NAD(P)H како донатор на електрон и се генерира супероксид. Функцијата на овој ензимски комплекс најлесно ќе се сфати во контекст на активирањето на неутрофили, при што ќе се генерираат големи количини на токсични супероксидни анјонски и други реактивни

кислородни деривати кои имаат бактерицидна функција. NADH/NAD(P)H оксидазите, исто така, се функционални во мембраните на васкуларниот ендотел, мазните мускулни клетки и фибробласти и обезбедуваат континуиран извор на супероксидни анјони. Различни цитокини и хормони релевантни за патогенезата на васкуларните болести и намалената биорасположливост на азотен оксид, вклучувајќи ангиотензин II, тромбин, тумор некротизирачки фактор- α и тромбоцитни фактори на раст ја активираат васкуларната NADH/NAD(P)H оксидазна активност и продукцијата на супероксид (112).

NADH/NAD(P)H оксидазната активност игра важна улога со посредство на ангиотензин II во појавата на хипертензија. Администрација на ангиотензин II го зголемува крвниот притисок и го зголемува васкуларното производство на супероксид. Зголемувањето на производството на супероксид и оштетување на релаксацијата за време на ангиотензин II инфузијата е спречено со истовремената употреба на лосартан, сугерирајќи дека активирањето на овој оксидазен систем се случува од страна на ангиотензин II рецептор зависниот механизам. Зголемената NADH/NAD(P)H оксидазна активност, исто така, може да игра важна улога и во други кардиоваскуларни болести. Супероксид е зголемен во аортно ткиво кај зајаци кои се хранеле со храна богата со холестерол и во крвните садови на пациенти со коронарна артериска болест, хиперхолестеролемија и дијабетес мелитус (113). Постои зголемена експресија на ангиотензин конвертирачкиот ензим (АКЕ) во атеросклеротични плаки кои служат како локален извор на производство на ангиотензин II. Регионите на коронарните лезии се карактеризираат со поголемо изобилство на NADH/NAD(P)H оксидаза зависна супероксидна активност која може да биде релевантна за воспаление на плаката и склоност кон нејзина руптура (114). Врската помеѓу ангиотензин II, АКЕ активноста и производството на супероксиден анјон го нагласува општото значење на улогата на ренин-ангиотензин системот во кардиоваскуларни болести.

Друг извор на васкуларен супероксид е ксантинскиот оксидоредуктазен ензимски систем кој ја катализира оксидацијата на хипоксантинон до ксантин за време на пуриносниот метаболизам, и на ксантин во мочна киселина при што се формира водороден пероксид. Улогата на ксантин оксидаза (ХО) во процесот на атеросклероза е дополнително потврдена од страна на следниве забелешки: (115)

1. Во коронарните артерии на пациенти со коронарна артериска болест (КАБ), со помош на електронска спин резонанца, истражувањата покажале голема активација на двата ензима NAD(P)H оксидаза и ксантин оксидаза (ХО);

2. Во истите овие пациенти, ендотелната ХО е обратнопропорционална и е во позитивна корелација со ефектот на витаминот Ц на ендотел-зависната вазодилатација;

3. Кај асимптоматски млади луѓе со фамилијарна хиперхолестеролемија, зголемувањето на васкуларната ХО активност е ран настан, со можност за предвремена КАБ.

Третиот потенцијален извор на производство на васкуларни реактивни кислородни видови е азотен оксид синтаза (NOS), особено во патофизиолошки услови формирањето на ендотелната азотен оксид синтаза (eNOS) (116). Во нормални услови, овие ензими префрлуваат електрони од хем групата во

оксигеназниот домен на L-аргинин, за да се формира L-цитрулин и азотен оксид (NO); 5,6,7,8-тетрахидробиоптерин (BH₄) и кофактор во овој процес. L-аргинин и тетрахидробиоптерин дефицитот се поврзани со раздвојување на L-аргинин-азотната оксидна патека што резултира во намалено формирање на азотен оксид, како и зголемено формирање на eNOS со посредство на супероксиди (и пероксинитрити). Тетрахидробиоптеринот ја подобрува ендотелната функција кај хронични пушачи (117) и ја зголемува биоактивноста на азотниот оксид кај хиперхолестеролемични луѓе (118).

Дополнителни интрацелуларни извори на РКФ вклучуваат митохондријалната респирација, циклооксигенази, липооксигенази и цитохром P450 монооксигеназата, но релативниот придонес и клиничката важност на овие ензимски извори остануваат нецелосно разбрани. Значајни се липооксигеназите кои ги оксидираат полинезаситени масни киселини до хидропероксилни деривати (119). Ензимот миелопероксидаза катализира реакција на водороден пероксид и хлориден анјон, при што се создава HClO (120, 121). При физиолошки концентрации на Cl⁻, хипохлорната киселина (HOCl) е главен антиоксидант генериран од страна на миелопероксидаза-H₂O-Cl⁻системот и HOCl може да реагира со O²⁻ за да се произведе OH⁻ (122).

Белите крвни клетки, вклучувајќи ги: неутрофилите, еозинофилите, базофилите, моноцитите и лимфоцитите, преку механизми со кои се спротивставуваат на бактериите и останатите патогени, создаваат ендогени РКФ и фактори кои дејствуваат синергистички со РКФ (123). По стимулација со патогени, овие клетки поминуваат низ т.н. „респираторна експлозија“, која се карактеризира со 20-кратно зголемена потрошувачка на кислород, зголемено искористување на гликоза и создавање на редуциран облик на никотинамид-фосфат-динуклеотид (NADPH) во пентозо-фосфатниот циклус (124). NADPH служи како електрон-донор на активираниот ензимски комплекс во плазматските мембрани. Овој NADPH-оксидаза комплекс ги користи електроните за да создаде супероксидни радикали од кислородната молекула. Од супероксидните анјони со реакција на дизмутација се создава H₂O₂, кој со Хабер-Веисовата реакција се претвора во високореактивен OH⁻.

Клетките постојано се изложени на напад од страна на РКФ, како од надворешни така и од внатрешни извори (125). Надворешни извори се: јонизирачко и нејонизирачко зрачење (126), издувни гасови, чадот од цигарите (127), разни лекови чиј механизам на дејство се одвива преку создавање на РКФ (127), хемикалии, храна која содржи оксиданти (128) и др. Внатрешните извори се позначајни бидејќи постојано се создаваат во организмот како резултат на аеробниот механизам. Крвните клетки од белата лоза, спротивставувајќи се на бактериите, вирусите и другите патогени микроорганизми создаваат ендогени РКФ (129).

Во литературата постојат голем број докази каде што РКФ доведуваат до иницијација и/или прогресија на разни патолошки состојби: малигни заболувања (130), атеросклероза и разни кардиоваскуларни заболувања (131-133), белодробна артериска хипертензија (134), дегенеративни оштетувања на мозок (135), термички повреди (136), хронична бубрежна инсуфициенција (137), шеќерна болест (138-139) и др.

3.8. Специфични биолошки цели на оксидативно оштетување

Континуираното создавање на РКФ од надворешни и внатрешни извори резултира со континуирано кумулативно оксидативно оштетување на клеточните компоненти и менува многу од клеточните функции. Најчувствителни биолошки цели на оксидативното оштетување се: протеините, липидните мембрани и ДНК (140).

3.8.1. Липиди

Клеточните мембрани се посебно чувствителни на оксидација заради високата концентрација на незаситени масни киселини во нивниот состав. Оксидативното оштетување на липидите, наречено липидна пероксидација, се одвива во 3 фази и е инволвирана во разни и голем број патолошки состојби, вклучувајќи ги процесите на воспаление, атеросклероза, невродегенеративните болести, кардиоваскуларните болести и ракот.

Липидната пероксидација предизвикува нарушување на фините клеточни структури, доведува до менување на интегритетот, флуидноста и пропустливоста, предизвикува функционално губење на биомембраните, ги модифицира липопротеините со ниска густина (LDL) до проатерогени и проинфламаторни форми и создава потенцијално токсични производи. Сепак, од неодамна е докажано дека некои производи од липидната пероксидација вршеле различни биолошки функции *in vivo*, како на пример: регулатори на генската експресија, активатори на рецептори и фактори на нуклеарна транскрипција и индуктори на адаптивни одговори, како и ROS и RNS. Започнувањето на липидната пероксидација може да биде предизвикано со додавање на реактивни видови или со апстракција на водороден атом од метилна група со реактивни видови (94).

Првата фаза или фаза на иницијација започнува со напад на реактивен кислороден радикал, способен да одземе водороден атом од метиленската група на липидот. Присуството на двојна врска во непосредна близина на метиленската група ја слабее врската меѓу водородот и јаглеродните атоми во масната киселина и го олеснува отпуштањето на водородот. Преостанатиот радикал на масната киселина со еден неспарен електрон се стабилизира со прераспределување на молекулската структура, при што се формира конјугиран диен.

Во аеробна средина радикалот на масна киселина стапува во реакција со кислород и формира $ROO\cdot$ (радикал на пероксил-масна киселина) во фаза наречена пропација. Овие радикали се исклучително нестабилни и способни за одземање на водороден атом од соседниот молекул на масна киселина, што доведува до верижно создавање на нови радикали на масни киселини кои поминуваат низ истите реакции (прераспределување и реакција со кислород). $ROO\cdot$ станува липиден пероксид кој може понатаму да се разложи на алдехид или да образува циклични ендпероксиди, изопростани и јаглеводороди. Фазата на пропација го овозможува продолжувањето на реакцијата. Една единствена иницијација може да доведе до верижна реакција која резултира со пероксидација

на сите незаситени липиди во мембраната. Масни киселини кои немаат двојна врска или имаат само една двојна врска можат да бидат подложени на реакција на оксидација, но не и на верижен процес на липидна пероксидација.

Последниот стадиум, терминација на синцирот, настанува со реакција на еден $ROO\cdot$ со друг радикал или антиоксидант (алфа-токоферол, супероксид дизмутаза или каталаза), при што се создава нерадикална форма (141).

3.8.2. Протеини

Протеините, како составни делови на клеточните мембрани, се потенцијални биолошки цели за напад на РКФ. Тие имаат витална улога во градбата и регулирањето на процесите на ниво на клеточната мембрана, мембранскиот потенцијал и во различни ензимски процеси во клетката. РКФ кој најчесто предизвикуваат оксидативно оштетување на протеините се: $OH\cdot$, $RO\cdot$ и реактивните азотни радикали. Водородниот пероксид и супероксидните радикали во физиолошки концентрации имаат слаб ефект на протеините, но сепак протеините со $-SH$ групи можат да бидат оксидирани и во реакција со H_2O_2 .

Оштетувањето на протеините може да биде директно или индиректно преку крајни продукти и може да се манифестира како: пероксидација, деградација и фрагментација. Можни последици од оксидативното оштетување на протеините се: губење на ензимската активност, промени во клеточните функции во процесите на создавање на енергија, интерференција со создавање на мембранскиот потенцијал и промени во типот и концентрацијата на клеточните протеини. Оксидативно модифицираните протеини се многу чувствителни на промени во нивната функција, како што се: хемиска фрагментација, инактивација и зголемена протеолитичка деградација (140).

3.8.3. ДНК

ДНК е изложена на константно оштетување и оксидативна модификација како резултат на постојан напад на слободни радикали. Континуираната модификација на генетскиот материјал претставува прв чекор во процесот на мутагенеза, карциногенеза и стареење. Иако молекулот на ДНК е стабилен и добро заштитен, РКФ можат да дејствуваат на него и да предизвикаат неколку типови на оштетувања: модификација на ДНК базите, кинење на една или на двојната ДНК нишка, губиток на пурини (апурински места, AP), оштетување на дезоксирибозата, ДНК-протеин вкрстено поврзување (cross-linked) и оштетување на системот на ДНК репарацијата. Оштетувањето на ДНК може да доведе до: задршка или индукција на транскрипцијата, индукција на процесите на сигналната трансдукција, грешки во репликацијата или геномската нестабилност, сите поврзани со процесот на карциногенезата. (142-144)

3.9. Атеросклерозата како оксидативен процес

Постојат повеќе хипотези кои го објаснуваат процесот на атерогенеза. Едната од нив т.н. „оксидативна хипотеза“ ја опфаќа оксидативната модификација

на LDL честичките, веројатно и на другите атерогени липопротеини кои претставуваат клучен процес во патогенезата на атероматозните промени во интимата на крвните садови.

Оксидативната модификација на LDL честичките започнува со откинување на еден водороден атом од некој молекул на полинезаситените масни киселини, како резултат на дејството на некој слободен радикал. Притоа се формираат слободни липидни пероксил радикали, кои од своја страна можат да предизвикаат оксидација и на соседните полинезаситени масни киселини. Во услови кога антиоксидантната одбрана е намалена и недоволна, процесот на липидна пероксидација продолжува во облик на верижна реакција (3).

Најчесто реакцијата на липидната пероксидација започнува со дејството на слободните радикали врз полинезаситените масни киселини од површинските фосфолипиди и понатаму продолжува врз липидите во центарот на липопротеинската честичка. Притоа се формираат бројни поларни молекули, како што се лизофосфатидилхолинот, оксидирани масни киселини и стероли. На овие поларни молекули им се препишуваат голем дел од негативните ефекти кои оксидираните LDL честички ги имаат врз артерискиот ѕид. Во процесот на липидна пероксидација се создаваат, исто така, и високореактивни алдехиди како што се малондиалдехидот и 4-хидроксинонелатот кои врзувајќи се за лизинските остатоци од молекулот на аро-В ја менуваат нејзината структура и функција.

Механизмите кои доведуваат до оксидација на LDL *in vivo* сè уште не се доволно познати и претставуваат предмет на интензивни проучувања. Се смета дека во организмот овој процес најверојатно се одвива во рамките на бројни физиолошки и патолошки процеси во кои учествуваат ксантин оксидазата, пероксинитритот, миелопероксидазата или 15-липоксигеназата (145).

Поларните продукти кои се формираат за време на оксидацијата на LDL честичките имаат бројни негативни ефекти врз соседните клетки од ѕидот на артерискиот крвен сад (146).

1. Дејствуваат цитотоксично врз ендотелните клетки.
2. Влијаат врз пролиферацијата на мазните мускулни клетки.
3. Дејствуваат прокоагулантно.
4. Го намалуваат степенот на релаксација на артерискиот крвен сад.
5. Стимулираат создавање на автоантитела.

Значителната оксидација на LDL честичките во субендотелниот простор претставува стимулус за позитивна хемотакса на циркулирачките моноцити и нивна диференцијација во макрофаги кои со помош на „scavenger“ рецепторите ги интернализираат модифицираните LDL честички и се трансформираат во LDL честички. Акумулацијата на мошне големи количини на оксидирани LDL честички доведува до иреверзибилно оштетување на макрофагите и клеточна смрт. Притоа се ослободуваат оксидирани липидни и протеински продукти кои учествуваат во формирањето на атероматозните плочи.

Подложноста на оксидација на LDL честичките зависи од голем број надворешни и внатрешни фактори. Од внатрешните фактори најголемо прооксидантно значење има содржината на полинезаситените масни киселини кои

претставуваат почетен супстрат за реакцијата на липидна пероксидација. Оксидабилноста на LDL честичките зависи, исто така, и од нивната големина и густина. Помалите и погусти LDL честички кои се дел од т.н. атерогена липидна тријада се многу поподложни на оксидативна модификација од оние со нормална големина и густина. Зголемениот степен на неензимско гликолизирање, исто така, ја зголемува подложноста на LDL честичките кон оксидација. Надворешните фактори кои влијаат врз оксидабилноста на LDL честичките се, всушност, условите кои владеат во циркулацијата и во артерискиот ѕид, кои исто така можат да имаат прооксидантно и антиоксидантно дејствување. Покрај, претходно спомнатите фактори кои можат да иницираат оксидација на LDL, прооксидантно дејствува и дислипидемијата.

3.10. Антиоксидантна заштита

Оксидативните модификации во артерискиот ѕид кои можат да иницираат и/или да придонесат во развојот на атерогенезата веројатно се појавува кога балансот помеѓу оксидантите и антиоксидантите се променува во корист на првите. Многу супстанции можат да ја спречат или значително да го одложат процесот на оксидацијата. Сепак, антиоксидантот е дефиниран како супстанција која е ефективна против оксидативното оштетување и кога е присутен во многу помала количина од супстанцијата која тој ја заштитува (94).

3.11. Хумани антиоксидантни ензими

Терминот „антиоксидант“ се однесува на кој било молекул што може да се стабилизира и да ги деактивира слободните радикали пред тие да нападнат други клетки. Овие се т.н. примарни антиоксиданти, а постојат и такви кои се поврзуваат со метални јони и имаат редокс активност.

За време на нормалните метаболни настани, како што се дишењето и фагоцитозата, еукариотските клетки произведуваат оксиданти. За заштита на клетките, а со тоа и на органите, од реактивни кислородни видови во човечкото тело има развиено високо комплексни системи на антиоксидантна заштита. Овој систем содржи голем број на ендогени и егзогени компоненти кои работат интерактивно и синергетски со цел да ги неутрализираат токсичните ефекти на слободните радикали. Тие вклучуваат антиоксидантни ензими, протеини кои врзуваат метали, слободно железо и бакар јони, кои имаат способност да ги катализираат реакциите на оксидација и антиоксиданси кои потекнуваат од храната, како аскорбинска киселина, витамин Е, полифеноли и други молекули.

Ендогени антиоксиданти се од суштинско значење за одржување на хомеостаза. Сепак, кога организмот е изложен на алкохол, дрога, траума, инфекции, ригорозни диети, токсини, зрачење или напорна физичка активност, ендогената антиоксидантна одбрана не е доволно да се спротивстави на оксидативен стрес, затоа заштитата ќе зависи и од ефикасноста на антиоксиданти кои можат да се внесат преку исхраната.

Ендогените одбранбени механизми ги вклучуваат антиоксидантите кои се класифицираат во две големи групи, на ензимски и не-ензимски. (147)

Антиоксидантите според својата улога и нивото во кое учествуваат во заштита на организмот се делат на:

1. Примарни антиоксиданти или антиоксиданти кршачи на синџирот („scavenger“ антиоксиданси): Овие антиоксиданти можат да ги неутрализираат слободните радикали со донирање на еден од нивните електрони, ставајќи крај на реакцијата на електронско „крадење“.

2. Секундарни или превентивни антиоксиданти: Тие дејствуваат преку бројни можни механизми како што се:

а) секвестрација на метални јони на кои не им е дозволено да учествуваат во катализирачки реакции на други метали;

б) отстранување на пероксиди од страна на каталазата и глутатион пероксидазата кои можат да реагираат со метални јони и да се произведат реактивни кислородни форми;

в) отстранување на реактивни кислородни форми итн.

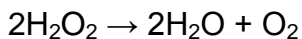
3. Терциерни антиоксиданти: Тие учествуваат во процесот на поправка, кога имаат за цел да ги отстранат оштетените биомолекули пред да можат да се акумулираат и нивното присуство да резултира со променет клеточен метаболизам (148).

3.11.1. Ензимиски антиоксиданти

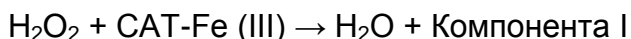
Каталаза

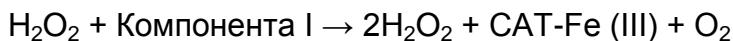
Каталазата (CAT) е многу реактивен ензим присутен во сите аеробни организми. Најмногу е застапена во црниот дроб, бубрезите и еритроцитите, а најмалку во сврзното ткиво и мозокот. Се наоѓа во интраклеточните органели, најчесто во пероксизомите на црниот дроб, но е присутна и идентификувана и во ендоплазматичниот ретикулум и цитоплазмата. Во ткивата постои во две форми: како честичка врзан во митохондриите и пероксизомите и во растворена форма во еритроцитите (149).

Основна цел на каталазата е да ја катализира разградбата на H_2O_2 на H_2O и O_2 во две последователни реакции, без производство на слободни радикали (150, 151).



Каталазата е тетрамер на четири полипептидни синџири, секој со над 500 аминокиселини и една Fe (III)-хем група кој му овозможува на ензимот да реагира со хидрогениот пероксид. (152). Кога хидрогениот пероксид ќе навлезе во активното место, тој се поврзува со аминокиселините и предизвикува трансфер на кислород меѓу хем и пероксид групата. Слободниот кислород е врзан за хем групата. Подоцна, тој реагира со вториот молекул на водороден пероксид и произведува вода и кислород.





Супероксид дизмутаза (SOD)

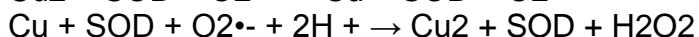
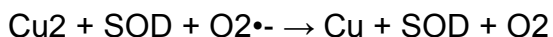
Супероксид дизмутазата (SODs) се ензими кои ја катализираат реакцијата на димутазија на супероксидните радикали (O_2^-) на кислород и водород пероксид. Со помош на ензимите каталаза и глутатион пероксидаза добиениот водороден пероксид директно може да се деактивира во интрацелуларната средина. Супероксид дизмутазата се смета за прва линија на одбрана против кислородните слободни радикали. Овие ензими се присутни речиси во сите аеробни клетки и екстрацелуларни течности (153).

Кај луѓето се присутни три форми на супероксид димутаза: SOD1 (CuZnSOD) се наоѓа во цитоплазмата, SOD2 (MnSOD) во митохондриите и SOD3 (CuZnSOD) е екстрацелуларниот ензим (154,155).

SOD 1 (CuZnSOD) е хомодимер кој содржи две протеински субединици, секоја со по еден метал, Cu во една и Zn во друга (оттука и името CuZnSOD). Присутен е скоро во сите клетки, каде што најголем дел е присутен во цитоплазмата, со лизозомите во пероксизомите, јадрото и просторот помеѓу внатрешната и надворешната мембрана на митохондриите. Најголеми концентрации се наоѓаат во црниот дроб, мозокот и еритроцитите. Бакарни јони ја катализираат дисоцијацијата на супероксидот, а цинкот само помага за стабилноста на ензимот.

Иако и двата се CuZnSOD, SOD1 и SOD3 се два различни протеини кодирани од различни гени, **SOD3** (CuZnSOD) се синтетизира од страна на сигнален пептид кој го упатува овој ензим исклучиво во екстрацелуларниот простор. SOD3 претставува гликолизирани хомотетрамер кој се наоѓа претежно во плазмата, лимфата и синовијалната течност. Најголема концентрација на овој ензим е застапен во белите дробови, панкреас, тироидеа и матка (153).

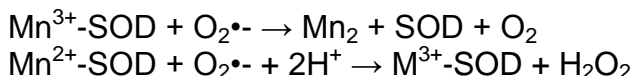
Во аортата кај човек ензимот е локализиран матрица на сврзното ткиво и е произведен од страна на мазни мускулни клетки. Синтезата од страна на мазните мускулни клетки е модулирана од страна на цитокини, фактори за раст, вазоактивни фактори и оксиданти (156,157), што укажува дека промени во ензимската активност се случува во тек и развој на васкуларните заболувања.



Клучна функција на CuZnSOD е заштита од O_2^- - индуцирана инактивација на ендотелијалните клетки добиени од страна на NO. Како директна поддршка на ова тврдење, прекумерната експресија на SOD ја подобрува ендотелната функција во модел на хипертензија кај стаорец. (158) Во присуство на бикарбонати, CuZnSOD исто така има пероксидазна активност кон H_2O_2 (159), што резултира со оксидацијата на косупстанции и може да ги деактивира ензимите што е различно доколку има висока pH вредност.

SOD2 (MnSOD) е сосема различен од CuZnSOD (дури и немаат слични аминокиселински секвенци), но извршува иста реакција. Претставува хомотетрамер локализиран во митохондриите. Најмногу е застапен во срцето, мозокот, бубрезите и црниот дроб (160).

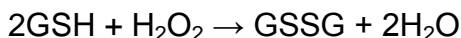
Неговата важност се состои во тоа што претставува единствен ензим кој учествува во отстранувањето на супероксидните радикали во митохондриите. Тој е повеќе чувствителен на денатурација (на пример, топлина) за разлика од CuZnSOD. Секој од нејзините четири протеински подгрупи содржи манган јон во својот реактивен центар.



Глутатион пероксидаза (GPX)

Глутатион пероксидаза е општо име на семејството ензими, кое се состои од осум познати човечки изоформи, чијашто главна улога е да го заштитат организмот од оксидативна штета. Се наоѓаат во цитоплазмата, митохондриите и јадрото. (151) Овој ензим ја катализира редукцијата на органските пероксиди, липидните пероксиди и водородниот пероксид. (161) Со цел да се детоксицира пероксидот е потребно глутатион како кофактор. (162)

Овој ензим има висок афинитет за H_2O_2 и може да го отстрани и кога е во многу мали концентрации, но за таа цел се трошат две молекули на глутатион за да се отстрани еден молекул на H_2O_2 .



Додека овој процес го оксидира глутатионот, друг ензим е потребен да го намали оксидирањето на глутатионот, преку трошење на NADPH, глутатион редуктаза. Овој процес им овозможува на глутатионот да се користи повторно од страна на пероксидазата или во друг процес. Тој игра важна улога во одбранбениот механизам во еритроцитите против штетата предизвикана од страна на липидната пероксидација (163).



GPX и неговите видови

Глутатион пероксидаза (GPX 1) претставува тетрамерен протеин кој содржи идентични четири субединици, а секој од нив содржи по еден аминокиселински остаток на селеноцистеин. Учествува во реакциите на редукција на водородниот пероксид, органските пероксиди и пероксидите на холестерол и масните киселини. (164). Иако е широко распространет во сите клетки и ткива, најмногу е застапен во црниот дроб, еритроцитите и бубрезите.

Глутатион пероксидаза (GPX 2) претставува, исто така, тетрамерен протеин кој претежно се наоѓа во гастроинтестиналниот тракт и го заштитува од страна на

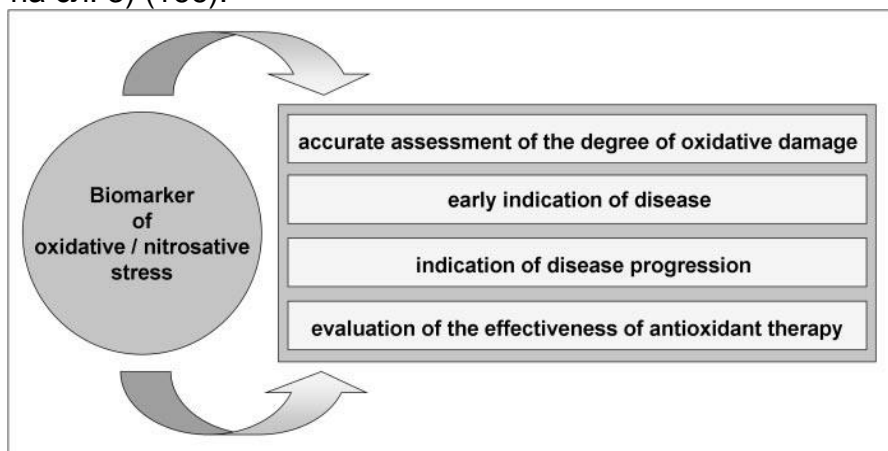
липидните пероксиди кои се внесуваат преку храната. Како цитоплазматски ензим учествува во истите реакции како и GPX 1, во редукцијата на водородниот пероксид, пероксидите на масните киселини, но не учествува во редукцијата на фосфолипидните хидропероксиди.

Глутатион пероксидаза (GPX 3) го има најмногу во плазмата, но застапен е и во бубрезите, белите дробови, срцето и плацентата.

Глутатиот пероксидаза (GPX 4) претставува мономер кој се сретнува најмногу во тироидната жлезда и тестисите, но во помали концентрации го има и во останатите ткива. Игра голема и важна улога во ензимската одбрана на биомембраните од оксидацијата, бидејќи ги редуцира фосфолипид хидропероксидите и хидропероксидите на холестеролот (151, 165).

3.12. Биомаркер – критериуми за добар биомаркер

Биомаркер е дефиниран како карактеристика што објективно може да се мери и оценува како индикатор на нормалните биолошки процеси, патогени процеси, или фармаколошки одговори на терапевтски интервенција. Биомаркер на оксидативен/нитрозативен стрес е класично дефиниран како биолошки молекул чијашто хемиска структура е изменета со ROS/RNS и може да се користи со сигурност за да се оцени оксидативниот/нитрозативниот статус кај животните модели и кај луѓето. Интуитивната употреба на биомаркерот е да се помогне во дијагностицирање на одредена болест. Корисноста на еден идеален биомаркер за оксидативна штета лежи во неговата способност да обезбеди рано укажување на болест и/или нејзината прогресија, како и да ја процени ефикасноста од применетата терапија за таа болест. Мерење на биомаркери на оксидативен/нитрозативен стрес може, исто така, да помогне во расветлувањето на патофизиолошките механизми кои посредуваат во оксидативната штета и може да дозволат предвидување на исходот од болеста и изборот на најадекватна терапија во многу рана фаза на болеста. Идеално, биомаркерите на оксидативниот стрес за студии на луѓе треба да бидат мерливи примероци кои можат да се соберат релативно лесно, како во крвта или урината. Затоа, еден идеален биомаркер на оксидативна штета треба да исполни неколку услови (прикажани на сл. 3) (166).



Слика бр. 3: Биомаркер на оксидативен/нитрозативен стрес

4. МОТИВ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Во литературата се среќаваат резултати од многубројни студии за следење на влијанието на оксидативниот стрес во иницирањето на ендоваскуларните промени и натамошната еволуција на КАБ.

Дополнително е голем бројот студии со кои се докажува дека зголемениот оксидативен стрес влијае врз појавата, развојот и прогнозата на КАБ. Кај нас сè уште не е направено истражување со кое би се следела поврзаноста на КАБ со различни индикатори на оксидативниот стрес и нивната евентуална предиктивна вредност во појавата и прогнозата на овие болести.

Дополнителен мотив за едно вакво истражување е поврзаноста на степенот на антиоксидантниот статус кај пациентите со КАБ. Посебен предизвик беше воспоставување на методологија за испитување на маркерите на оксидативниот стрес и активноста на антиоксидантните ензими како можни предиктори за појава и прогноза на КАБ.

5. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Да се утврди улогата на оксидативниот стрес кај пациенти со коронарна артериска болест (КАБ), опфаќајќи ги двете форми на КАБ [акутна коронарна артериска болест и хронична (исхемична) коронарна болест на срцето] со соодветни подгрупи преку определување на:

- Еритроцитна и плазматска концентрација на деградациони производи на липидна пероксидација кои се реактивни со тиобарбитурна киселина (Thiobarbituric acid reactive substances, TBARS), изразени преку концентрација на малондиалдехид (MDA) кој претставува биомаркер на степенот на липидна пероксидација;
- Плазматската концентрација на вкупни хидропероксиди (HP) кои, исто така, претставуваат биомаркер на степенот на липидна пероксидација;
- Еритроцитна активност на антиоксидантните ензими: супероксид дизмутаза (SOD), каталаза (CAT) и глутатион пероксидаза (GPX).

Да се утврди дали познатите и најчесто застапените ризик-фактори за КАБ имаат влијание врз биолошките маркери на оксидативниот стрес (концентрацијата на прооксиданти и активноста на антиоксидантите) кај нашата испитувана популација:

- 1) Пушење цигари (според пушачкиот статус и бројот на испушени цигари во тек на едно деноноќие);
- 2) Шеќерна болест (во однос и на применетата терапија);
- 3) Артериска хипертензија;
- 4) Дислипидемија.

6. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

6.1. Дизајн на студијата и пациенти

Испитувањето претставува клиничко-проспективна (пресечна) студија, во периодот од 1 ноември 2013 год. до 31 март 2014 год. Во испитувањето беа вклучени 300 пациенти со коронарна артериска болест (КАБ), примени на Клиника за кардиологија во Скопје.

Беа вклучени пациенти кои поради акутноста на симптомите побарале помош и беа хоспитализирани на Клиниката, под дијагноза за акутна коронарна артериска болест. Исто така, беа вклучени и пациенти кои имале закажен контролен преглед, со веќе документирана хронична (исхемична) коронарна болест на срцето.

Во зависност од дијагнозата, пациентите беа поделени во две големи групи со соодветни подгрупи:

1. Вкупно 187 пациенти, со работна дијагноза за *Акутна коронарна артериска болест (акутен коронарен синдром)*, примени во единица за интензивна нега беа вклучени во студијата. Врз основа на неинвазивни методи (електрокардиограм, ехокардиографија) и лабораториски анализи (маркери на некроза: миоглобин, тропонин, креатинин киназа – СК-МВ) беа поделени во соодветни подгрупи:

1а. Акутен миокарден инфаркт со СТ-сегмент елевација (STEMI), вкупно 83 (44,4%) пациенти;

1б. Акутен миокарден инфаркт без СТ-сегмент елевација (NSTEMI), вкупно 14 (7,5%) пациенти;

1в. Нестабилна ангина пекторис (APNS), вкупно 90 (48,1%) пациенти.

2. Пациентите со потврдена коронарна артериска болест беа селектирани во тек на нивните редовни контроли и во студијата беа вклучени оние пациенти кои ги исполнуваат критериумите за хронична коронарна артериска болест: симптомите да се стабилни во последните 60 дена; во тој период да нема промена во честота, траењето, провоцирачките фактори; да нема доказ за неодамнешна миокардна повреда. Групата на пациенти со *хронична (исхемична) коронарна болест на срцето*, вкупно 113 пациенти, беа поделени во следниве подгрупи:

2а. Пациенти по прележан миокарден инфаркт (St.post MI), вкупно 76 (67,3%);

2б. Пациенти по миокардна реваскуларизација со перкутани коронарни интервенции и/или коронарна байпас хирургија и други реваскуларизациони процедури (St.post PCI/CABG), вкупно 25 (22,1%);

2в. Пациенти со асимтоматска КАБ, вкупно 12 (10,6%).

1а. Дијагноза на акутен миокарден инфаркт со СТ-сегмент елевација (STEMI) се постави врз основа на анамнеза, присуство на клинички симптоми, типичен пораст на маркери на некроза, ЕКГ наод (наод на кој било Q забец, во одводите V1-V3 или Q забец $\geq 0.03s$ во одводите D1, D2, aVL, aVF, V4, V5 или V6).

1б. Дијагноза на акутен миокарден инфаркт без СТ-сегмент елевација (NSTEMI) се постави врз основа на анамнеза, клинички симптоми, ЕКГ наод (ST-сегмент депресија и промени на Т-бранот), а срцевите маркери за некроза во крвта покачени до нивото доволно за да ги исполни критериумите потребни за дијагноза на акутен МИ.

1в. Дијагноза на нестабилна ангина пекторис (APNS) се постави врз основа на клинички симптоми, ЕКГ наод (ST-сегмент депресија и промени на Т-бранот), со срцевите маркери на некроза во крвта нормални или недоволно покачени за да ги исполнат критериумите потребни за дијагноза на акутен миокарден инфаркт (МИ).

2а/б. Дијагноза на хронична (исхемична) коронарна болест се постави врз основа на анамнеза, со присуство на клинички симптоми, ЕКГ наод (вообичаено нормално и/или со присуство на патолошки Q забец (St.post MI), ST-T бран абнормалности, лесно продолжен PR интервал (<240 ms), знаци за левокоморна хипертрофија, блок на лева гранка.

2в. Дијагноза на асимптоматска миокардна исхемија (асимптоматска КАБ) се постави врз основа на анамнеза без присуство на клинички симптоми, ЕКГ наод (вообичаено нормално и/или со присуство на патолошки Q забец (St.post MI), ST-T бран абнормалности, лесно продолжен PR интервал (<240 ms), знаци за левокоморна хипертрофија, блок на лева гранка.

Исто така, кај пациентите беа испитани и ризик-факторите за КАБ и повторно беа поделени во соодветни подгрупи:

- Пушење (пациентите според пушачкиот статус беа поделени на непушачи, активни и поранешни пушачи. Непушачи беа оние кои во тек на својот живот никогаш не почнале со пушење. Активни пушачи се оние кои пушат секојдневно, во тек на повеќе години и според бројот на испушени цигари во тек на едно деноноќие, беа поделени на: пациентите кои пушат 1-20 цигари/ден, пациенти кои пушат од 21-40 цигари/ден и >40 цигари на ден. Поранешни пушачи се оние кои во тек на својот живот активно пушеле, но поради разни влијанија прекинале со пушење и беа поделени на: пациентите кои прекинале со активно пушење пред една година, пред 5 години, пред 10 години и пред >10 години.

- Артериска хипертензија (дефинирана како долгогодишно присуство на висок крвен притисок, кој бара антихипертензивен третман или крвен притисок $\geq 140/90$ mmHg, кај пациенти без дијабет и $\geq 130/80$ mmHg, кај пациенти со дијабет).

- Дијабет (дефиниран како концентрација на плазма гликоза на гладно од ≥ 7 mmol/L [$=126$ mg/dL], потреба од терапија за намалување на гликозата со диететски режим, орални антидијабетични лекови и/или инсулинска терапија).

- Дислипидемија дијагностицирана и/или третирана од страна на лекар (дефинирана како вкупен холестерол од ≥ 5.8 mmol/L, LDL-холестрол во серум од ≥ 3.4 mmol/L, HDL-холестерол во серум од < 1.04 mmol/L кај мажи и од < 1.3 mmol/L кај жени, триглицериди во серум од ≥ 1.7 mmol/L и/или моментално поставени на антилипидемичен третман).

- Фамилијарна историја за коронарна артериска болест (кој било од роднини од прво колено, кои имале коронарна артериска болест или ненадејна срцева смрт на возраст под 55 години за мажи и под 65 години за жени).

Контролната група беа 30 здрави крводарители кои во тек на истражувањето даруваа крв во РЕ Трансфузиологија – Штип кај кои е потврдено отсуство на каков било вид на заболување и ризик-фактори за КАБ.

Специфични критериуми за исклучувањето од студијата се сите оние кои дадоа податок за примена на антиоксиданти и витамини, probucil, allopurinol, quinidine, dysopiramide и други медикаменти кои влијаат врз липидната пероксидација и антиоксидантниот статус.

Во моментот на собирањето на примероците беа евидентирани сите податоци кои се однесуваат на демографските варијабли, присуство/отсуство на ризик-фактори за КАБ и други параметри на бихевијоралниот статус.

Сите испитаници кои беа вклучени во студијата беа информирани за целта на истражувањето, која беше поткрепена со писмена согласност за учество во студијата пред собирањето на примероците на крв.

Студијата има одобрување од Етичкиот одбор на Медицински факултет при Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје и дозвола од Стручниот колегиум на Универзитетската клиника за кардиологија – Скопје, каде што беа селектирани пациентите.

6.2. Протокол за работа

Кај различните групи на пациенти, освен крвна слика, беа испитани и липиден профил (вкупен холестерол, HDL, LDL, триглицериди, apo-A и apo-B), биохемиски срцеви маркери за некроза (миоглобин, креатинин киназа – Ск-МВ), гликемичен профил (глукоза и гликолизиран хемоглобин) кои играат значајна улога во патофизиологијата на коронарната артериска болест.

Примероци на крв беа собрани со венепункцира од пациентите и веднаш обработени во Биохемиска клиничка лабораторија - Скопје и анализирани според соодветните референтни вредности на лабораторијата.

Кај сите пациенти беа одредени и следните параметри: еритроцитна и плазматска концентрација на продукти на липидна пероксидација реактивни со тиобарбитурна киселина (Thiobarbituric acid reactive substances, TBARS), изразени како концентрација на малондиалдехид (MDA), вкупна концентрација на хидропероксиди во плазмата, двата производи како биомаркери на степенот на липидна пероксидација и беше испитана еритроцитна активност на примарните антиоксидантни ензими: супероксид дигмутаза (SOD), каталаза (CAT) и глутатион пероксидаза (GPX).

Определувањето на ензимите беа спроведи во Институтот на јавно здравје - Скопје и Биохемиска лабораторија на Факултет за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев” - Штип, со согласност за изведување на истите.

6.3. Лабораториски методи и анализи

6.3.1. Реагенси

Сите реагенси што беа употребени во студијата беа со аналитичка чистота и набавени од Sigma Chemical Co. (St.Louis, MO, USA) и Merck (Darmstadt, Germany).

6.3.2. Собирање на примероци за анализа

Примероци на полна крв беа собрани со венепункцира од сите испитаници наутро на гладно, во епрувети кои содржеа EDTA како антикоагуланс. Крвта беше центрифугирана на 4.000 g во тек на 10 минути и температура од 4°C веднаш по венепункциратата. Плазмата и слојот на леукоцити беа одвоени, а еритроцитите беа испрани три пати со по два волумени на физиолошки раствор. Потоа, познат волумен на испрани еритроцити беше лизиран со ледено студена дестилирана вода (1:4), беше оставен 15 минути во фрижидер на температура од 4°C и клеточниот дебрис беше отстранет со центрифугирање (10 минути на 2.000 g на температура од 4°C). Примероците на плазма и еритроцитни лизати беа чувани на температура од -70°C сè до моментот на анализирање.

6.3.3. Одредување на степенот на липидна пероксидација преку одредување на концентрациите на MDA и HP

6.3.3.1. Одредување на концентрација на малондиалдехид (MDA)

Степенот на липидна пероксидација беше проценет преку определување на супстанции кои се реактивни со тиобарбитурната киселина (TBARS) во еритроцитен лизат, според метода опишана од Aydin et al (167). Реакциониот производ на малондиалдехид (MDA) со тиобарбитурна киселина беше следен спектрофотометриски на 532 nm, со употреба на тетра-метокси-пропан (TMP) како стандард. Добиениот резултат беше изразен во единица (nmol/ml).

Подготовка на фосфатен пуфер pH 7,5 (0,33 mol/L): Беа одмерени 11,931 g динаatriум хидроген фосфат дихидрат ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), кој беше префрлен во одмерен сад од 100 ml, растворен со околу 800 ml вода и дополнет до ознаката за вода (раствор А). Беа одмерени 0,907 g безводен калиум дихидрат фосфат (KH_2PO_4) кој беше префрлен во одмерен сад од 20,0 ml, растворен во околу 15 ml вода и дополнет до ознаката за вода (раствор Б). Раствор А и раствор Б беа промешани во однос 85:15 (V:V). pH вредноста на овој раствор беше доведена до 7,5 со помош на 1 mol/L NaOH или 1 mol/L фосфорна киселина.

Подготовка на 1% раствор на тиобарбитурна киселина (ТВА): Беа одмерени 1,0 g на 2-тиобарбитурна киселина (ТВА), пренесена во одмерен сад од 100,0 ml, беше додадено 80 ml 0,05 mol/L NaOH и беше мешано со магнетна мешалка до потполно разредување. Вака приготвениот растворот е стабилен 7 дена на температура до 4°C.

Подготовка на раствор на трихлороцетна киселина (ТСА): Беа подготвен раствор на трихлороцетна киселина со концентрација 15% во дестилирана вода.

Подготовка на 0,1 mol/L раствор на EDTA: Беа одмерени 3,7224 g на EDTA кој беше пренесен во одмерен сад од 100,0 ml и беше растворен од околу 80 ml дестилирана вода и потоа беше дополнето до ознаката за вода.

Основен стандарден раствор на TMP: Беа одмерени околу 82,1 mg 1,1,3,3 Tetrametoxyp propane (TMP) работен стандард кој беше пренесен во одмерен сад од 50,0 ml и растворен со растворувач вода-метанол (50:50, V:V) и беше дополнет со истиот растворувач до ознаката (концентрација:10 mmol/L). Беа чуван на температура до 4°C.

Од основниот стандарден раствор на TMP со соодветни разредувања со вода беа подготвени стандардните раствори на TMP: 3,0; 6,0; 9,0; 12,0; 15,0; 18,0; 21,0 и 24,0 mmol/L. Основниот стандарден раствор е стабилен 1 месец на температура до 4°C, додека работните стандарди беа подготвувани ex tempore пред секоја серија на определувања.

Постапка: На 0,5 ml примерок еритроцитен лизат или стандарден раствор беа додадени 0,5 ml фосфатен пуфер со pH 7,5 или 0,5 ml 15% ТСА. Реакционата смеса беше мешана на вортекс-мешалка и потоа беше оставена 2 часа на 4°C.

Потоа беше центрифугирана 10 минути на 4.000 g. Во истата епрувета беа пренесени аликвоти од 1 ml супернатант, 75 µl 0,1 mol/L EDTA и 75 µl 1% TBA и се мешаат на вортекс мешалка 15 секунди. Слепата проба беше подготвувана на истиот начин, но наместо 1 ml супернатант беше ставен 1 ml фосфатен пуфер pH 7,5. Реакционите смеси беа чувани 15 минути во водена бања, претходно загреана на 95°C, а потоа брзо оладени под млаз на студена вода. Беа центрифугирани 10 минути на 4.000 g и супернатантите беа префрлени во чисти епрувети. Апсорпцијата беше читана на бранова должина од 532 nm во однос на слепата проба.

Концентрацијата на MDA беше читана од стандардна крива подготвена од работните стандарди пред секоја серија на определувања.

6.3.3.2. Одредување на концентрација на вкупни хидропероксиди (HP)

Одредувањето на овие ензими беше одредувана со готови комерцијални ELISA китови, со читање на резултатите за помалку од 2,5 часа, со апсорпција на 450 nm.

Принцип на Perox тест

Беше користен фотометриски тест систем за квантитативно определување на вкупните хидропероксиди во EDTA плазма (168).

Одредувањето на хидропероксиди се врши од страна на реакција на пероксидаза со пероксидите во примерокот проследено со конверзија на 3,3,5,5-Тетраметилбензидин (TMB) во обоен производ. По додавање на реагенсот за прекинување на реакцијата, апсорбанцата беше мерена на 450 nm со читач на микротитерски плочки (168). Концентрацијата на хидропероксиди беше изразувана како CARR U.

6.3.4. Одредување на активноста на антиоксидантните ензими (SOD, CAT и GPX)

6.3.4.1. Одредување на активноста на еритроцитната супероксид дизмутаза (SOD)

Активноста на еритроцитната CuZn-SOD беше определена според методата опишана од Aycin et al. (167).

Подготовка на супстрат-смеса: Беа одмерени 1.107 mg CAPS (3-циклохексиламинол-1-пропансулфонска киселина) и 34,98 mg EDTA кои беа пренесени во одмерен сад од 100,0 ml. Беа растворени во ултразвучна бања во

околу 80 ml вода, до ознаката за вода. pH вредноста на растворот беше доведен до 10,2 со помош на 1 mol/L NaOH или 1 mol/L фосфорна киселина. На вака подготвената супстрат-смеса беа додадени 0,871 mg ксантин натриум и 1,264 mg 2-(4-јодофенил)-3-(4-нитрофенол)-5-фенилтетразолиум хлорид (INT).

Подготовка на раствор на ксантин оксидаза: Беше подготвен раствор на ензим ксантин оксидаза со концентрација 80 U/l, кој беше растворен со фосфатен пуфер со pH 7,0. Растворот на ензимот беше подготвуван ex tempore пред определувањето.

Подготовка на пуферски раствор на калиум фосфат: Беа одмерени 0,6805 g безводен калиум фосфат, кој беше растворен во околу 400 ml вода. Беа додадени 15 ml 0,2 mol/L NaOH. pH вредноста на овој раствор беше дотеран до 7,0 со помош на 1 mol/L NaOH или 1 mol/L фосфорна киселина, а потоа дополнет со вода до соодветната ознака.

Подготовка на стандардни раствори: Работни стандардни раствори со крајна концентрација 0,217; 0,65; 1,30; 2,60 и 5,20 U/ml CuZn-SOD беа подготвувани ex tempore пред определувањето, со соодветни разредувања до ознаката за вода.

Постапка: Еритроцитните раствори беа разредени 400-кратно со 10 mmol/L фосфатен пуфер со pH 7,0. Аликвоти од 25 μ l примерок, стандарден раствор или слепа проба беа мешани со 850 μ l супстрат-смеса. На вака подготвената реакцијона смеса беа додадени 125 μ l ксантин оксидаза (80 U/L) и беше следено зголемувањето на апсорпцијата на 505 nm, во тек на 3 минути.

Беше забележувана апсорпцијата прочитана по 30 сек (A1) и по 210 сек (A2). Слепата проба беше подготвувана на тој начин што наместо 25 μ l еритроцитен лизат беше ставен 25 μ l фосфатен пуфер и беше постапен на ист начин како и со примерокот.

Активноста на CuZn-SOD беше читана од стандардна крива која беше конструирана од работните стандарди пред секоја серија на определувања на ензимот, така што на x-оската беше нанесен логаритам на концентрацијата на протеинот, а на y-оската беше нанесен процент од инхибиција на реакцијата. Активноста на CuZn-SOD беше изразена во U/ml.

6.3.4.2. Одредување на активност на еритроцитна каталаза (CAT)

Активноста на еритроцитната CAT беше определена во хемолизат на 25°C според методата на Aebi (169). Според оваа метода, беше следена брзината на разградување на супстратот – H₂O₂ на 240 nm во тек на 30 секунди.

Подготовка на фосфатен пуфер pH 7,0 (50mM): Беа одмерени 6,81 g безводен калиум дихидроген фосфат (KH_2PO_4) и беше префрлен во одмерен сад од 1.000 ml, растворен во околу 800 ml вода и дополнет со вода до соодветната ознака (раствор А). Беа одмерени 8,90 g динатриум хидроген фосфат дихидрат ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), префрлен во одмерен сад од 1.000 ml, растворен со околу 800 ml вода и дополнет со вода до марка (раствор Б). Потоа, раствор А и раствор Б беа промешани во однос 1:1,5 (V/V). pH вредноста на овој раствор беше доведена до 7,0 со помош на 1 mol/L NaOH или 1 mol/L фосфорна киселина.

Подготовка на раствор на водороден пероксид: Растворот беше подготвуван ex tempore пред секоја серија на определувања. 0,34 ml на водороден пероксид (30%) беше префрлен во одмерен сад од 100,0 ml и беше дополнет до ознаката со 50 mmol/L фосфатен пуфер pH 7.0.

Подготовка на стандардни раствори: Работни стандардни раствори со крајна концентрација 0,01; 0,015; 0,020; 0,025 и 0,030 KU/ml CAT беа подготвувани ex tempore пред самото определување со соодветни разредувања на ензимот со вода.

Постапка: Еритроцитниот лизат беше разредуван двократно со цел да се постигне разредување 1:1.000. 0,1 ml еритроцитен лизат беше разредуван со 0,9 ml фосфатен пуфер. Потоа, 50 μl од првото разредување беше разредуван со 5 ml фосфатен пуфер. Во мерната кивета за слепа проба беа ставени 2 ml еритроцитен лизат или стандарден раствор. Во мерната кивета беше додаден 1 ml раствор на водороден пероксид, а во киветата за слепа проба беше додаден 1 ml фосфатен пуфер. Реакционата смеса брзо се мешаше, со што почнува реакцијата. беше следено разредувањето на супстратот H_2O_2 по 30 секунди на бранова должина од 240 nm, на температура од 25°C.

Активноста на CAT беше читана од стандардна крива, која беше подготвувана од работните стандарди пред секоја серија на определувања, така што на x-оската беше нанесена концентрацијата на протеинот, а на y-оската беше нанесено намалувањето на апсорпцијата. Активноста на CAT беше изразена во KU/ml, при што 1 единица е еднаква на 1 μmol разграден H_2O_2 /min.

6.3.4.3. Одредување на активноста на еритроцитната глутатион пероксидаза (GPX)

Активноста на еритроцитната GPX беше определена според методата опишана од Audin et al. (167).

Подготовка на реакциона смеса: Реакционата смеса беше подготвена од 1 mmol/L Na_2EDTA , 2 mmol/L редуциран глутатион, 0,2 mmol/L NADPH, 4 mmol/L натриум азид и 1000 U глутатион редуктаза во 50 mmol/L TRIS пуфер (pH 7,6).

Подготовка на раствор на водороден пероксид: Растворот беше подготвуван ex tempore пред секоја серија на определувања, со растворување на водороден пероксид (30%) во вода до концентрација 8,8 mmol/L.

Подготовка на стандардни раствори: Работни стандардни раствори со крајна концентрација 0,07; 0,140; 0,280; 0,563 и 1,125 U/ml GPX беа подготвувани ex tempore пред определувањето, со соодветни разредувања на ензимот со вода.

Постапка: Еритроцитните лизати беа разредувани со вода во однос 1:3 пред определувањето. Беа мешани 10 μ l од разредениот еритроцитен лизат, стандарден раствор или слепа проба и 990 μ l од реакционата смеса и беа инкубирани 5 минути на 37°C. Реакцијата започнуваше со додавање на 10 μ l 8,8 mmol/L водороден пероксид и беше следено намалувањето на апсорпцијата на 340 nm во тек на 3 минути. Слепата проба беше подготвувана на тој начин што наместо 10 μ l еритроцитен лизат беа ставени 10 μ l дестилирана вода и беше постапувано на ист начин како и со примерокот.

Активноста на GPX беше читана од стандардна крива подготвена од работните стандарди пред секоја серија на определувања на ензимот, така што на x-оската беше нанесена концентрацијата на протеинот, а на y-оската беше нанесена промената во апсорпцијата. Активноста на GPX беше изразена во U/ml.

6.4. Статистичка анализа

Сите собрани податоци од интерес за изработка на студијата се обработувани со помош на следните статистички методи:

- статистичките серии, според сите дефинирани варијабли се табеларно и графички прикажани;
- кај сериите со нумерички белези, дистрибуцијата на податоците е тестирана со Test for normality: Kolmogorov-Smirn-тест, Lilliefors-тест I Shapiro-Wilks W-тест;
- дескрипција на нумеричките серии е направена со помош на мерките на централна тенденција (просек) и мерките на дисперзија (стандардна девијација);
- тестирање на значајноста на разликите меѓу две аритметички средини кај независните примероци (помеѓу групите) кај кои постои неправилна дистрибуција е направено со непараметарскиот Mann-Whitney U-тест;
- тестирање на значајноста на разликите помеѓу три и повеќе аритметички средини кај независните примероци (помеѓу подгрупите) е направено со Kruskal Wallis ANOVA и Mann Whitney U-тест;
- анализа на односите (корелација) помеѓу нумеричките статистички серии е направена со Pearson коефициент на корелација (r).

За сигнификантни се сметани сите оние резултати каде што вредноста на $p < 0,05$.

7. РЕЗУЛТАТИ

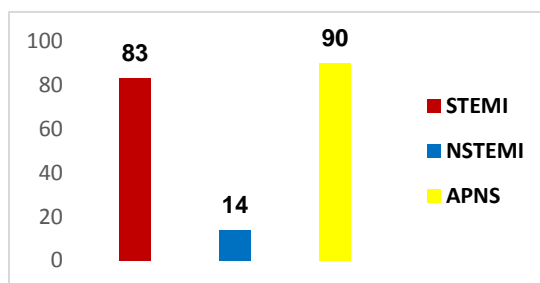
7.1. Базални карактеристики на испитуваната популација

Во нашето истражување беа вклучени вкупно 300 пациенти со коронарна артериска болест (КАБ), примени на Универзитетска клиника за кардиологија - Скопје, во период од 01.11.2013 година до 31.3.2014 година.

Од вкупниот број на испитаници, 187 (62,3%) пациенти беа со дијагноза за акутна коронарна артериска болест и 113 (37,7%) пациенти со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето.

Од вкупниот број на пациенти, 187 (62,3%) со акутна коронарна артериска болест, со акутен миокарден инфаркт со СТ-сегмент елевација (STEMI) беа 83 (44,4%) пациенти, со акутен миокарден инфаркт без СТ-сегмент елевација (NSTEMI) беа 14 (7,5%) и со нестабилна ангина пекторис (APNS) беа 90 (48,1%) пациенти. Табела бр.1 и графикон бр.1.

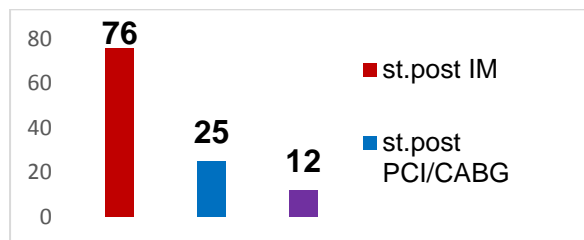
Акутна КАБ		
STEMI	83	44.4%
NSTEMI	14	7.5%
APNS	90	48.1%



Табела бр.1 и графикон бр.1: Акутна коронарна артериска болест

Од вкупниот број на пациенти 113 (37,7%) со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето, 76 (67,3%) беа пациенти по прележан миокарден инфаркт (St.post IM), 25 (22,1%) беа пациенти по миокардна реваскуларизација со перкутани коронарни интервенции и/или коронарна байпас хирургија и други реваскуларизациони процедури (St.post PCI/CABG) и 12 (10,6%) беа пациенти со асимптоматска КАБ.

Хронична КАБ		
St.post IM	76	67,3%
St.post PCI/CABG	25	22,1%
асимптоматска КАБ	12	10,6%



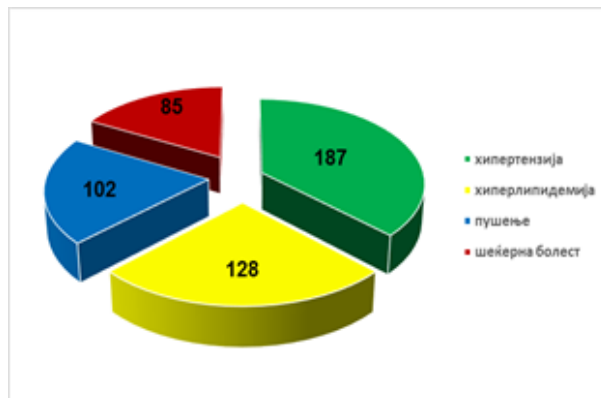
Табела бр.2 и графикон бр.2: Хронична (исхемична) коронарна артериска болест

Пациентите беа на просечна возраст од $62,97 \pm 11,18$ години и доминираа оние од машки пол (194 мажи односно 64,67% и 106 жени односно 35,33%). Контролните здрави крводарители (вкупно 30 пациенти) беа на просечна возраст од $42,93 \pm 11,06$ години и кај нив доминираше машкиот пол (17 мажи односно 56,67% и 13 жени односно 43,33%).

7.2. Ризик-фактори и ризик стратификација

Ризик-фактори за КАБ кои беа застапени кај пациентите се прикажани во табела бр.3 и графикон бр.3.

Ризик-фактори за КАБ		
хипертензија	187	62.33%
дислипидемија	128	42.67%
пушење	102	34%
шеќерна болест	85	28.33%



Табела бр.3 и графикон бр.3: Ризик-фактори за КАБ и нивната застапеност кај пациентите

Сите пациенти ги поделивме и според нивниот пушачки статус на: 102 (34%) активни пушачи, 69 (23%) поранешни пушачи и 129 (43%) непушачи.

Групата на активни пушачи 102 (34%) ја поделивме на подгрупи, според бројот на испушени цигари за едно деноноќие:

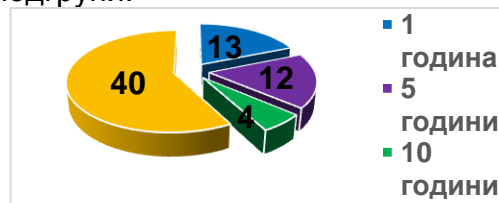
Активни пушачи		
1 - 20 цигари дневно	63	61.76%
21 – 40 цигари дневно	36	35.30%
>40 цигари дневно	3	2.94%



Табела бр.4 и графикон бр.4: Активни пушачи според број на испушени цигари/ден

Групата на поранешни пушачи со КАБ 69 (23%) ја поделивме според времетраењето од прекинот на пушење на подгрупи:

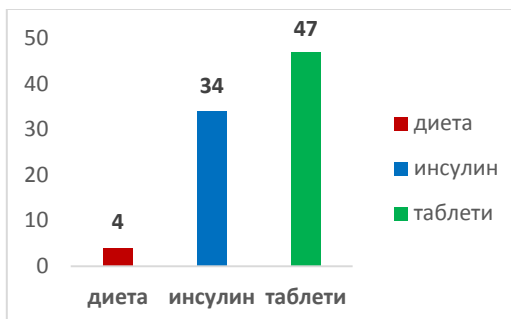
Поранешни пушачи		
1 година	13	18.84%
5 години	12	17.39%
10 години	4	5.80%
над 10 години	40	57.97%



Табела бр.5 и графикон бр.5: Поранешни пушачи во зависност од времетраењето на прекин на активното пушење

Од вкупниот број на пациенти со КАБ, 85 (28,33%) пациенти беа со документирана шеќерна болест. Од нив, 4 (4,71%) пациенти биле поставени на диететски режим, 47 (55,29%) биле поставени на таблетарна терапија и 34 (40,00%) биле поставени на инсулинска терапија.

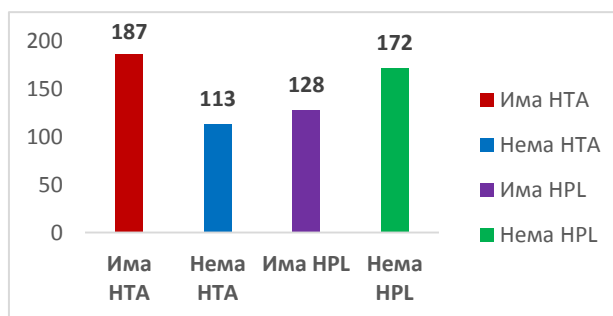
Пациенти со КАБ + шеќерна болест		
диета	4	4.71%
инсулин	34	40%
таблети	47	55.29%



Табела бр.6 и графикон бр.6: Пациенти со шеќерна болест во зависност од применетата терапија.

Од вкупниот број на пациенти со КАБ, 187 (62,33%) пациенти беа со артериска хипертензија, поставени на терапија. И од вкупниот број на пациенти со КАБ, 128 (42,67%) пациенти беа со дислипидемија, исто така поставени на соодветна терапија.

Пациенти со КАБ		
Има НТА	187	62.33%
Нема НТА	113	37.67%
Има дислипидемија	128	42.67%
Нема дислипидемија	172	57.33%



Табела бр.7 и графикон бр.7: Пациенти со артериска хипертензија

Табела бр.8 и графикон бр.8: Пациенти со дислипидемија

7.3. Определување на степен на липидна пероксидација

7.3.1. Степен на еритроцитна липидна пероксидација, изразена преку концентрација на малондиалдеhid (MDA)

Со цел да испитаме дали постои разлика во концентрацијата на малондиалдеhidот (MDA), како маркер за липидна пероксидација, најнапред ја одредивме средната концентрација на малондиалдеhidот во плазмата и тоа, кај пациентите со КАБ и кај здравите крводарители кои ни ја застапуваа контролната група.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.9 и во графикон бр.9.

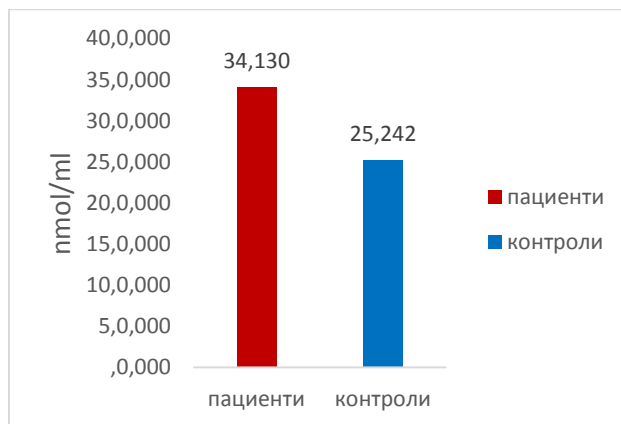
Табела бр.9: Концентрација на MDA кај пациенти со КАБ и здрави контролни пациенти

Variable	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. deviation
MDA пациенти	300	0,024	0,882	0,182	0,086
MDA контроли	30	0,006	0,280	0,099	0,064

(t, $p < 0,0001$) (Mann-Whitney Test, $p < 0,00001$)

Variable	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. deviation
MDA (nmol/ml) пациенти	300	17,260	108,508	34,130	9,101
MDA (nmol/ml) контроли	30	15,388	44,560	25,242	6,789

(t, $p < 0,0001$) (Mann-Whitney Tes, $p < 0,00001$)



Графикон бр. : Концентрација на MDA кај пациенти со КАБ и здрави контролни пациенти

Врз основа на податоците од табела бр.9 и графикон бр.9 може да се види дека средната вредност на концентрацијата на MDA кај пациентите со КАБ изнесува 34,130 nmol/ml, а кај контролните пациенти изнесува 25,242 nmol/ml.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на малондиалдехидот (MDA) кај пациентите со КАБ и здрави контролни пациенти.

Анализата покажува дека концентрацијата на малондиалдехидот (MDA), како маркер на липидната пероксидација, е поголема кај пациентите со КАБ во споредба со здравите контролни пациенти.

Нашиот понатамошен интерес беше да се утврди дали постои разлика во нивото на малондиалдехид, помеѓу пациентите со акутна коронарна болест и хронична (исхемична) коронарна болест на срцето. Со таа цел направивме анализа на средните концентрации на малондиалдехид помеѓу овие две групи.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во сабела бр.10 и графикон бр.10.

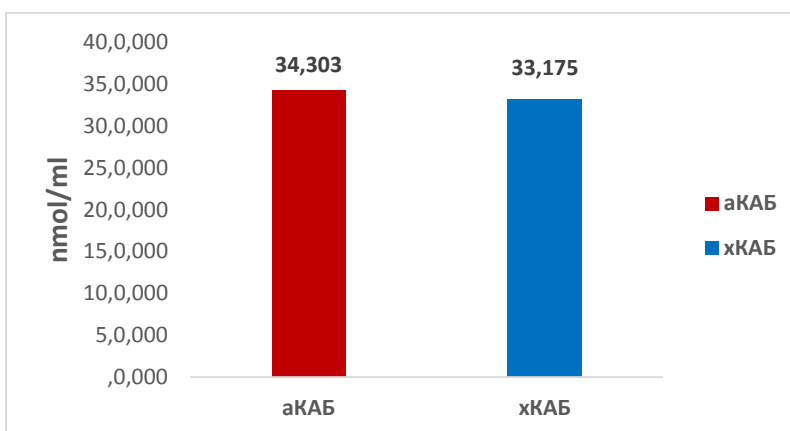
Табела бр.10: Концентрација на MDA меѓу двете групи на болни [акутна КАБ и хронична (исхемична) КАБ]

Variable	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. deviation
MDA аКАБ	187	0,024	0,882	0,184	0,093
MDA хКАБ	113	0,051	0,631	0,180	0,071

(t, p=0,739) (Mann-Whitney Test, p=0,6473)

Variable	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. deviation
MDA (nmol/ml) аКАБ	187	17,260	108,508	34,303	9,89
MDA (nmol/ml) хКАБ	113	20,153	81,857	33,175	7,86

(t, p=0,739) (Mann-Whitney Tes, p=0,5543)



Графикон бр.10: Концентрација на MDA меѓу двете групи на болни [акутна КАБ и хронична (исхемична) КАБ]

Од табела бр.10 и графикон бр.10 може да се види дека средната вредност на концентрацијата на малондиалдехидот кај пациентите со акутна КАБ изнесува

34,266 nmol/ml, а кај пациентите со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето изнесува 33,904 nmol/ml.

Статистичката анализа на добиените вредности укажуваат дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на малондиалдеhidот (MDA) кај пациентите со акутна КАБ и со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето.

Со цел да видиме дали постои значајна разлика во концентрацијата на малондиалдеhid помеѓу пациентите со акутна КАБ, ги анализираме средните концентрации меѓу пациентите со акутен миокарден инфаркт со СТ-сегмент елевација (STEMI), акутен миокарден инфаркт без СТ-сегмент елевација (NSTEMI) и со нестабилна ангина пекторис (APNS).

Резултатите се прикажани табеларно и графички во табела бр. 11 и графикон бр. 11.

Табела бр.11: Концентрација на MDA помеѓу подгрупите од групата на акутна коронарна артериска болест

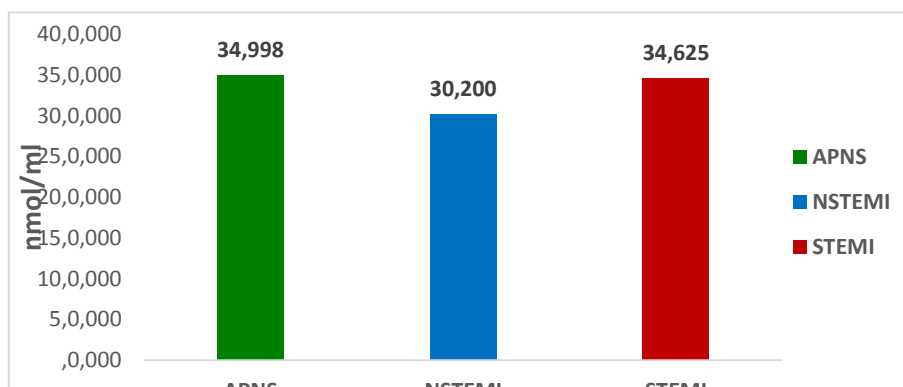
Statistic	MDA APNS	MDA NSTEMI	MDA STEMI
N	81	22	84
Minimum	0,044	0,059	0,024
Maximum	0,882	0,301	0,525
Mean	0,190	0,145	0,187
Standard deviation	0,102	0,058	0,090

(ANOVA, p=0,119) (Kruskall-Wallis ANOVA, p=0,0768)

Statistic	MDA(nmol/ml) APNS	MDA(nmol/ml) NSTEMI	MDA(nmol/ml) STEMI
N	81	22	84
Minimum	19,376	21,057	17,260
Maximum	108,508	46,708	70,616
Mean	34,998	30,200	34,625
Standard deviation	10,876	6,138	9,577

(ANOVA, p=0,119) (Kruskall-Wallis ANOVA, p=0,0441)

Contrast	p	Significant
Акутна КАБ (STEMI vs NSTEMI)	0,0237	Yes
Акутна КАБ (STEMI vs APNS)	0,7029	No
Акутна КАБ (NSTEMI vs APNS)	0,0164	Yes



Графикон бр.11: Концентрација на MDA помеѓу подгрупите од групата на акутна коронарна артериска болест

Од табела бр.11 и графикон бр.11 се гледа дека средните концентрации на малондиалдехид (MDA) меѓу пациентите со акутна КАБ се разликуваат, при што највисоки вредности од 34,998 nmol/ml има кај пациентите со APNS, кај пациентите со STEMI 34,625 nmol/ml, а најниски вредности од 30,200 nmol/ml се регистрирани кај пациентите со NSTEMI.

Понатамошната статистичка анализа на податоците покажува дека постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на малондиалдехид (MDA) помеѓу испитаниците во групата на акутна КАБ: меѓу пациентите со STEMI и NSTEMI ($p=0,0237$), како и меѓу пациентите со APNS и NSTEMI ($p=0,0164$).

Со цел да испитаме дали постои разлика во концентрацијата на малондиалдехидот помеѓу пациентите со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето, ги анализиравме средните вредности меѓу пациентите по прележан миокарден инфаркт (St.post IM), кај пациентите кои имале миокардна ревакуларизација со перкутани коронарни интервенции и/или коронарна байпас хирургија и други ревакуларизациони процедури (St.post PCI/CABG), и кај пациентите со асимптоматска КАБ.

Резултатите се прикажани табеларно и графички во табела бр.12 и графикон бр.12.

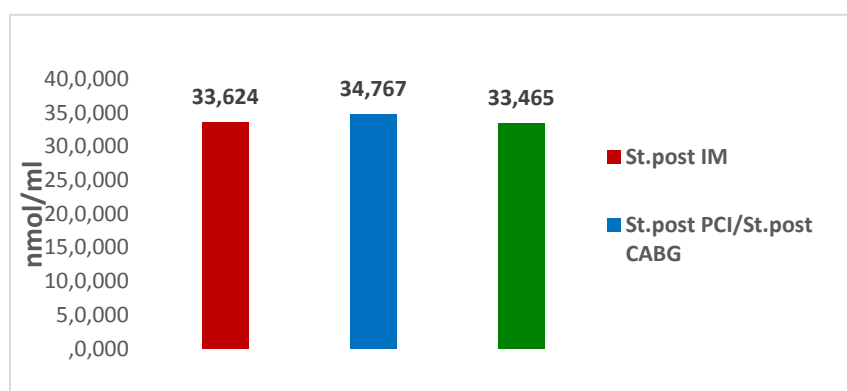
Табела бр.12: Концентрација на MDA помеѓу подгрупите од групата на хронична (исхемична) коронарна болест на срцето

Statistic	MDA St.post IM	MDA St.post PCI/St.post CABG	MDA асимптомат КАБ
N	66	30	17
Minimum	0,051	0,080	0,078
Maximum	0,355	0,631	0,302
Mean	0,177	0,188	0,176
Standard deviation	0,060	0,099	0,055

(ANOVA, p=0,769) (Kruskall-Wallis ANOVA, p=0,8892)

Statistic	MDA(nmol/ml) St.post IM	MDA(nmol/ml) St.post PCI/St.post CABG	MDA(nmol/ml) асимптоматска КАБ
N	66	30	17
Minimum	20,153	23,247	23,045
Maximum	52,483	81,857	46,815
Mean	33,624	34,767	33,465
Standard deviation	6,398	10,562	5,843

(ANOVA, p=0,769) (Kruskall-Wallis ANOVA, p=0,8395)



Графикон бр.12: Концентрација на MDA помеѓу подгрупите од групата на хронична (исхемична) коронарна болест на срцето

Од табела бр.12 и графикон бр.12 се гледа дека средните концентрации на малондиалдехидот меѓу пациентите со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето се разликуваат, при што највисоки вредности од 34,767 nmol/ml се регистрирани кај пациентите по миокардна реваскуларизација со перкутана коронарна интервенција и/или коронарна бајпас хирургија, кај пациентите по прележан миокарден инфаркт изнесува 33,624 nmol/ml, а најниски вредности од 33,465 nmol/ml кај пациентите со асимптоматска КАБ.

Статистичката анализа на податоците покажува дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на малондиалдехид помеѓу испитаниците по прележан миокарден инфаркт (St.post IM), по миокардна реваскуларизација со перкутани коронарни интервенции и/или коронарна бајпас хирургија и други реваскуларизациони процедури (St.post PCI/CABG) и асимптоматска КАБ, од групата на хронична болест на срце.

7.3.2. Степен на еритроцитна липидна пероксидација, изразена преку концентрација на вкупни хидропероксиди (HP)

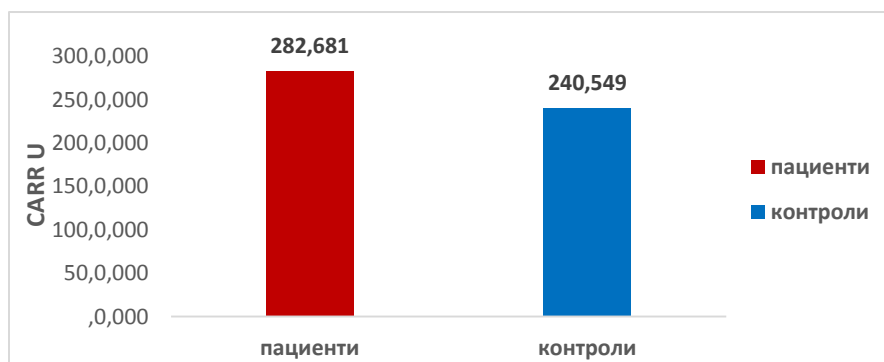
Со цел да испитаме дали постои разлика во концентрацијата на вкупните хидропероксиди (HP), како маркери за липидна пероксидација, најнапред ја одредивме средната концентрација на вкупните хидропероксиди во плазмата кај пациентите со КАБ и кај здрави контролни крводарители.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.13 и во графикон бр.13.

Табела бр.13: Концентрацијата на вкупни хидропероксиди (HP) кај пациенти со КАБ и здрави контролни пациенти

Variable	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. deviation
VK. HP (CARR U) пациенти	300	111,658	530,542	282,681	73,869
VK. HP (CARR U) контроли	30	141,000	389,235	240,549	62,186

(t, $p=0,003$) (Mann-Whitney Tes, $p=0,00185$)



Графикон бр.13: Концентрацијата на вкупни хидропероксиди (HP) кај пациенти со КАБ и здрави контролни пациенти

Врз основа на податоците од табела бр.13 и графикон бр.13 може да се види дека средната вредност на концентрацијата кај пациентите со КАБ изнесува 282,7 CARR U, а кај здрави контролни пациенти изнесува 240,5 CARR U.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на вкупните хидропероксиди меѓу пациентите со КАБ и здравите контролни пациенти ($p=0,00185$).

Анализата покажува дека концентрацијата на вкупните хидропероксиди е поголема кај пациентите со КАБ во споредба со здравите контролни пациенти.

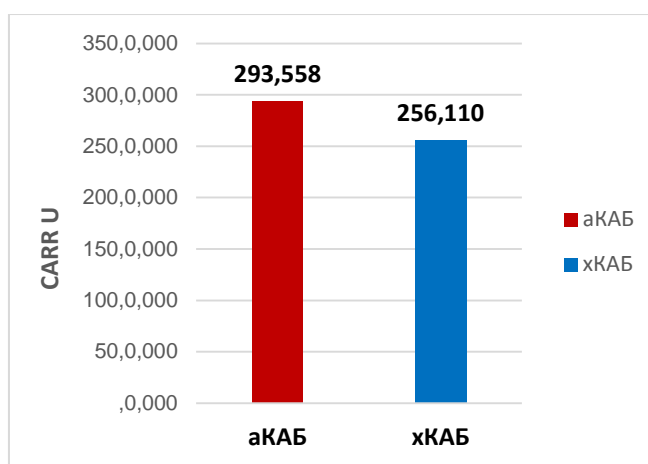
Понатамошен интерес беше да се утврди дали постои разлика во нивото на вкупните хидропероксиди (HP), помеѓу пациентите со акутна коронарна болест и хронична (исхемична) коронарна болест на срцето. Со таа цел, направивме анализа на средните концентрации на вкупните хидропероксиди помеѓу овие две групи.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.14 и графикон бр.14.

Табела бр.14: Концентрација на НР меѓу двете групи на болни [акутна КАБ и хронична (исхемична) КАБ]

Variable	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. deviation
ВК. НР (CARR U) аКАБ	187	126,000	530,542	293,558	76,262
ВК. НР (CARR U) хКАБ	113	111,657	480,860	256,110	72,065

(t, p=0,858) (Mann-Whitney Tes, p=0,0102)



Графикон бр.14: Концентрација на НР меѓу двете групи на болни [акутна КАБ и хронична (исхемична) КАБ]

Од табела бр.14 и графикон бр.14 може да се види дека средната вредност на концентрацијата на вкупните хидропероксиди кај пациентите со акутна КАБ изнесува 293,558 CARR U, а кај пациентите со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето изнесува 256,110 CARR U.

Статистичката анализа на добиените вредности укажува дека постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на вкупните хидропероксиди кај пациентите со акутна КАБ и со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето.

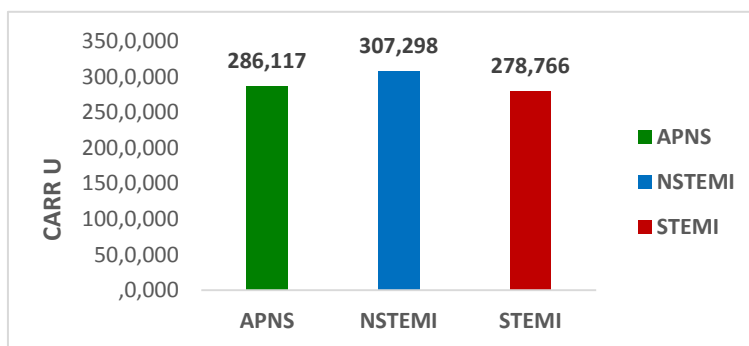
Со цел да видиме дали постои значајна разлика во концентрацијата на вкупните хидропероксиди помеѓу пациентите во групата со акутна КАБ, ги анализиравме средните концентрации меѓу пациентите со акутен миокарден инфаркт со СТ-сегмент елевација (STEMI), акутен миокарден инфаркт без СТ-сегмент елевација (NSTEMI) и со нестабилна ангина пекторис (APNS).

Резултатите се прикажани табеларно и графички во табела бр. 15 и графикон бр. 15.

Табела бр.15: Концентрација на вкупни хидропероксиди помеѓу подгрупите од групата на акутна коронарна артериска болест

Statistic	VK. HP APNS	VK. HP NSTEMI	VK. HP STEMI
N	81	22	84
Minimum	126,000	191,513	158,356
Maximum	530,542	448,847	499,013
Mean	286,117	307,298	278,766
Standard deviation	77,145	73,427	68,876

(ANOVA, $p=0,265$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,0719$)



Графикон бр.15: Концентрација на вкупни хидропероксиди помеѓу подгрупите од групата на акутна коронарна артериска болест

Од табела бр.15 и графикон бр.15 се гледа дека средните концентрации на вкупните хидропероксиди меѓу пациентите со акутна КАБ се разликуваат, при што највисоки вредности од 307,3 CARR U се најдени кај пациентите со NSTEMI, кај пациентите со APNS се 286,1 CARR U, а најниски вредности од 278,8 CARR U се регистрирани кај пациентите со STEMI.

Понатамошната статистичка анализа на податоците покажува дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на вкупните хидропероксиди помеѓу испитаниците во групата на акутна КАБ: меѓу STEMI, NSTEMI и APNS.

Со цел да испитаеме дали постои разлика во концентрацијата на вкупните хидропероксиди помеѓу пациентите со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето ги анализиравме средните вредности меѓу пациентите по прележан миокарден инфаркт (St.post IM), кај пациентите кои имале миокардна ревакуларизација со перкутани коронарни интервенции и/или коронарна байпас хирургија и други ревакуларизациони процедури (St.post PCI/CABG), и кај пациентите со асимптоматска КАБ.

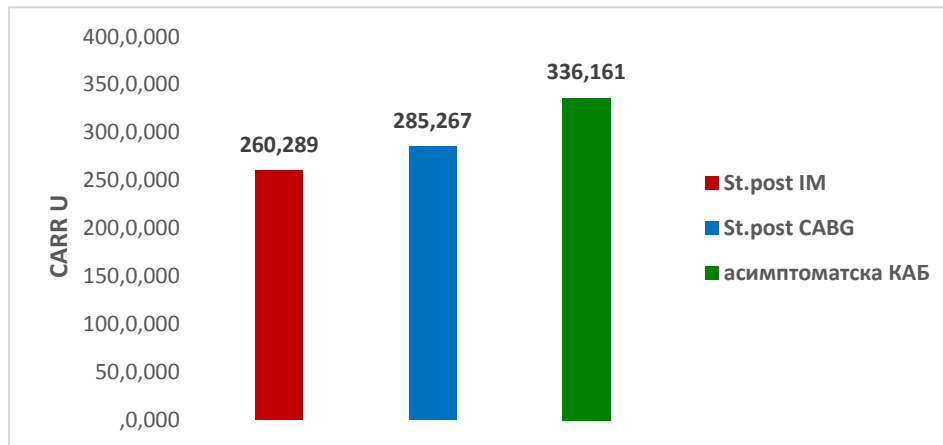
Резултатите се прикажани табеларно и графички во табела бр.16 и графикон бр.16.

Табела бр.16: Концентрација на вкупни хидропероксиди помеѓу подгрупите од групата на хронична коронарна (исхемична) болест на срцето

Statistic	VK. HP St.post IM	VK. HP St.post PCI/St.post CABG	VK. HP асимптоматска КАБ
N	66	30	17
Minimum	111,658	180,712	163,059
Maximum	484,103	417,492	480,868
Mean	260,289	285,267	336,161
Standard deviation	68,398	61,995	92,003

(ANOVA, p=0,001) (Kruskall-Wallis ANOVA, p=0,0006)

Contrast	Pr > Diff	Significant
асимптоматска КАБ vs St.post IM	0,0004	Yes
асимптоматска КАБ vs St.post PCI/St.post CABG	0,0211	Yes
St.post PCI/St.post CABG vs St.post IM	0,0211	Yes



Графикон бр.16: Концентрација на вкупни хидропероксиди помеѓу подгрупите од групата на хронична коронарна (исхемична) болест на срцето

Од табела бр.16 и графикон бр.16 се гледа дека средните концентрации на вкупните хидропероксиди меѓу пациентите со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето се разликуваат, при што највисоки вредности од 336,2 CARR U се регистрирани кај пациентите со асимптоматска КАБ, кај пациентите по миокардна реваскуларизација со перкутана коронарна интервенција и/или коронарна бајпас хирургија изнесува 285,3 CARR U, а најниски вредности од 260,3 CARR U кај пациентите по прележан миокарден инфаркт.

Статистичката анализа на податоците покажува дека постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на вкупните хидропероксиди помеѓу испитаниците во групата на хронична (исхемична)

коронарна болест на срцето и тоа помеѓу: пациентите со асимптоматска КАБ и пациентите по прележан миокарден инфаркт (St.post IM); потоа помеѓу пациентите со асимптоматска КАБ и пациентите по миокардна ревакуларизација со перкутана коронарна интервенција и/или коронарна байпас хирургија и други ревакуларизациони процедури; како и помеѓу пациентите по прележан миокарден инфаркт (St.post IM) и пациентите по миокардна ревакуларизација со перкутана коронарна интервенција и/или коронарна байпас хирургија и други ревакуларизациони процедури.

7.4. Определување на активност на антиоксидантни ензими

7.4.1. Активност на еритроцитната супероксид димутаза (SOD)

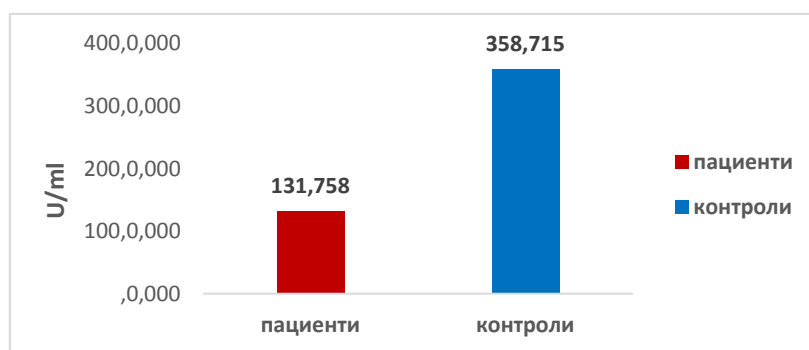
Со цел да испитаме дали постои разлика во активноста на супероксид димутаза (SOD) во испитуваната група, најнапред ја одредивме активноста на супероксид димутазата во плазмата кај пациентите со КАБ и кај здравите контролни пациенти.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.17 и во графикон бр.17.

Табела бр.17: Активност на SOD кај пациенти со КАБ и здрави контролни пациенти

Variable	Observations	Minimum	Maximum	Mean	SD
SOD (U/ml) /пациенти	297	10,478	571,631	131,758	113,039
SOD (U/ml)/ контроли	30	131,446	767,902	358,715	180,949

(t - test, $p < 0,0001$) (Mann-Whitney Tes, $p = 0,00001$)



Графикон бр.17: Активност на SOD кај пациенти со КАБ и здрави контролни пациенти

Врз основа на податоците од табела бр.17 и графикон бр.17 може да се види дека средната вредност на активноста на SOD кај пациентите со КАБ изнесува 122,690U/ml, а кај здравите контролни пациенти изнесува 358,715U/ml.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на супероксид дизмутазата (SOD) кај пациентите со КАБ и здравите контролни пациенти ($p=0,00001$).

Анализата покажува дека активноста на супероксид дизмутаза (SOD) е помала кај пациентите со КАБ во споредба со здравите контролни пациенти.

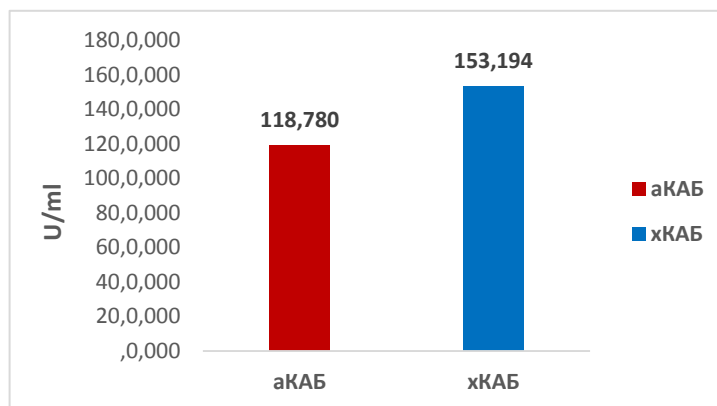
Понатаму од интерес ни беше да се утврди дали постои разлика во активноста на супероксид дизмутаза помеѓу пациентите со акутна коронарна болест и хронична (исхемична) коронарна болест на срцето. Со таа цел, направивме анализа на средните вредности на активноста на супероксид дизмутаза помеѓу овие две групи.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.18 и графикон бр.18.

Табела бр.18: Активност на SOD меѓу двете групи на болни [акутна КАБ и хронична (исхемична) КАБ]

Variable	N	Minimum	Maximum	Mean	SD
SOD (U/ml) аКАБ	185	10,478	571,631	118,780	106,887
SOD (U/ml) хКАБ	112	16,606	560,085	153,194	119,964

(t - тест, $p=0,419$) (Mann-Whitney Tes, $p=0,0031$)



Графикон бр.18: Активност на SOD меѓу двете групи на болни [акутна КАБ и хронична (исхемична) КАБ]

Од табела бр.18 и графикон бр.18 може да се види дека средната вредност на активноста на супероксид дизмутаза кај пациентите со акутна КАБ изнесува 118,780 U/ml, а кај пациентите со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето изнесува 153,194 U/ml.

Статистичката анализа на добиените вредности укажуваат дека постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на супероксид дизмутаза (SOD) кај пациентите со акутна КАБ и со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето ($p=0,0031$).

Анализата покажува дека активноста на супероксид дизмутаза е поголема кај пациентите со хронична коронарна (исхемична) болест на срцето во споредба со пациентите со акутна КАБ.

За да видиме дали постои значајна разлика во активноста на супероксид дизмутаза помеѓу пациентите со акутна КАБ, ја анализиравме активноста на SOD меѓу пациентите со акутен миокарден инфаркт со СТ-сегмент елевација (STEMI), акутен миокарден инфаркт без СТ-сегмент елевација (NSTEMI) и со нестабилна ангина пекторис (APNS).

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.19 и графикон бр.19.

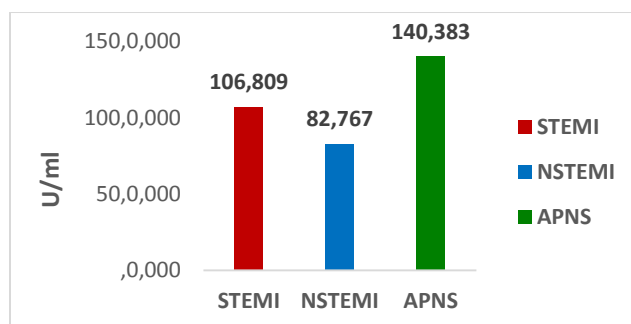
Табела бр.19: Активност на SOD помеѓу подгрупите од групата на акутна коронарна артериска болест

Statistic	SOD U/ml STEMI	SOD U/ml NSTEMI	SOD U/ml APNS
N	83	21	81
Minimum	12,118	10,478	10,477
Maximum	551,222	260,022	571,631
Mean	106,809	82,767	140,383
SD	91,066	79,016	123,507

(ANOVA, $p=0,034$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,034$)

Contrast	Pr > Diff	Significant
APNS vs NSTEMI	0.046	Yes
APNS vs STEMI	0.106	No
STEMI vs NSTEMI	0.620	No

Tukaj – тест ($p=0,046$)



Графикон бр.19: Активност на SOD помеѓу подгрупите од групата на акутна коронарна артериска болест

Од табела бр.19 и графикон бр.19 се гледа дека средните вредности на активноста на супероксид дизмутаза меѓу пациентите со акутна КАБ се разликуваат, при што највисоки вредности од 140,383 U/ml кај пациентите со

APNS, кај пациентите со STEMI се 106,809 U/ml, а најниски вредности од 82,767 U/ml се регистрирани кај пациентите со NSTEMI.

Понатамошната статистичка анализа на податоците покажува дека постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на супероксид дизмутаза помеѓу испитаниците во групата на акутна КАБ: меѓу STEMI, NSTEMI и APNS.

Анализата покажува дека активноста на супероксид дизмутаза е најголема кај пациентите со APNS, потоа кај пациентите со STEMI, а најмали кај пациентите со NSTEMI. Статистички значајно се разликуваат средните вредности помеѓу APNS и NSTEMI ($p=0,046$).

Со цел да испитаме дали постои разлика во активноста на супероксид дизмутазата помеѓу пациентите со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето ги анализиравме средните вредности на активноста меѓу пациентите по прележан миокарден инфаркт (St.post IM) кај пациентите кои имале миокардна ревакуларизација со перкутани коронарни интервенции и/или коронарна бајпас хирургија и други ревакуларизациони процедури (St.post PCI/CABG), како и кај пациентите со асимптоматска КАБ.

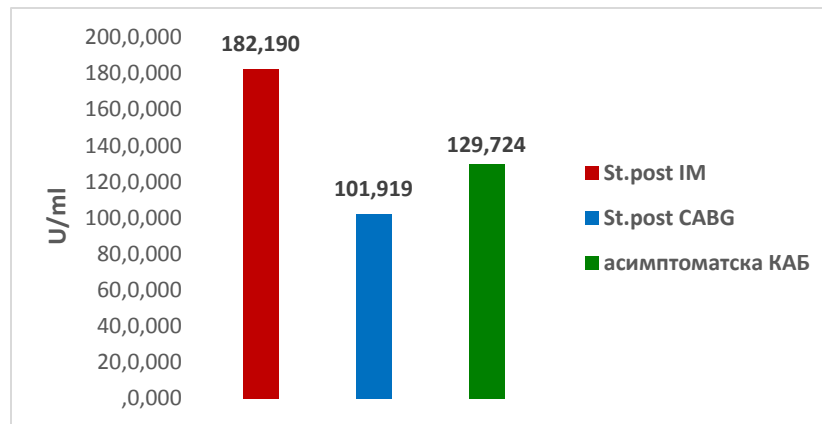
Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.20 и графикон бр.20.

Табела бр.20: Активност на SOD помеѓу подгрупите од групата на хронична коронарна (исхемична) болест на срцето

Statistic	SOD U/ml St.post IM	SOD U/ml St.post PCI/St.post CABG	SOD U/ml асимптоматска КАБ
N	66	30	16
Minimum	16,606	26,002	19,205
Maximum	560,085	327,348	525,138
Mean	182,190	101,919	129,724
SD	122,075	76,895	114,717

(ANOVA, $p=0,113$) (Kruskal-Wallis ANOVA, $p=0,0010$)

Contrast	p	Significant
асимптоматска КАБ vs St.post PCI/St.post CABG	0,8626	No
асимптоматска КАБ vs St.post IM	0,0211	Yes
St.post IM vs St.post PCI/St.post CABG	0,0006	Yes



Графикон бр.20: Активност на SOD помеѓу подгрупите од групата на хронична коронарна (исхемична) болест на срцето

Од табела бр.20 и графикон бр.20 се гледа дека средните вредности на активноста на супероксид дизмутаза меѓу пациентите со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето се разликуваат, при што највисоки вредности од 144,425U/ml се регистрирани кај пациентите по прележан миокарден инфаркт (St.post IM), кај пациентите со асимптоматска КАБ изнесува 129,724U/ml, а најниски вредности од 95,230U/ml кај пациентите по миокардна ревакуларизација со перкутани коронарни интервенции и/или коронарна байпас хирургија и други ревакуларизациони процедури (St.post PCI/CABG).

Статистичката анализа на податоците покажува дека постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на супероксид дизмутаза помеѓу испитаниците во групата на хронична (исхемична) болест на срцето и тоа помеѓу: пациентите со асимптоматска КАБ и пациентите по прележан МИ (St.post IM); како и помеѓу пациентите по миокардна ревакуларизација со перкутани коронарни интервенции и/или коронарна байпас хирургија и други ревакуларизациони процедури (St.post PCI/CABG) и пациентите по прележан МИ (St.post IM).

Анализата покажува дека активноста на супероксид дизмутаза е најголема кај пациентите по миокардна ревакуларизација со перкутани коронарни интервенции и/или коронарна байпас хирургија и други ревакуларизациони процедури (St.post PCI/CABG), потоа кај пациентите по прележан миокарден инфаркт (St.post IM), а најниска активност кај пациентите со асимптоматска. КАБ

7.4.2. Активност на еритроцитна каталаза (CAT)

Со цел да испитаме дали постои разлика во активноста на еритроцитната каталаза (CAT), најнапред ја одредивме средната концентрација на активност на каталазата и тоа, кај пациентите со КАБ и кај здрави контролни пациенти.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.21 и во графикон бр.21.

Табела бр.21: Активност на САТ кај пациенти со КАБ и здрави контролни пациенти

Variable	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. deviation
CATALASE (KU/L) пациенти	300	0,046	0,147	0,061	0,040
CATALASE (KU/L) контроли	29	0,033	0,163	0,099	0,037

(t, $p < 0,0001$) (Mann-Whitney Tes, $p = 0,0004$)

Variable	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. deviation
CATALASE (U/L) пациенти	285	0,313	147,374	64,610	38,106
CATALASE (U/L) контроли	29	32,655	163,135	99,078	36,660

($t = -4,656$, $p < 0,0001$) (Mann-Whitney Tes, $p = 0,000013$)



Графикон бр.21: Активност на САТ кај пациенти со КАБ и здрави контролни пациенти

Врз основа на податоците од табела бр.21 и графикон бр.21 може да се види дека средната вредност на активност на САТ кај пациентите со КАБ изнесува 0,061KU/L, а кај здравите контролни пациенти изнесува 0,099KU/L.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на каталазата (CAT) кај испитаниците со КАБ и здравите контролни пациенти.

Анализата покажува дека активноста на каталаза е помала кај пациентите со КАБ во споредба со здравите контролни пациенти.

Понатамошен интерес беше да се утврди дали постои разлика во активноста на каталазата, помеѓу пациентите со акутна коронарна болест и хронична (исхемична) коронарна болест на срцето. Со таа цел, направивме анализа на средните вредности на активноста на каталаза помеѓу овие две групи.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.22 и графикон бр.22.

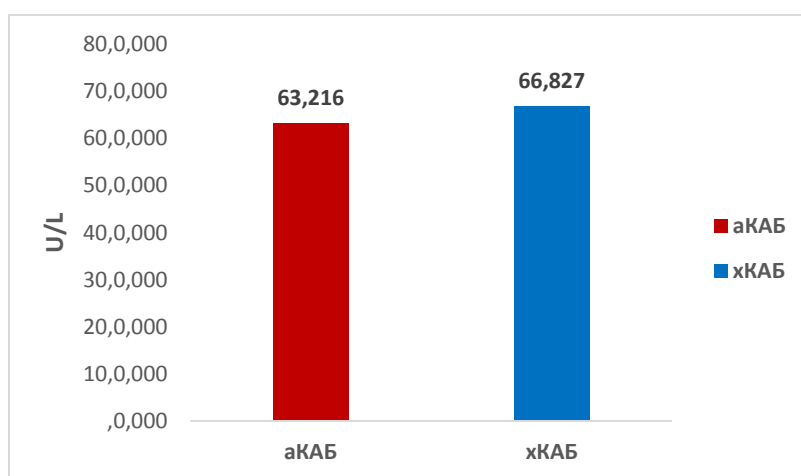
**Табела бр.22: Активност на САТ меѓу двете групи на болни
[акутна КАБ и хронична (исхемична) КАБ]**

Variable	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. deviation
CATALASE (KU/L) аКАБ	187	-0,009	0,138	0,059	0,042
CATALASE (KU/L) хКАБ	113	-0,046	0,147	0,065	0,038

(t, p=0,241) (Mann-Whitney Tes, p=0,2204)

Variable	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. deviation
CATALASE (U/L) аКАБ	175	0,313	138,293	63,216	39,515
CATALASE (U/L) хКАБ	110	0,313	147,374	66,827	35,814

(t, p=0,437) (Mann-Whitney Tes, p=0,4590)



**Графикон бр.22: Активност на САТ меѓу двете групи на болни
[акутна КАБ и хронична (исхемична) КАБ]**

Од табела бр.22 и графикон бр.22 може да се види дека средната активност на каталазата кај пациентите со акутна КАБ изнесува 0,059 KU/L, а кај пациентите со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето изнесува 0,065 KU/L.

Статистичката анализа на добиените вредности укажува дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на каталазата кај пациентите со акутна КАБ и со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето.

Анализата покажува дека активноста на каталаза е поголема кај пациентите со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето во споредба кај пациентите со акутна коронарна артериска болест.

Со цел да видиме дали постои значајна разлика во активноста на каталазата помеѓу пациентите со акутна КАБ, ги анализиравме средните вредности на активноста на каталазата меѓу пациентите со акутен миокарден инфаркт со СТ-сегмент елевација (STEMI), акутен миокарден инфаркт без СТ-сегмент елевација (NSTEMI) и со нестабилна ангина пекторис (APNS).

Резултатите се прикажани табеларно и графички на табела бр. 23 и графикон бр. 23.

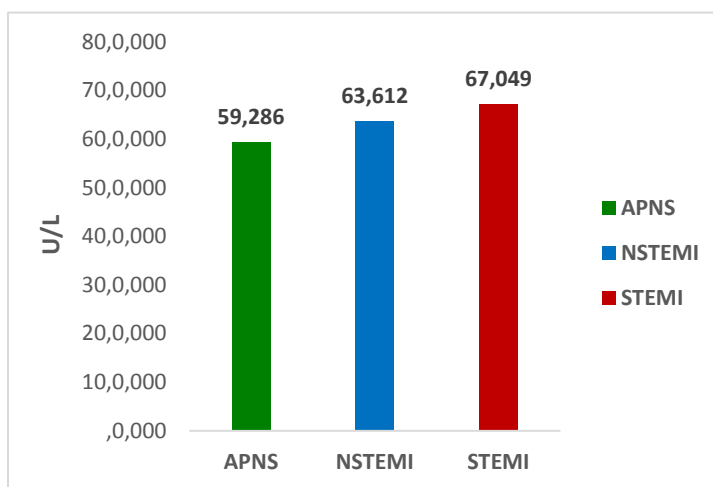
Табела бр.23: Активност на САТ помеѓу подгрупите од групата на акутна коронарна артериска болест

Statistic	CATALASE (KU/L) APNS	CATALASE (KU/L) NSTEMI	CATALASE (KU/L) STEMI
N	81	22	84
Minimum	-0,006	-0,003	-0,009
Maximum	0,138	0,128	0,133
Mean	0,057	0,055	0,062
Standard deviation	0,041	0,045	0,042

(ANOVA, p=0,653) (Kruskall-Wallis ANOVA, p=0,6541)

Statistic	CATALASE (U/L) APNS	CATALASE (U/L) NSTEMI	CATALASE (U/L) STEMI
N	78	19	78
Minimum	0,313	0,430	1,309
Maximum	138,293	127,805	133,078
Mean	59,286	63,612	67,049
Standard deviation	39,461	41,819	39,140

(ANOVA, p=0,473) (Kruskall-Wallis ANOVA, p=0,4593)



Графикон бр.23: Активност на САТ помеѓу подгрупите од групата на акутна коронарна артериска болест

Од табела бр.23 и графикон бр.23 се гледа дека средните вредности на активност на каталазата меѓу пациентите со акутна КАБ се разликуваат, при што највисоки вредности од 0,062 KU/L кај пациентите со STEMI, кај пациентите со

APNS 0,052 KU/L, а најниски вредности од 0,055 се регистрирани кај пациентите со NSTEMI.

Понатамошната статистичка анализа на податоците покажува дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на каталазата помеѓу испитаниците во групата на акутна КАБ: меѓу STEMI, NSTEMI и APNS.

Анализата покажува дека активноста на каталаза е најголема кај пациентите со STEMI, потоа кај пациентите со APNS, а најниска активност е присутна кај пациентите со NSTEMI.

Со цел да испитаме дали постои разлика во активноста на каталазата помеѓу пациентите со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето ги анализиравме средните вредности на активноста меѓу пациентите по прележан миокарден инфаркт (St.post IM) кај пациентите по миокардна реваскуларизација со перкутани коронарни интервенции и/или коронарна байпас хирургија и други реваскуларизациони процедури (St.post PCI/CABG), како и кај пациентите со асимптоматска КАБ.

Резултатите се прикажани табеларно и графички во табела бр. 24 и графикон бр. 24.

Табела бр.24: Активност на САТ помеѓу подгрупите од групата на хронична коронарна (исхемична) болест на срцето

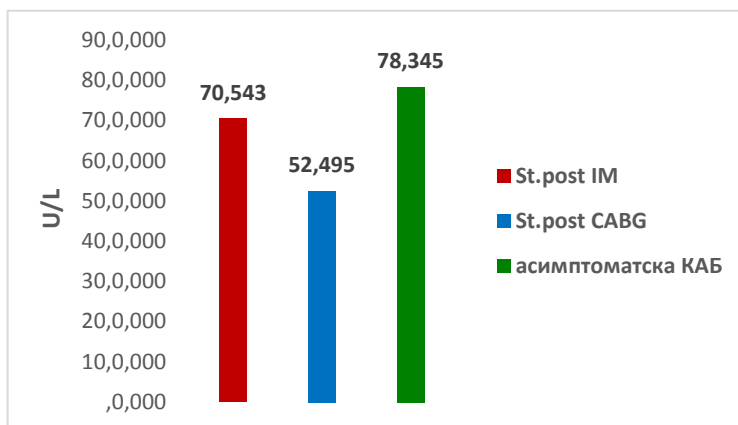
Statistic	CATALASE (KU/L) St.post IM	CATALASE (KU/L) St.post PCI/St.post CABG	CATALASE (KU/L) асимптоматска КАБ
N	66	30	17
Minimum	-0,046	0,001	0,019
Maximum	0,136	0,120	0,147
Mean	0,067	0,052	0,078
Standard deviation	0,038	0,035	0,041

(ANOVA, p=0,065) (Kruskall-Wallis ANOVA, p=0,0769)

Statistic	CATALASE (U/L) St.post IM	CATALASE (U/L) St.post PCI/St.post CABG	CATALASE (U/L) асимптоматска КАБ
N	63	30	17
Minimum	0,313	0,665	19,296
Maximum	136,242	119,544	147,374
Mean	70,543	52,495	78,345
Standard deviation	33,344	34,605	40,974

(ANOVA, p=0,025) (Kruskall-Wallis ANOVA, p=0,0394)

Contrast	p	Significant
асимптоматска КАБ vs St.post PCI/St.post CABG	0,0416	Yes
асимптоматска КАБ vs St.post IM	0,6089	No
St.post IM vs St.post PCI/St.post CABG	0,0238	Yes



Графикон бр.24: Активност на САТ помеѓу подгрупите од групата на хронична коронарна (исхемична) болест на срцето

Од табела бр.24 и графикон бр.24 се гледа дека средните вредности на активноста на каталазата меѓу пациентите со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето се разликуваат, при што највисоки вредности од 0,078 KU/L се регистрирани кај пациентите со асимптоматска КАБ, кај пациентите по прележан миокарден инфаркт (St. post IM) изнесува 0,067 KU/L, а најниски вредности од 0,052 KU/L кај пациентите по миокардна ревакуларизација со перкутани коронарни интервенции и/или коронарна байпас хирургија и други ревакуларизациони процедури (St.post PCI/CABG).

Статистичката анализа на податоците покажува дека постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на каталазата помеѓу пациентите во групата на хронична (исхемична) болест на срцето и тоа помеѓу: пациентите по миокардна ревакуларизација со перкутани коронарни интервенции и/или коронарна байпас хирургија и други ревакуларизациони процедури (St.post PCI/CABG) и асимптоматска КАБ; како и помеѓу пациентите по миокардна ревакуларизација со перкутани коронарни интервенции и/или коронарна байпас хирургија и други ревакуларизациони процедури (St.post PCI/CABG) и пациентите по прележан миокарден инфаркт (St.post IM).

Анализата покажува дека активноста на каталаза е најголема кај пациентите со асимптоматска КАБ, потоа кај пациентите по прележан миокарден инфаркт (St.post IM), а најниска активност е присутна кај пациентите по миокардна ревакуларизација со перкутани коронарни интервенции и/или коронарна байпас хирургија и други ревакуларизациони процедури (St.post PCI/CABG).

7.4.3. Активност на еритроцитната глутатион пероксидаза (GPX)

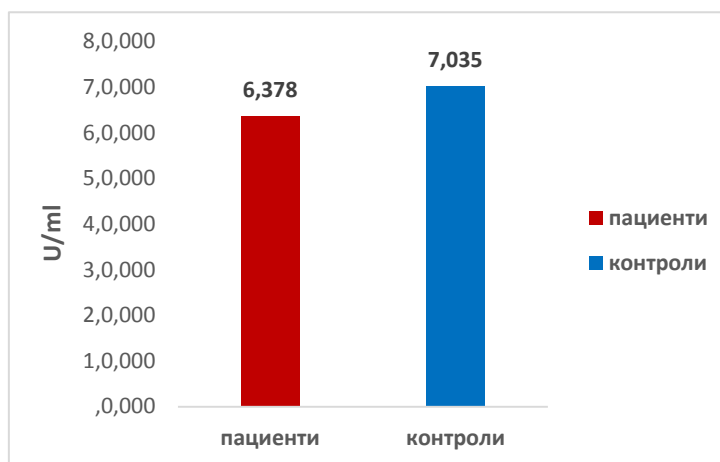
Со цел да испитаме дали постои разлика во активноста на глутатион пероксидаза (GPX), најнапред ја одредивме средната вредност на активноста на глутатион пероксидаза кај пациентите со КАБ и кај здравите контролни пациенти.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.25 и во графикон бр.25.

Табела бр.25: Активност на GPX кај пациенти со КАБ и здрави контролни пациенти

Variable	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. deviation
GPX (U/ml) пациенти	117	0,158	32,241	6,378	6,052
GPX (U/ml) контроли	20	1,406	18,194	7,035	5,516

($t=-4,454$, $p=0.651$) (Mann-Whitney Tes, $p=0,3767$)



Графикон бр.25: Активност на GPX кај пациенти со КАБ и здрави контролни пациенти

Врз основа на податоците од табела бр.25 и графикон бр.25 може да се види дека средната вредност на активност на GPX кај пациентите со КАБ изнесува 6,378 U/ml, а кај здравите контролни пациенти изнесува 5,516 U/ml.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на глутатион пероксидаза (GPX) кај испитаниците со КАБ и здравите контролни пациенти.

Анализата покажува дека активноста на глутатион пероксидаза е помала кај пациентите со КАБ во споредба со здравите контролни пациенти.

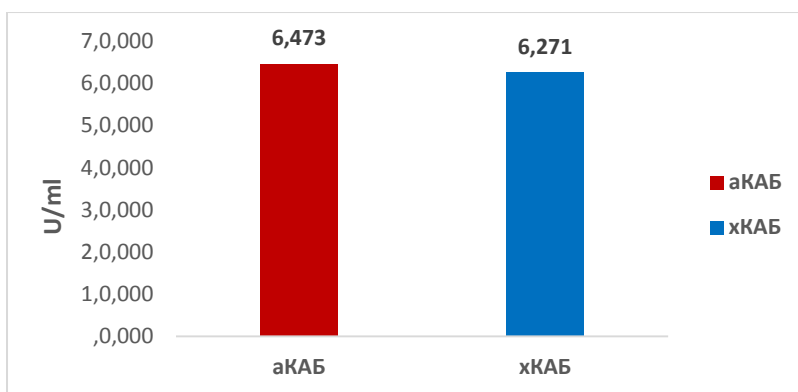
Од интерес, иста така, беше да се утврди дали постои разлика во активноста на глутатион пероксидаза, помеѓу пациентите со акутна коронарна болест и хронична (исхемична) коронарна болест на срцето. За таа цел направивме анализа на средните вредности на активноста на глутатион пероксидаза помеѓу овие две групи.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички на табела бр.26 и графикон бр.26.

Табела бр.26: Активност на GPX меѓу двете групи на болни [акутна КАБ и хронична (исхемична) КАБ]

Variable	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. deviation
GPX (U/ml) аКАБ	62	0,158	32,241	6,473	6,918
GPX (U/ml) хКАБ	55	0,158	26,458	6,271	4,957

(t, p=0,858) (Mann-Whitney Tes, p=0,4315)



Графикон бр.26: Активност на GPX меѓу двете групи на болни [акутна КАБ и хронична (исхемична) КАБ]

Од табела бр.26 и графикон бр.26 може да се види дека средната вредност на активноста на глутатион пероксидаза кај пациентите со акутна КАБ изнесува 6,473 U/ml, а кај пациентите со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето изнесува 6,271 U/ml.

Статистичката анализа на добиените вредности укажува дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на глутатион пероксидаза кај пациентите со акутна КАБ и со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето.

Анализата покажува дека активноста на глутатион пероксидаза е поголема кај пациентите со акутна коронарна артериска болест во споредба со пациентите со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето.

Со цел да видиме дали постои значајна разлика во активноста на глутатион пероксидаза помеѓу пациентите со акутна КАБ, ги анализираваме средните концентрации меѓу пациентите со акутен миокарден инфаркт со СТ-сегмент елевација (STEMI), акутен миокарден инфаркт без СТ-сегмент елевација (NSTEMI) и со нестабилна ангина пекторис (APNS).

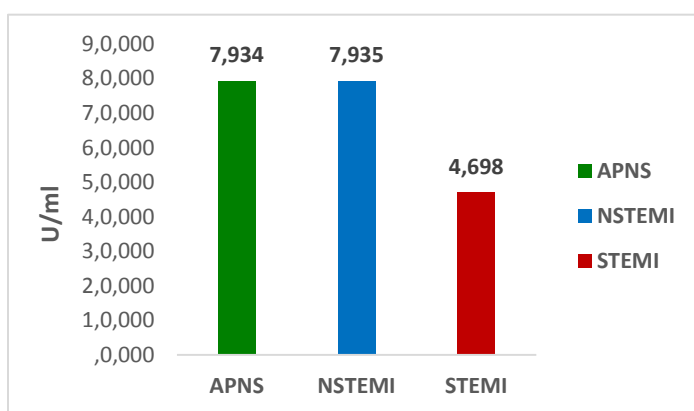
Резултатите се прикажани табеларно и графички на табела бр. 27 и графикон бр. 27.

Табела бр.27: Активност на GPX помеѓу подгрупите од групата на акутна коронарна артериска болест

Statistic	GPX APNS	GPX NSTEMI	GPX STEMI
N	21	13	28
Minimum	0,158	1,836	0,437
Maximum	32,241	18,438	27,484
Mean	7,934	7,935	4,698
Standard deviation	8,779	5,373	5,680

(ANOVA, $p=0,188$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,0314$)

Contrast	p	Significant
APNS vs NSTEMI	0.3209	No
APNS vs STEMI	0.0972	No
STEMI vs NSTEMI	0.0121	Yes



Графикон бр.27: Активност на GPX помеѓу подгрупите од групата на акутна коронарна артериска болест

Од табела бр.27 и графикон бр.27 се гледа дека средните вредности на активноста на глутатион пероксидаза меѓу пациентите со акутна КАБ се разликуваат, при што највисоки вредности од 7,935 U/ml кај пациентите со NSTEMI, кај пациентите со STEMI 7,934 U/ml, а најниски вредности од 4,698 U/ml се регистрирани кај пациентите со APNS.

Понатамошната статистичка анализа на податоците покажува дека постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на глутатион пероксидаза помеѓу испитаниците во групата на акутна КАБ: и тоа значајноста беше сигнификантна помеѓу пациентите со STEMI и NSTEMI.

Анализата покажува дека активноста на глутатион пероксидаза е најголема кај пациентите со NSTEMI, потоа кај пациентите со STEMI, а најниска кај пациентите со APNS.

Со цел да испитаме дали постои разлика во активноста на глутатион пероксидаза помеѓу пациентите со хронична (исхемична) коронарна болест на

срцето ги анализираваме средните вредности на активност меѓу пациентите по прележан миокарден инфаркт (St.post IM), кај пациентите по миокардна реваскуларизација со перкутани коронарни интервенции и/или коронарна бајпас хирургија и други реваскуларизациони процедури (St.post PCI/CABG), како и кај пациентите со асимптоматска КАБ.

Резултатите се прикажани табеларно и графички во табела бр.28 и графикон бр.28.

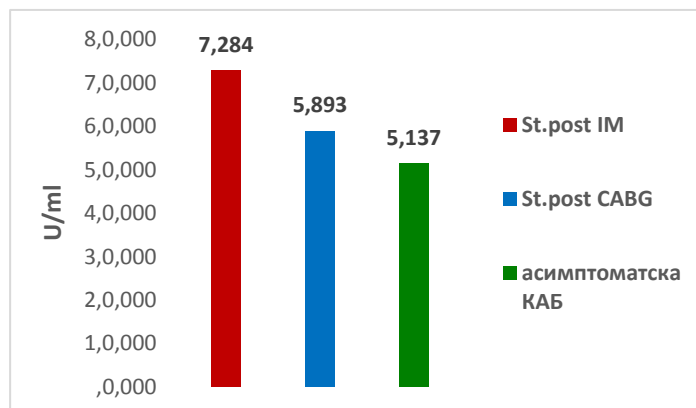
Табела бр.28: Активност на GPX помеѓу подгрупите од групата на хронична коронарна (исхемична) болест на срцето

Statistic	GPx St.post IM	GPx St.post PCI/St.post CABG	GPx асимптоматска КАБ
N	22	20	13
Minimum	1,090	0,624	0,158
Maximum	26,458	14,707	15,453
Mean	7,284	5,893	5,137
Standard deviation	5,627	4,480	4,460

(ANOVA, $p=0,432$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,3960$)

Contrast	Pr > Diff	Significant
асимптоматска КАБ vs St.post IM	0,000	Yes
асимптоматска КАБ vs St.post PCI/St.post CABG	0,051	No
St.post PCI/St.post CABG vs St.post IM	0,249	No

(Тукaj – тест, $p=0,000$)



Графикон бр.28: Активност на GPX помеѓу подгрупите од групата на хронична коронарна (исхемична) болест на срцето

Од табела бр.28 и графикон бр.28 се гледа дека средните вредности на активноста на глутатион пероксидаза меѓу пациентите со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето се разликуваат, при што највисоки вредности од 7,284 U/ml се регистрирани кај пациентите по прележан миокарден инфаркт (St.post IM), кај пациентите по миокардна ревакуларизација со перкутани коронарни интервенции и/или коронарна бајпас хирургија и други ревакуларизациони процедури (St.post PCI/CABG изнесува 5,893 U/ml, а најниски вредности од 5,137 U/ml кај пациентите со асимптоматска КАБ).

Статистичката анализа на податоците покажува дека постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на глутатион пероксидаза помеѓу пациентите по прележан миокарден инфаркт (St.post IM) и асимптоматска КАБ, од испитаниците од групата со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето.

Анализата покажува дека активноста на глутатион пероксидаза е најголема кај пациентите по прележан миокарден инфаркт (St.post IM), потоа кај пациентите по миокардна ревакуларизација со перкутани коронарни интервенции и/или коронарна бајпас хирургија и други ревакуларизациони процедури (St.post PCI/CABG), а најниска кај пациентите со асимптоматска КАБ.

7.5. Биолошки маркери на оксидативен стрес и пушење

7.5.1. Според пушачки статус

Со цел да испитаме дали постои разлика во концентрацијата на малондиалдехидот (MDA) кај пациентите со КАБ во зависност од пушачкиот статус, пациентите ги поделивме на пациенти кои никогаш не пушеле цигари, активни пушачи и поранешни пушачи кои прекинале со активно пушење најмалку пред една година и повеќе.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.29 и во графикон бр.29.

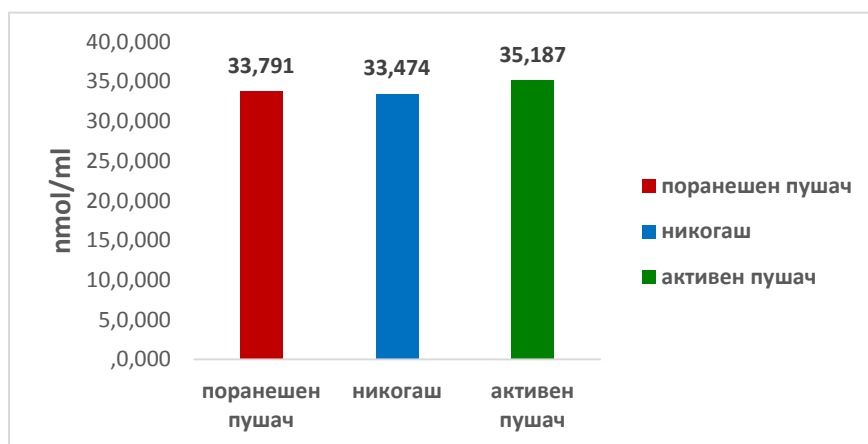
Табела бр.29: Концентрација на MDA кај пациенти со КАБ во зависност од пушачкиот статус

	Број на пациенти	Миним ум	Максим ум	Просечна вредност	Стандардна девијација
MDA поранешен пушач	69	0,051	0,481	0,179	0,072
MDA -никогаш	129	0,024	0,631	0,176	0,077
MDA активен пушач	102	0,058	0,882	0,192	0,103

(ANOVA, $p=0,344$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,3376$)

	Број на пациенти	Мини мум	Макси мум	Просечна вредност	Стандардна девијација
MDA (nmol/ml) поранешен пушач	69	20,153	65,915	33,791	7,605
MDA (nmol/ml) никогаш	129	17,260	81,857	33,474	8,178
MDA (nmol/ml) активен пушач	102	20,908	108,508	35,187	10,943

(ANOVA, $p=0,344$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,3129$)



Графикон бр.29: Концентрација на MDA кај пациенти со КАБ во зависност од пушачкиот статус

Врз основа на податоците од табела бр.29 и графикон бр.29 може да се види дека средната вредност на концентрацијата на MDA кај пациентите со КАБ кои активно пушат изнесува 35,187 nmol/ml, потоа кај пациентите кои прекинале да пушат изнесува 33,791 nmol/ml и најмала концентрација има кај пациентите кои никогаш не пушеле и изнесува 33,474 nmol/ml.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на малондиалдеhidот (MDA) кај пациентите со КАБ во зависност од пушачкиот статус.

Иако не постои статистичка значајност, анализата покажува дека концентрацијата на малондиалдеhidот е најголема кај пациентите со КАБ кои активно пушат, а најмала кај пациентите со КАБ кои никогаш не пушеле во текот на животот.

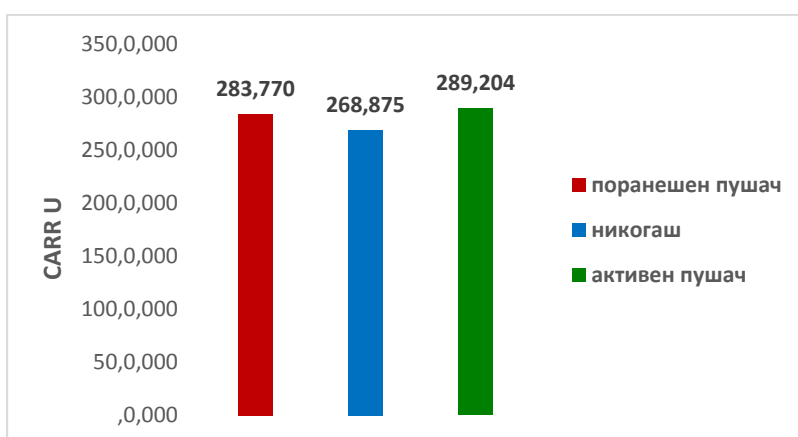
Понатаму испитавме дали постои разлика и во концентрацијата на вкупните хидропероксиди (HP) кај пациентите со КАБ во зависност од нивниот пушачки статус.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.30 и во графикон бр.30.

Табела бр.30. Концентрација на вкупни НР кај пациенти со КАБ во зависност од пушачкиот статус

	Број на пациенти	Минимум м	Максимум м	Просечна вредност	Стандардна девијација
VK. НР (CARR U) поранешен пушач	69	126,000	530,542	283,770	70,042
VK. НР (CARR U) никогаш	129	152,753	510,103	268,875	69,398
VK. НР (CARR U) активен пушач	102	111,658	484,103	289,204	78,551

(ANOVA, $p=0,180$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,0774$)



Графикон бр.30. Концентрација на вкупни НР кај пациенти со КАБ во зависност од пушачкиот статус

Врз основа на податоците од табела бр.30 и графикон бр.30 може да се види дека средната вредност на концентрацијата на вкупните хидропероксиди (НР) кај пациентите со КАБ кои активно пушат изнесува 289,204 CARR U, кај пациентите кои прекинале да пушат изнесува 283,770 CARR U и концентрацијата кај пациентите кои никогаш не пушеле изнесува 268,875 CARR U.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на вкупните хидропероксиди (НР) кај пациентите со КАБ во зависност од пушачкиот статус.

Како и концентрацијата на малондиалдехид, така и оваа анализа покажува дека концентрацијата на вкупните хидропероксиди е најголема кај пациентите со КАБ кои се активни пушачи, а најмала кај пациентите со КАБ кои никогаш не пушеле цигари.

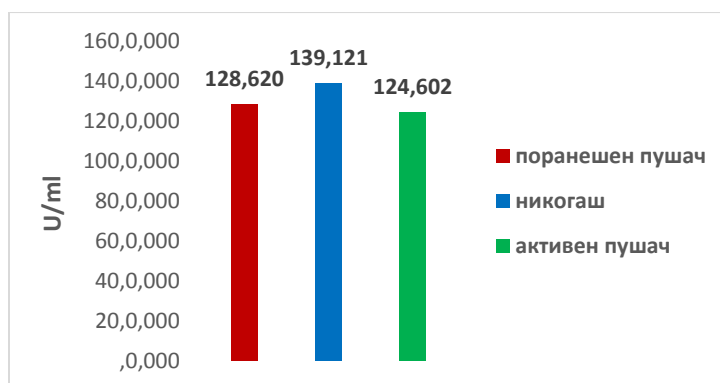
Со цел да испитаме дали постои разлика во активноста на антиоксидантните ензими, ја испитавме активноста на супероксид дизмутазата (SOD) кај пациентите со КАБ во зависност од пушачкиот статус.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.31 и во графикон бр.31.

Табела бр.31: Активноста на SOD кај пациенти со КАБ во зависност од пушачкиот статус

	Број на пациенти	Минимум	Максимум	Просечна вредност	Стандардна девијација
SOD (U/ml) поранешен пушач	69	10,477	571,631	128,620	114,651
SOD (U/ml) никогаш	127	12,118	560,085	139,121	122,408
SOD (U/ml) активен пушач	101	10,477	525,138	124,602	99,219

(ANOVA, $p=0,349$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,2133$)



Графикон бр.31: Активноста на SOD кај пациенти со КАБ во зависност од пушачкиот статус

Врз основа на податоците од табела бр.31 и графикон бр.31 може да се види дека средната вредност на активноста на супероксид дизмутаза (SOD) кај пациентите со КАБ кои активно пушат изнесува 124,602 U/ml, кај пациентите кои прекинале да пушат изнесува 128,620 U/ml и концентрацијата кај пациентите кои никогаш не пушеле изнесува 139,121 U/ml.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на супероксид дизмутаза (SOD) кај пациентите со КАБ во зависност од нивниот пушачки статус.

Сепак, анализата покажува дека активноста на супероксид дизмутаза (SOD) е најмала кај пациентите со КАБ кои активно пушат, а најголема кај пациентите со КАБ кои никогаш не пушеле цигари.

Понатаму ја испитавме и активноста на каталазата (CAT) кај пациентите со КАБ во зависност од нивниот пушачки статус.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.32 и во графикон бр.32.

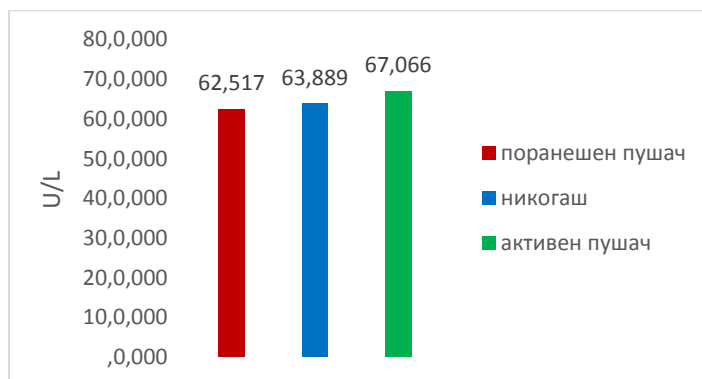
Табела бр.32: Активноста на САТ кај пациенти со КАБ во зависност од пушачкиот статус

	Број на пациенти	Мини мум	Макси мум	Просечна вредност	Стандардна девијација
CATALASE (KU/L) поранешен пушач	69	-0,046	0,136	0,061	0,039
CATALASE (KU/L) никогаш	129	-0,007	0,133	0,061	0,039
CATALASE (KU/L) активен пушач	102	-0,009	0,147	0,062	0,044

(ANOVA, $p=0,989$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,9342$)

	Број на пациенти	Миним ум	Максимум	Просечна вредност	Стандардна девијација
CATALASE (U/L) поранешен пушач	68	0,313	136,242	62,517	37,084
CATALASE (U/L) никогаш	123	0,313	147,374	67,066	40,728
CATALASE (U/L) активен пушач	94	0,430	133,1376	63,889	36,780

(ANOVA, $p=0,728$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,7648$)



Графикон бр.32: Активноста на САТ кај пациенти со КАБ во зависност од пушачкиот статус

Врз основа на податоците од табела бр.32 и графикон бр.32 може да се види дека средната вредност на активноста на каталаза (CAT) кај пациентите со КАБ кои активно пушат изнесува 63,889 U/L, потоа кај пациентите кои престанале да пушат и изнесува 62,517 U/L и концентрација кај пациентите кои никогаш не пушеле и изнесува 67,066 U/L.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на каталазата (CAT) кај пациентите со КАБ во зависност од нивниот пушачки статус.

Сепак, анализата покажува дека активноста е најмала кај пациентите со КАБ кои активно пушат, а најголема кај пациентите со КАБ кои никогаш не пушеле цигари.

Ја испитавме и разликата во активноста на глутатион пероксидаза (GPX) кај пациентите со КАБ во зависност од пушачкиот статус.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.33 и во графикон бр.33.

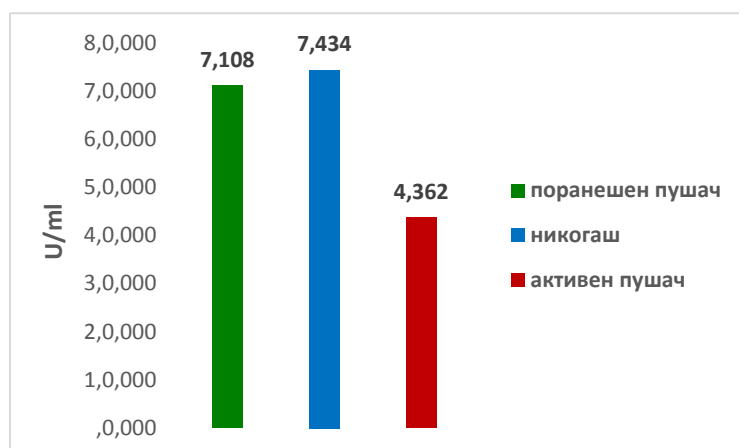
Табела бр.33: Активноста на GPX кај пациенти со КАБ во зависност од пушачкиот статус

	Број на пациенти	Мини мум	Макси мум	Просечна вредност	Стандардна девијација
GPx (U/ml) поранешен пушач	21	0,717	27,484	7,108	7,376
GPx (U/ml) никогаш	58	0,158	32,241	7,434	6,741
GPx (U/ml) активен пушач	38	0,158	10,510	4,362	3,030

(ANOVA, $p=0,042$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,0379$)

Contrast	Pr > Diff	Significant
никогаш vs активен пушач	0,039	Yes
никогаш vs поранешен пушач	0,975	No
поранешен пушач vs активен пушач	0,209	No

Mann-Whitney Test



Графикон бр.33: Активноста на GPX кај пациенти со КАБ во зависност од пушачкиот статус

Врз основа на податоците од табела бр.33 и графикон бр.33 може да се види дека средната вредност на активноста на каталаза (CAT) кај пациентите со КАБ кои активно пушат изнесува 4,362 U/ml, потоа кај пациентите кои прекинале да пушат и изнесува 7,108 U/ml и концентрација кај пациентите кои никогаш не пушеле изнесува 7,434 U/ml.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на глутатион пероксидазата (GPX) кај пациентите со КАБ во зависност од пушачкиот статус, помеѓу пациентите кои никогаш не пушеле и оние кои се активни пушачи.

Анализата покажува дека активноста е најмала кај пациентите со КАБ кои активно пушат, а најголема кај пациентите со КАБ кои никогаш не пушеле.

7.5.2. Активни пушачи според број на испушени цигари

Понатамошна наша цел беше да испитаме дали постои разлика во концентрацијата на малондиалдехидот (MDA) кај пациентите со КАБ кои се активни пушачи и затоа пациентите ги поделивме во зависност од бројот на испушени цигари во тек на едно деноноќие.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.34 и во графикон бр.34.

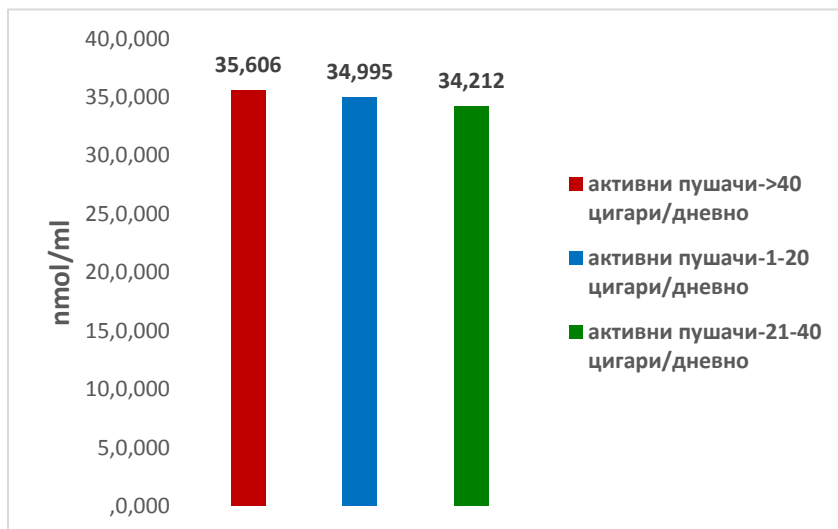
Табела бр.34: Концентрација на MDA кај пациенти со КАБ кои се активни пушачи во зависност од бројот на испушени цигари во тек на ден

	Број на пациенти	Мини мум	Макси мум	Просечна вредност	Стандардна девијација
MDA активни пушачи->40 цигари/дневно	3	0,126	0,275	0,183	0,080
MDA активни пушачи-1-20 цигари/дневно	63	0,058	0,882	0,190	0,117
MDA активни пушачи-21-40 цигари/дневно	36	0,062	0,388	0,196	0,077

(ANOVA, $p=0,954$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,4692$)

	Број на пациенти	Мини мум	Макси мум	Просечна вредност	Стандардна девијација
MDA (nmol/ml) активни пушачи->40 цигари/дневно	3	21,30 1	55,982	35,606	8,208
MDA (nmol/ml) активни пушачи-1-20 цигари/дневно	63	20,90 8	108,50 8	34,995	12,431
MDA (nmol/ml) активни пушачи-21-40 цигари/дневно	36	28,10 8	43,964	34,212	8,535

(ANOVA, $p=0,954$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,6732$)



Графикон бр.34: Концентрација на MDA кај пациенти со КАБ кои се активни пушачи во зависност од бројот на испушени цигари во тек на ден

Врз основа на податоците од табела бр.34 и графикон бр.34 може да се види дека средната вредност на концентрацијата на малондиалдехидот (MDA) кај пациентите со КАБ кои активно пушат 21-40 цигари дневно изнесува 34,212 nmol/ml, потоа кај пациентите кои активно пушат по 1-20 цигари дневно изнесува 34,995 nmol /ml и концентрација кај пациентите кои активно пушат повеќе од 40 цигари дневно изнесува 35,606 nmol /ml.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на малондиалдехидот (MDA) кај пациентите со КАБ во зависност од бројот на испушени цигари.

Анализата покажува дека концентрацијата е најголема кај пациентите со КАБ кои активно пушат повеќе од 40 цигари/дневно, а најмала кај пациентите со КАБ кои пушат повеќе од 21-40 цигари/дневно.

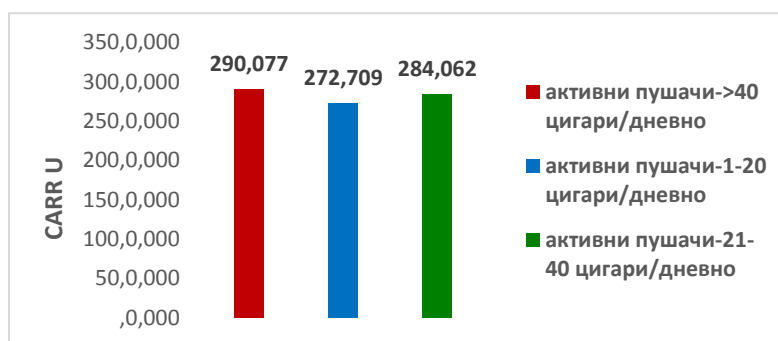
Заради истата цел испитавме дали постои разлика и во концентрацијата на вкупните хидропероксиди (HP) кај пациентите со КАБ кои се активни пушачи, во зависност од бројот на испушени цигари во тек на едно деноноќие.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.35 и во графикон бр.35.

Табела бр.35: Концентрација на вкупни НР кај пациенти со КАБ кои се активни пушачи во зависност од бројот на испушени цигари во тек на ден

	Број на пациенти	Минимум	Максимум	Просечна вредност	Стандардна девијација
VK. НР (CARR U) активни пушачи >40 цигари/дневно	3	158,356	530,542	290,077	70,683
VK. НР (CARR U) активни пушачи 1-20 цигари/дневно	63	126,000	499,013	272,709	69,808
VK. НР (CARR U) активни пушачи 21-40 цигари/дневно	36	219,138	347,661	284,062	64,272

(ANOVA, $p=0,499$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,3709$)



Графикон бр.35: Концентрација на вкупни НР кај пациенти со КАБ кои се активни пушачи во зависност од бројот на испушени цигари во тек на ден

Врз основа на податоците од табела бр.35 и графикон бр.35 може да се види дека средната вредност на концентрација на вкупните хидропероксиди (НР) кај пациентите со КАБ кои активно пушат 21-40 цигари дневно изнесува 284,062 CARR U, потоа кај пациентите кои активно пушат по 1-20 цигари дневно изнесува 272,709 CARR U и концентрацијата кај пациентите кои активно пушат повеќе од 40 цигари дневно изнесува 290,077 CARR U.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на вкупните хидропероксиди (НР) кај пациентите со КАБ во зависност од бројот на испушени цигари.

Анализата покажува дека концентрацијата е најголема кај пациентите со КАБ кои активно пушат >40 цигари/дневно, а најмала кај пациентите со КАБ кои пушат повеќе од 1-20 цигари/дневно.

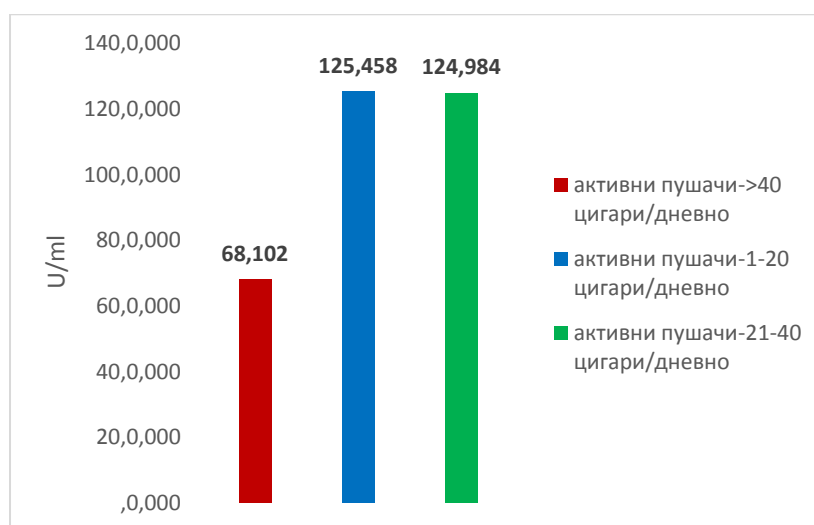
Понатаму ја испитавме и активноста на антиоксидантите, односно испитавме дали постои разлика и во активноста на супероксид димутаза (SOD) кај пациентите со КАБ кои се активни пушачи, во зависност од бројот на испушени цигари во тек на едно деноноќие.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.36 и во графикон бр.36.

Табела бр.36: Активност на SOD кај пациенти со КАБ кои се активни пушачи во зависност од бројот на испушени цигари во тек на ден

	Број на пациент и	Мини мум	Макси мум	Просечна вредност	Стандардна девијација
SOD (U/ml) активни пушачи >40 цигари/дневно	3	36,952	96,256	68,102	29,765
SOD (U/ml) активни пушачи 1-20 цигари/дневно	62	12,875	525,138	125,458	101,932
SOD (U/ml) активни пушачи 21-40 цигари/дневно	36	10,477	397,393	124,984	98,553

(ANOVA, p=0,954)



Графикон бр.36: Активност на SOD кај пациенти со КАБ кои се активни пушачи во зависност од бројот на испушени цигари во тек на ден

Врз основа на податоците од табела бр.36 и графикон бр.36 може да се види дека средната вредност на активноста на супероксид дизмутаза (SOD) кај пациентите со КАБ кои активно пушат 21-40 цигари дневно изнесува 124,458 U/ml, потоа кај пациентите кои активно пушат по 1-20 цигари дневно изнесува 125,458 U/ml и концентрација кај пациентите кои активно пушат повеќе од 40 цигари дневно изнесува 68,102 U/ml.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на супероксид дизмутаза (SOD) кај пациентите со КАБ во зависност од бројот на испушени цигари.

Анализата покажува дека активноста на супероксид дизмутаза (SOD) е најмала кај пациентите со КАБ кои активно пушат повеќе од 40 цигари/дневно, а најголема кај пациентите со КАБ кои пушат повеќе од 1-20 цигари/дневно.

Потоа ја испитавме и разликата во активноста на каталазата (CAT) кај пациентите со КАБ кои се активни пушачи во зависност од бројот на испушени цигари во тек на едно деноноќие.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.37 и во графикон бр.37.

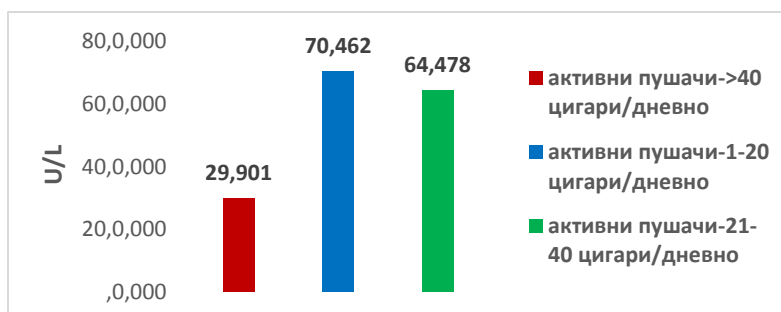
Табела бр.37: Активност на САТ кај пациенти со КАБ кои се активни пушачи во зависност од бројот на испушени цигари во тек на ден

	Број на пациенти	Миним ум	Макс имум	Просечна вредност	Стандардна девијација
CATALASE (KU/L) активни пушачи >40 цигари/дневно	3	0,018	0,051	0,030	0,018
CATALASE (KU/L) активни пушачи 1-20 цигари/дневно	63	-0,009	0,147	0,064	0,046
CATALASE (KU/L) активни пушачи 21-40 цигари/дневно	36	-0,003	0,137	0,059	0,041

(ANOVA, p=0,371) (Kruskall-Wallis ANOVA, p=0,2704)

	Број на пациенти	Миним ум	Максим ум	Просечна вредност	Стандардна девијација
CATALASE (U/L) активни пушачи >40 цигари/дневно	3	18,417	50,876	29,901	18,192
CATALASE (U/L) активни пушачи 1-20 цигари/дневно	58	0,313	147,374	70,462	42,368
CATALASE (U/L) активни пушачи 21-40 цигари/дневно	33	11,562	137,062	64,478	38,019

(ANOVA, p=0,221) (Kruskall-Wallis ANOVA, p=0,2142)



Графикон бр.37: Активност на САТ кај пациенти со КАБ кои се активни пушачи во зависност од бројот на испушени цигари во тек на ден

Врз основа на податоците од табела бр.37 и графикон бр.37 може да се види дека средната вредност на активноста на каталазата (CAT) кај пациентите со КАБ кои активно пушат 21-40 цигари дневно изнесува 64,478 U/L, потоа кај пациентите кои активно пушат по 1-20 цигари дневно изнесува 42,368 U/L и концентрацијата кај пациентите кои активно пушат повеќе од 40 цигари дневно изнесува 29,901 U/L.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на каталазата (CAT) кај пациентите со КАБ во зависност од бројот на испушени цигари.

Анализата покажува дека концентрацијата е најмала кај пациентите со КАБ кои активно пушат повеќе од 40 цигари/дневно, а најголема кај пациентите со КАБ кои пушат повеќе од 1-20 цигари/дневно.

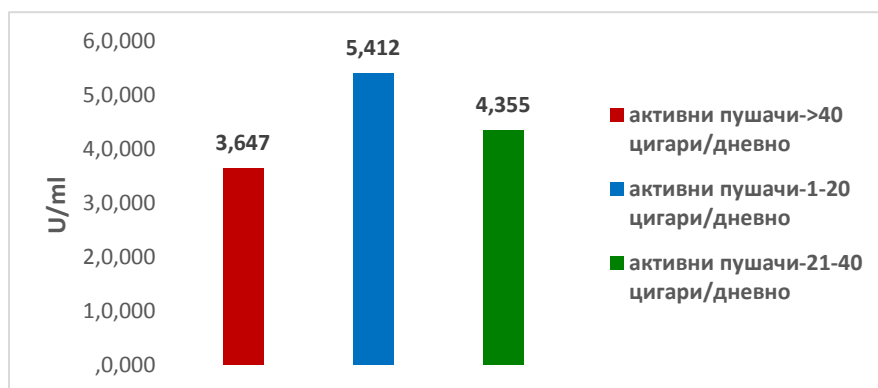
Исто така, испитавме дали постои разлика и во активноста на глутатион пероксидазата (GPX) кај пациентите со КАБ кои се активни пушачи во зависност од бројот на испушени цигари во тек на едно деноноќие.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.38 и во графикон бр.38.

Табела бр.38: Активност на GPX кај пациенти со КАБ кои се активни пушачи во зависност од бројот на испушени цигари во тек на ден

	Број на пациенти	Мини мум	Макси мум	Просечна вредност	Стандардна девијација
GPx (U/ml) активни пушачи >40 цигари/дневно	1	0,158	9,950	3,647	2,678
GPx (U/ml) активни пушачи 1-20 цигари/дневно	22	1,370	10,510	5,412	3,393
GPx (U/ml) активни пушачи 21-40 цигари/дневно	15	4,355	4,355	4,355	

(ANOVA, $p=0,225$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,1703$)



Графикон бр.38: Активност на GPX кај пациенти со КАБ кои се активни пушачи во зависност од бројот на испушени цигари во тек на ден

Врз основа на податоците од табела бр.38 и графикон бр.38 може да се види дека средната вредност на активноста на глутатион пероксидазата (GPX) кај пациентите со КАБ кои активно пушат 21-40 цигари дневно изнесува 4,355 U/L, потоа кај пациентите кои активно пушат по 1-20 цигари дневно изнесува 5,412 U/L и концентрацијата кај пациентите кои активно пушат повеќе од 40 цигари дневно изнесува 3,647 U/L.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на глутатион пероксидаза (GPX) кај пациентите со КАБ во зависност од бројот на испушени цигари.

Анализата покажува дека концентрацијата е најмала кај пациентите со КАБ кои активно пушат повеќе од 40 цигари/дневно, а најголема кај пациентите со КАБ кои пушат повеќе од 1-20 цигари/дневно.

7.5.3. Пасивни пушачи според времетраењето од прекилот на активното пушење

Понатаму наша цел беше да испитаме дали постои разлика во концентрацијата на малондиалдехидот (MDA) кај пациентите со КАБ кои се поранешни пушачи и затоа пациентите ги поделивме во зависност од времетраењето на прекилот на активното пушење.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.39 и во графикон бр.39.

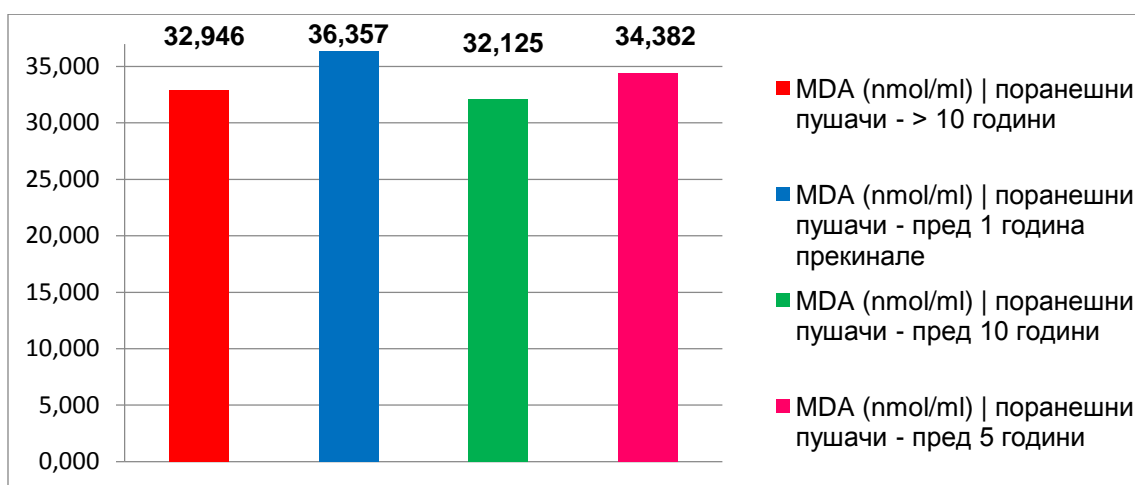
Табела бр.39: Концентрација на MDA кај пациенти со КАБ кои се поранешни пушачи во зависност од времетраењето од прекилот на активното пушење

	Број на пациенти	Мини мум	Макси мум	Просечна вредност	Стандардна девијација
MDA поранешни пушачи -> 10 години	40	0,051	0,481	0,171	0,081
MDA поранешни пушачи - пред 1 година прекинале	13	0,102	0,355	0,203	0,071
MDA поранешни пушачи - пред 10 години	4	0,104	0,206	0,163	0,043
MDA поранешни пушачи - пред 5 години	12	0,150	0,272	0,185	0,039

(ANOVA, $p=0,534$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,3533$)

	Број на пациенти	Мини мум	Макси мум	Просечна вредност	Стандардна девијација
MDA (nmol/ml) поранешни пушачи - > 10 години	40	20,153	65,915	32,946	8,586
MDA (nmol/ml) поранешни пушачи - пред 1 година прекинале	13	25,555	52,483	36,357	7,533
MDA (nmol/ml) поранешни пушачи - пред 10 години	4	25,821	36,679	32,125	4,551
MDA (nmol/ml) поранешни пушачи - пред 5 години	12	30,649	43,645	34,382	4,107

(ANOVA, $p=0,534$) (Kruskal-Wallis ANOVA, $p=0,4876$)



Графикон бр.39: Концентрација на MDA кај пациенти со КАБ кои се поранешни пушачи во зависност од времетраењето од прекилот на активното пушење

Врз основа на податоците од табела бр.39 и графикон бр.39 може да се види дека средната вредност на концентрацијата на малондиалдехидот (MDA) кај пациентите со КАБ кои прекинале со активно пушење пред 1 година изнесува 36,357 nmol/ml, потоа кај пациентите кои прекинале со активно пушење пред 5 години изнесува 34,382 nmol/ml, кај пациентите кои активно пушеле пред 10 години изнесува 32,125 nmol/ml и концентрација кај пациентите кои пушеле пред повеќе од 10 години изнесува 32,946 nmol/ml.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на малондиалдехидот (MDA) кај пациентите со КАБ во зависност од времетраењето на прекилот на активното пушење на цигари.

Анализата покажува дека концентрацијата е најголема кај пациентите со КАБ кои прекинале со активно пушење пред 1 година, а најмала кај пациентите со КАБ кои прекинале со активно пушење пред 10 години.

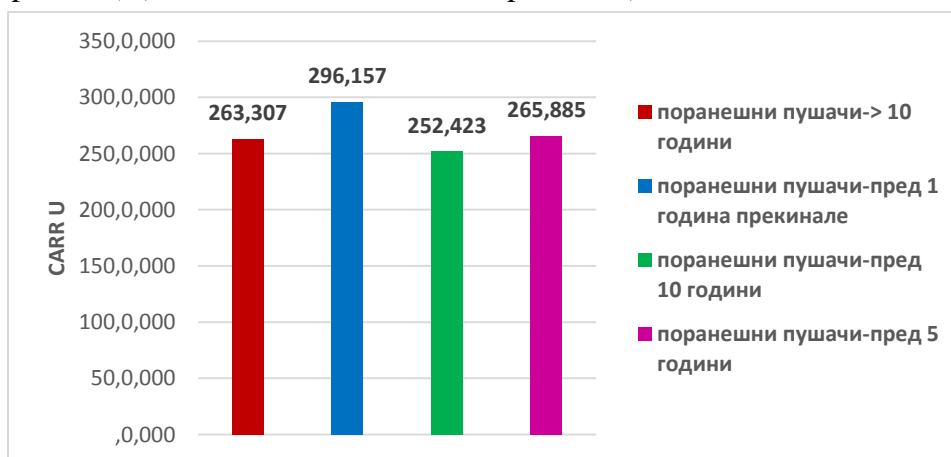
Исто така, испитавме дали постои разлика во концентрацијата на вкупните хидропероксиди (HP) кај пациентите со КАБ кои се поранешни пушачи во зависност од времетраењето на прекилот на активното пушење.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.40 и во графикон бр.40.

Табела бр.40: Концентрација на вкупни HP кај пациенти со КАБ кои се поранешни пушачи во зависност од времетраењето на прекилот на активното пушење

	Број на пациент и	Миним ум	Макси мум	Просечна вредност	Стандардна девијација
VK. HP (CARR U) поранешни пушачи - > 10 години	40	152,75 3	510,20 3	263,307	68,172
VK. HP (CARR U) поранешни пушачи - пред 1 година прекинале	13	192,86 8	417,49 2	296,157	73,920
VK. HP (CARR U) поранешни пушачи - пред 10 години	4	165,86 8	328,16 9	252,423	66,554
VK. HP (CARR U) поранешни пушачи - пред 5 години	12	182,18 4	405,47 4	265,885	71,577

(ANOVA, $p=0,510$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,4142$)



Графикон бр.40: Концентрација на вкупни HP кај пациенти со КАБ кои се поранешни пушачи во зависност од времетраењето на прекилот на активното пушење

Врз основа на податоците од табела бр.40 и графикон бр.40 може да се види дека средната вредност на концентрација на вкупните хидропероксиди (HP) кај пациентите со КАБ кои прекинале со активно пушење пред 1 година изнесува 296,157 CARR U, потоа кај пациентите кои прекинале со активно пушење пред 5 години изнесува 265,885 CARR U, кај пациентите кои активно пушеле пред 10

години изнесува 252,423 CARR U и концентрација кај пациентите кои пушеле пред повеќе од 10 години изнесува 263,307 CARR U.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на вкупните хидропероксиди (HP) кај пациентите со КАБ во зависност времетраењето на прекилот на активното пушење на цигари.

Анализата покажува дека концентрацијата е најголема кај пациентите со КАБ кои прекинале со активно пушење пред 1 година, а најмала кај пациентите со КАБ кои прекинале со активно пушење пред 10 години.

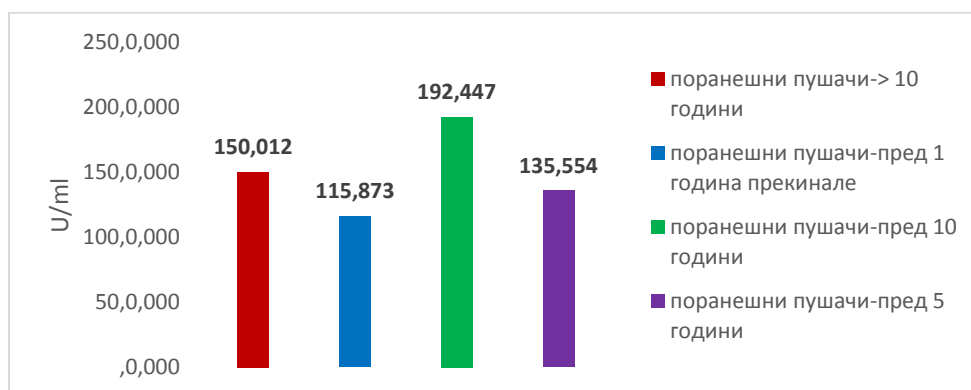
Понатму ја испитавме и состојбата на антиоксидантите, затоа испитавме дали постои разлика во активноста на супероксид дизмутазата (SOD) кај пациентите со КАБ кои се поранешни пушачи во зависност од времетраењето на прекилот на активното пушење.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.41 и во графикон бр.41.

Табела бр.41: Активност на SOD кај пациенти со КАБ кои се поранешни пушачи во зависност од времетраењето на прекилот на активното пушење

	Број на пациенти	Мини мум	Максим ум	Просечна вредност	Стандардна девијација
SOD (U/ml) поранешни пушачи - > 10 години	40	30,810	571,631	150,012	151,870
SOD (U/ml) поранешни пушачи - пред 1 година прекинале	13	10,477	476,615	115,873	110,016
SOD (U/ml) поранешни пушачи - пред 10 години	4	58,565	304,390	192,447	118,763
SOD (U/ml) поранешни пушачи - пред 5 години	12	28,649	308,102	135,554	82,665

(ANOVA, $p=0,534$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,1113$)



Графикон бр.41: Активност на SOD кај пациенти со КАБ кои се поранешни пушачи во зависност од времетраењето на прекилот на активното пушење

Врз основа на податоците од табела бр.41 и графикон бр.41 може да се види дека средната вредност на активноста на супероксид дизмутаза (SOD) кај пациентите со КАБ кои прекинале со активно пушење пред 1 година изнесува 82,665 U/ml, потоа кај пациентите кои прекинале со активно пушење пред 5 години изнесува 115,873 U/ml, кај пациентите кои активно пушеле пред 10 години изнесува 192,447 U/ml и концентрацијата кај пациентите кои пушеле пред повеќе од 10 години изнесува 150,012 U/ml.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на супероксид дизмутаза (SOD) кај пациентите со КАБ во зависност времетраењето на прекилот на активното пушење на цигари.

Анализата покажува дека активноста на супероксид дизмутаза (SOD) е најмала кај пациентите со КАБ кои прекинале со активно пушење пред 1 година, а најголема кај пациентите со КАБ кои прекинале со активно пушење пред повеќе од 10 години.

Потоа испитавме дали постои разлика во активноста на каталазата (CAT) кај пациентите со КАБ кои се поранешни пушачи во зависност од времетраењето на прекилот на активното пушење.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.42 и во графикон бр.42.

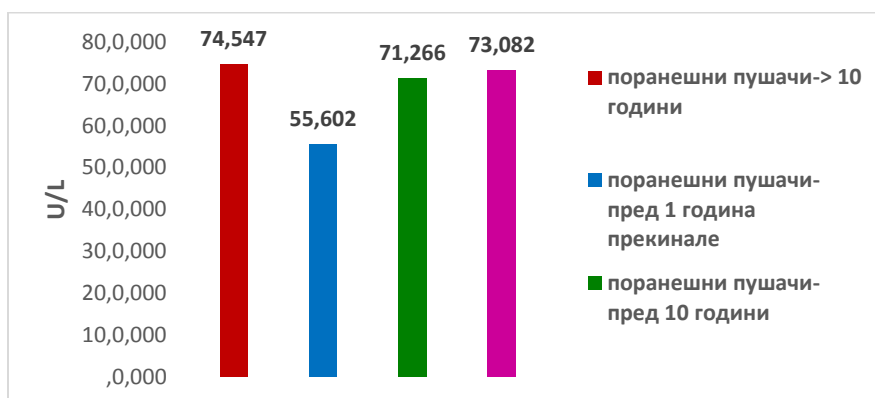
Табела бр.42: Активност на CAT кај пациенти со КАБ кои се поранешни пушачи во зависност од времетраењето на прекилот на активното пушење

	Број на пациенти	Мини мум	Макс имум	Просечна вредност	Стандардна девијација
CATALASE (KU/L) поранешни пушачи - > 10 години	40	-0,046	0,105	0,044	0,069
CATALASE (KU/L) поранешни пушачи - пред 1 година прекинале	13	0,000	0,133	0,056	0,037
CATALASE (KU/L) поранешни пушачи - пред 10 години	4	0,018	0,136	0,071	0,036
CATALASE (KU/L) поранешни пушачи - пред 5 години	12	0,021	0,123	0,073	0,035

(ANOVA, $p=0,321$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,3509$)

	Број на пациенти	Минимум	Максимум	Просечна вредност	Стандардна девијација
CATALASE (U/L) поранешни пушачи - > 10 години	40	28,085	104,721	74,547	40,832
CATALASE (U/L) поранешни пушачи - пред 1 година прекинале	13	0,313	133,078	55,602	37,459
CATALASE (U/L) поранешни пушачи - пред 10 години	3	17,773	136,242	71,266	36,238
CATALASE (U/L) поранешни пушачи - пред 5 години	12	21,288	122,942	73,082	35,217

(ANOVA, $p=0,339$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,3403$)



Графикон бр.42: Активност на САТ кај пациенти со КАБ кои се поранешни пушачи во зависност од времетраењето на прекилот на активното пушење

Врз основа на податоците од табела бр.42 и графикон бр.42 може да се види дека средната вредност активността на каталазата (САТ) кај пациентите со КАБ кои прекинале со активно пушење пред 1 година изнесува 55,602 U/L, потоа кај пациентите кои прекинале со активно пушење пред 5 години изнесува 73,082 U/L, кај пациентите кои активно пушеле пред 10 години изнесува 71,266 U/L и концентрацијата кај пациентите кои пушеле пред повеќе од 10 години изнесува 74,547 U/L.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активността на каталазата (САТ) кај пациентите со КАБ во зависност од времетраењето на прекилот на активното пушење цигари.

Анализата покажува дека активността е најмала кај пациентите со КАБ кои прекинале со активно пушење пред 1 година, а најголема кај пациентите со КАБ кои прекинале со активно пушење пред повеќе од 10 години.

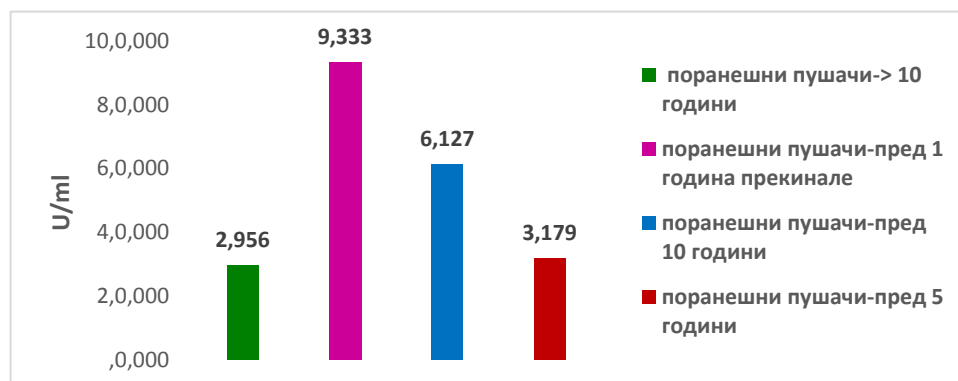
Исто така, испитавме дали постои разлика и во активноста на глутатион пероксидазата (GPX) кај пациентите со КАБ кои се поранешни пушачи во зависност од времетраењето на прекилот на активното пушење.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.43 и во графикон бр.43.

Табела бр.43: Активност на GPX кај пациенти со КАБ кои се поранешни пушачи во зависност од времетраењето на прекилот на активното пушење

	Број на пациенти	Мини мум	Макс имум	Просечна вредност	Стандардна девијација
GPx (U/ml) поранешни пушачи - > 10 години	13	1,090	4,821	2,956	2,638
GPx (U/ml) поранешни пушачи - пред 1 година прекинале	2	0,717	27,484	9,333	8,596
GPx (U/ml) поранешни пушачи - пред 10 години	1	6,127	6,127	6,127	
GPx (U/ml) поранешни пушачи - пред 5 години	5	1,370	6,313	3,179	2,082

(ANOVA, $p=0,376$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,3866$)



Графикон бр.43: Активност на GPX кај пациенти со КАБ кои се поранешни пушачи во зависност од времетраењето на прекилот на активното пушење

Врз основа на податоците од табела бр.43 и графикон бр.43 може да се види дека средната вредност на активноста на глутатион пероксидазата (GPX) кај пациентите со КАБ кои прекинале со активно пушење пред 1 година изнесува 9,333 U/ml, потоа кај пациентите кои прекинале со активно пушење пред 5 години изнесува 3,179 U/ml, кај пациентите кои активно пушеле пред 10 години изнесува 6,127 U/ml и концентрацијата кај пациентите кои пушеле пред повеќе од 10 години изнесува 2,956 U/ml.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на

глутатион пероксидазата (GPX) кај пациентите со КАБ во зависност од времетраењето на прекилот на активното пушење цигари.

Анализата покажува дека активноста е најмала кај пациентите со КАБ кои прекинале со активно пушење пред повеќе од 10 година, а најголема кај пациентите со КАБ кои прекинале со активно пушење пред 1 година.

7.6. Биолошки маркери на оксидативен стрес и шеќерна болест

Понатаму испитавме дали постои разлика во концентрацијата на малондиалдехидот (MDA) помеѓу пациентите со КАБ кои имаат шеќерна болест и кои немаат документирана шеќерна болест.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.44 и во графикон бр.44.

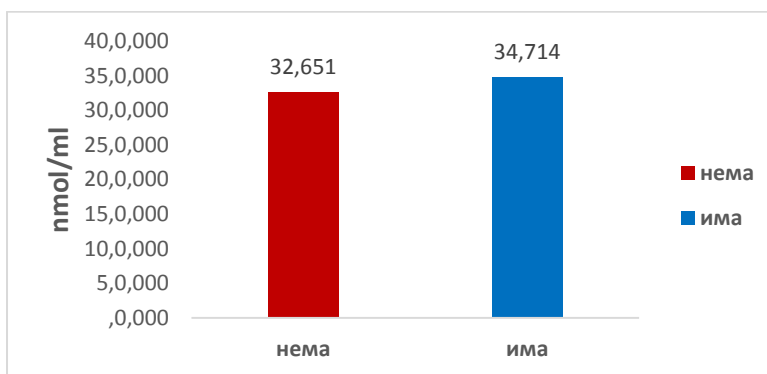
Табела бр.44: Концентрација на MDA кај пациенти со КАБ со и без шеќерна болест (diabetes mellitus tip 2)

	Број на пациенти	Минимум м	Максимум	Просечна вредност	Стандардна девијација
MDA нема	215	0,024	0,631	0,168	0,082
MDA има	85	0,044	0,882	0,188	0,086

(MW, p=0,041) (Mann-Whitney Tes, p=0,044)

	Број на пациенти	Минимум м	Максимум м	Просечна вредност	Стандардна девијација
MDA(nmol/ml) нема	215	17,260	81,857	32,651	8,768
MDA(nmol/ml) има	85	19,376	108,508	34,714	9,784

(MW, p=0,041) (Mann-Whitney Tes, p=0,041)



Графикон бр.44: Концентрација на MDA кај пациенти со КАБ со и без шеќерна болест (diabetes mellitus tip 2)

Врз основа на податоците од табела бр.44 и графикон бр.44 може да се види дека средната вредност на концентрација на малондиалдехидот (MDA) кај пациентите со КАБ и шеќерна болест изнесува 34,714 nmol/ml, а кај пациентите со КАБ без шеќерна болест 32,651 изнесува nmol/ml.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на малондиалдехидот (MDA) меѓу пациентите со КАБ со шеќерна болест и без шеќерна болест.

Анализата покажува дека концентрацијата на малондиалдехидот (MDA) е поголема кај пациентите со КАБ и шеќерна болест отколку кај пациентите со КАБ и без шеќерна болест.

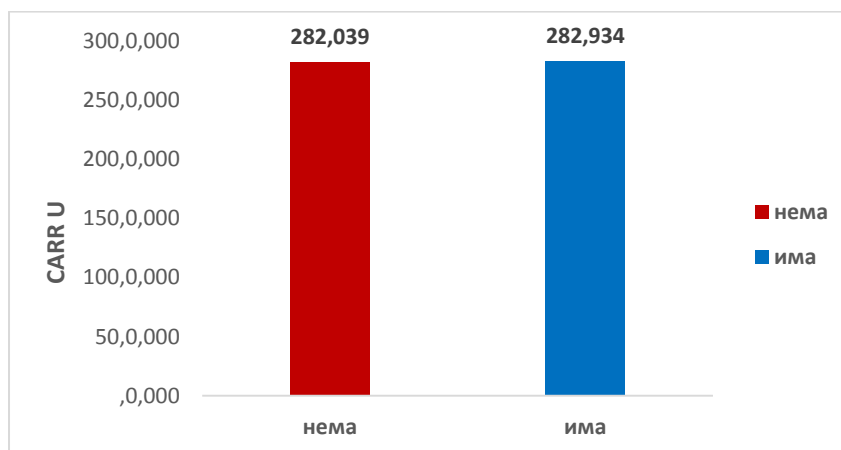
Понатаму испитавме дали постои разлика и во концентрацијата на вкупните хидропероксиди (HP) кај пациентите со КАБ кои имаат и немаат дијагностицирана шеќерна болест.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.45 и во графикон бр.45.

Табела бр.45: Концентрација на вкупни HP кај пациенти со КАБ со и без шеќерна болест (diabetes mellitus tip 2)

	Број на пациенти	Минимум м	Максимум	Просечна вредност	Стандардна девијација
VK. HP (CARR U) нема	215	148,353	530,542	282,039	75,806
VK. HP (CARR U) има	85	111,658	499,013	282,934	73,267

(t, p=0,925) (Mann-Whitney Tes, p=0,898)



Графикон бр.45: Концентрација на вкупни HP кај пациенти со КАБ со и без шеќерна болест (diabetes mellitus tip 2)

Врз основа на податоците од табела бр.45 и графикон бр.45 може да се види дека средната вредност на концентрација на вкупните хидропероксиди (HP)

кај пациентите со КАБ и шеќерна болест изнесува 282,934 CARR U, а кај пациентите со КАБ без шеќерна болест изнесува 282,039 CARR U.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на вкупните хидропероксиди (HP) меѓу пациентите со КАБ со шеќерна болест и без шеќерна болест.

Анализата покажува дека концентрацијата на вкупните хидропероксиди (HP) е поголема кај пациентите со КАБ и шеќерна болест отколку кај пациентите со КАБ и без шеќерна болест.

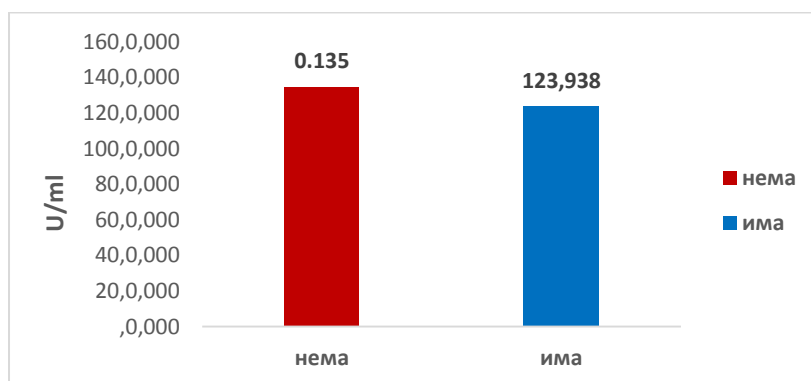
Понатаму ја испитавме и состојбата кај антиоксидантните ензими, поточно дали постои разлика во активноста на супероксид дизмутазата (SOD) помеѓу пациентите со КАБ кои имаат шеќерна болест и кои немаат документирана шеќерна болест.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.46 и во графикон бр.46.

Табела бр.46: Активност на SOD кај пациенти со КАБ со и без шеќерна болест (diabetes mellitus tip 2)

	Број на пациенти	Миниму м	Максиму м	Просечна вредност	Стандардна девијација
SOD U/ml нема	214	10,4778	571,631	134,790	112,879
SOD U/ml има	83	10,4778	551,221	123,938	113,761

(Mann-Whitney Tes, $p=0,037$)



Графикон бр.46: Активност на SOD кај пациенти со КАБ со и без шеќерна болест (diabetes mellitus tip 2)

Врз основа на податоците од табела бр.46 и графикон бр.46 може да се види дека средната вредност на активноста на супероксид дизмутазата (SOD) кај пациентите со КАБ и шеќерна болест изнесува 123,938 U/ml, а кај пациентите со КАБ без шеќерна болест изнесува 134,790 U/ml.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека постои статистички значајна разлика во однос на средната вредноста на активноста на супероксид

дизмутазата (SOD) меѓу пациентите со КАБ со шеќерна болест и без шеќерна болест.

Анализата покажува дека активноста на супероксид дизмутазата (SOD) е поголема кај пациентите со КАБ и без шеќерна болест отколку кај пациентите со КАБ и шеќерна болест.

Понатаму испитавме дали постои разлика и во активноста на каталазата (CAT) помеѓу пациентите со КАБ кои имаат шеќерна болест и кои немаат дијагностицирана шеќерна болест.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.47 и во графикон бр.47.

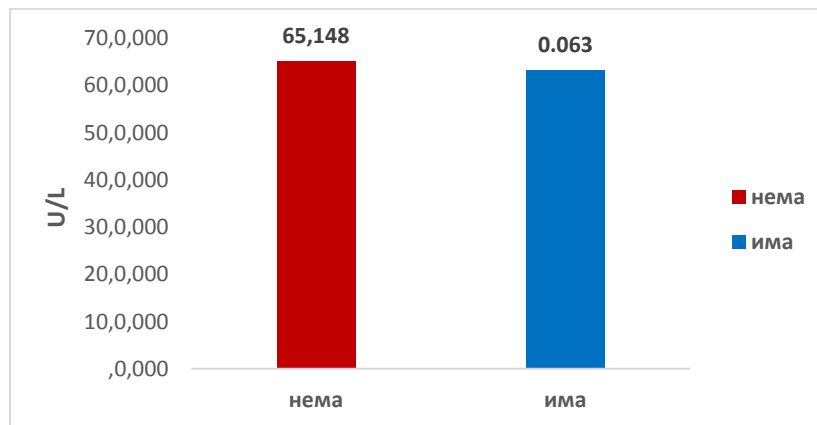
Табела бр.47: Активност на САТ кај пациенти со КАБ со и без шеќерна болест (diabetes mellitus tip 2)

	Број на пациенти	Минимум м	Максимум	Просечна вредност	Стандардна девијација
CATALASE (KU/L) нема	215	-0,046	0,147	0,062	0,040
CATALASE (KU/L) има	85	-0,009	0,136	0,059	0,042

(t, p=0,635) (Mann-Whitney Tes, p=0,852)

	Број на пациенти	Минимум	Максимум	Просечна вредност	Стандардна девијација
CATALASE (U/L) нема	205	0,313	147,374	65,148	37,491
CATALASE (U/L) има	80	0,313	136,242	63,230	39,846

(t, p=0,703) (Mann-Whitney Tes, p=0,697)



Графикон бр.47: Активност на САТ кај пациенти со КАБ со и без шеќерна болест (diabetes mellitus tip 2)

Врз основа на податоците од табела бр.47 и графикон бр.47 може да се види дека средната вредност на активноста на каталазата (САТ) кај пациентите со КАБ и шеќерна болест изнесува 63,230 U/L, а кај пациентите со КАБ без шеќерна болест изнесува 65,148 U/L.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на каталазата (САТ) меѓу пациентите со КАБ со шеќерна болест и без шеќерна болест.

Анализата покажува дека активноста на каталазата (САТ) е помала кај пациентите со КАБ и шеќерна болест отколку кај пациентите со КАБ и без шеќерна болест.

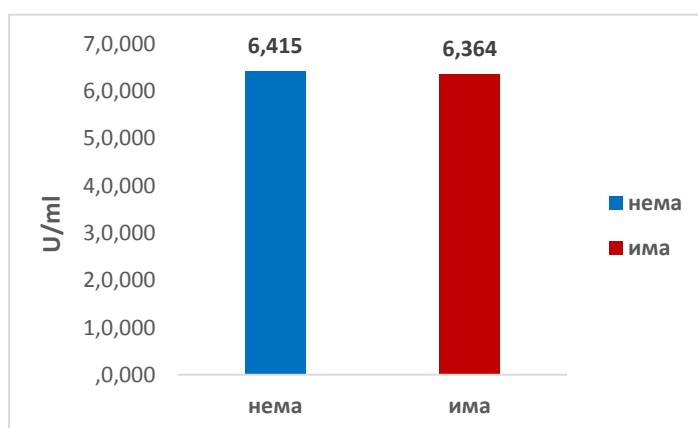
Понатаму испитавме дали постои разлика во активноста на глутатион пероксидаза (GPX) помеѓу пациентите со КАБ кои имаат шеќерна болест и кои немаат шеќерна болест.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.48 и во графикон бр.48.

Табела бр.48: Активност на GPX кај пациенти со КАБ со и без шеќерна болест (diabetes mellitus tip 2)

	Број на пациенти	Миним ум	Максим ум	Просечна вредност	Стандардна девијација
GPx (U/ml) нема	86	0,158	26,458	6,415	5,948
GPx (U/ml) има	31	0,158	32,241	6,364	6,123

(Mann-Whitney Tes, $p=0,934$)



Графикон бр.48: Активност на GPX кај пациенти со КАБ со и без шеќерна болест (diabetes mellitus tip 2)

Врз основа на податоците од табела бр.48 и графикон бр.48 може да се види дека средната вредност на активноста на глутатион пероксидазата (GPX) кај пациентите со КАБ и шеќерна болест изнесува 6,364 U/m, а кај пациентите со КАБ без шеќерна болест изнесува 6,415 U/m.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на глутатион пероксидазата (GPX) меѓу пациентите со КАБ со шеќерна болест и без шеќерна болест.

Анализата покажува дека активноста на глутатион пероксидазата (GPX) е помала кај пациентите со КАБ и шеќерна болест отколку кај пациентите со КАБ и без шеќерна болест.

7.6.1. Пациенти со шеќерна болест во зависност од применетата терапија

Понатаму испитавме дали постои разлика во концентрацијата на малондиалдехидот (MDA) помеѓу пациентите со КАБ кои имаат шеќерна болест во зависност од применетата терапија.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.49 и во графикон бр.49.

Табела бр.49: Концентрација на MDA кај пациенти со КАБ и шеќерна болест (diabetes mellitus tip 2) во зависност од применетата терапија

	Број на пациенти	Минимум м	Максимум	Просечна вредност	Стандардна девијација
MDA диета	4	0,099	0,182	0,125	0,039
MDA инсулин	34	0,059	0,631	0,184	0,102
MDA таблети	47	0,024	0,332	0,161	0,067

(ANOVA, p=0,268) (Kruskall-Wallis ANOVA, p=0,5681)

	Број на пациент и	Минимум м	Максимум м	Просечна вредност	Стандардна девијација
MDA(nmol/ml) диета	4	25,225	34,148	28,012	4,125
MDA(nmol/ml) инсулин	34	21,057	81,857	34,274	10,850
MDA(nmol/ml) таблети	47	17,260	50,069	31,871	7,098

(ANOVA, p=0,268) (Kruskall-Wallis ANOVA, p=0,1990)



Графикон бр.49: Концентрација на MDA кај пациенти со КАБ и шеќерна болест (diabetes mellitus tip 2) во зависност од применетата терапија

Врз основа на податоците од табела бр.49 и графикон бр.49 може да се види дека средната вредност на концентрација на малондиалдехидот (MDA) кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои се на диета изнесува 28,012 nmol/ml, потоа кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои се на таблетарна терапија изнесува 31,871 nmol/ml и кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои се на инсулинска терапија изнесува 34,274 nmol/ml.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на малондиалдехидот (MDA) кај пациентите со КАБ и шеќерна болест во зависност од применетата терапија.

Анализата покажува дека концентрацијата е најголема кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои примаат инсулинска терапија, а најмала кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои биле поставени на диететски режим.

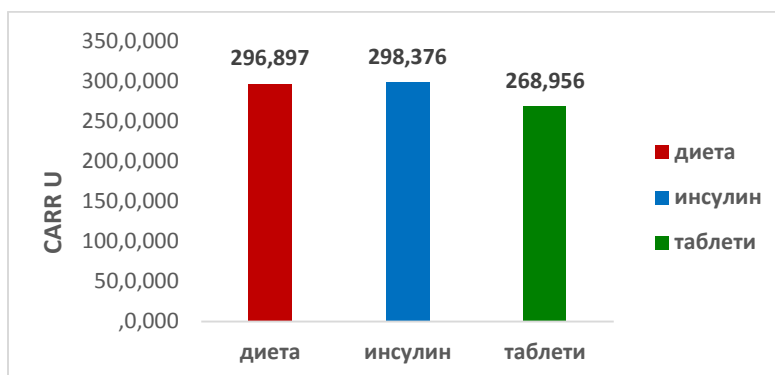
Понатаму испитавме дали постои разлика во концентрацијата на вкупните хидропероксиди (HP) помеѓу пациентите со КАБ кои имаат шеќерна болест во зависност од применетата терапија.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.50 и во графикон бр.50.

Табела бр.50: Концентрација на вкупни HP кај пациенти со КАБ и шеќерна болест (diabetes mellitus tip 2) во зависност од применетата терапија

	Број на пациенти	Миним ум	Максим ум	Просечна вредност	Стандардна девијација
VK. HP (CARR U) диета	4	242,013	371,402	296,897	60,037
VK. HP (CARR U) инсулин	34	150,737	530,542	298,376	88,983
VK. HP (CARR U) таблети	47	148,353	400,542	268,956	64,707

(ANOVA, $p=0,210$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,1536$)



Графикон бр.50: Концентрација на вкупни НР кај пациенти со КАБ и шеќерна болест (diabetes mellitus tip 2) во зависност од применетата терапија

Врз основа на податоците од табела бр.50 и графикон бр.50 може да се види дека средната вредност на концентрација на вкупните хидропероксиди (НР) кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои се на диета изнесува 296,897 CARR U, потоа кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои се на таблетарна терапија изнесува 268,956 CARR U и кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои се на инсулинска терапија изнесува 298,376 CARR U.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на вкупните хидропероксиди (НР) кај пациентите со КАБ и шеќерна болест во зависност од применетата терапија.

Анализата покажува дека концентрацијата е најголема кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои примаат инсулинска терапија, а најмала кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои примале таблетарна терапија.

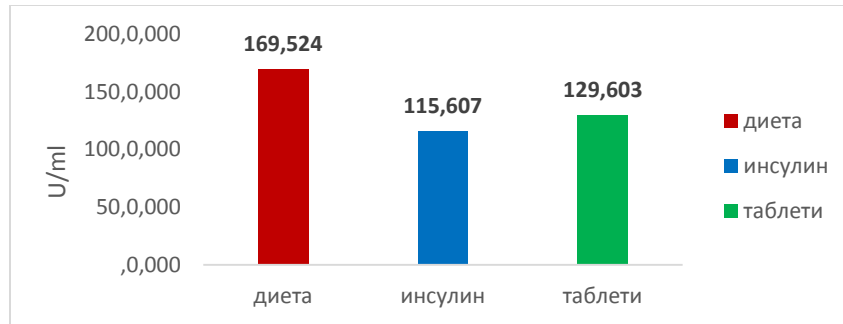
Понатаму ги испитавме и антиоксидантните ензими, поточно дали постои разлика во активноста на супероксид дизмутазата (SOD) помеѓу пациентите со КАБ кои имаат шеќерна болест во зависност од применетата терапија.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.51 и во графикон бр.51.

Табела бр.51: Активност на SOD кај пациенти со КАБ и шеќерна болест (diabetes mellitus tip 2) во зависност од применетата терапија

	Број на пациенти	Миним ум	Максим ум	Просечна вредност	Стандардна девијација
SOD U/ml диета	4	43,257	365,072	169,524	137,355
SOD U/ml инсулин	34	12,118	454,062	115,607	101,342
SOD U/ml таблети	45	10,477	551,221	129,603	127,944

(ANOVA, $p=0,265$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,2178$)



Графикон бр.51: Активност на SOD кај пациенти со КАБ и шеќерна болест (diabetes mellitus tip 2) во зависност од применетата терапија

Врз основа на податоците од табела бр.51 и графикон бр.51 може да се види дека средната вредност на активноста на супероксид дизмутаза (SOD) кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои се на диета изнесува 169,524 U/ml, потоа кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои се на таблетарна терапија изнесува 129,603 U/ml и кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои се на инсулинска терапија изнесува 115,607 U/ml.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на супероксид дизмутаза (SOD) кај пациентите со КАБ и шеќерна болест во зависност од применетата терапија.

Анализата покажува дека концентрацијата на супероксид дизмутаза (SOD) е најмала кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои примаат инсулинска терапија, а најголема кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои се на диететски режим.

Понатаму испитавме дали постои разлика во активноста на каталазата (CAT) помеѓу пациентите со КАБ кои имаат шеќерна болест во зависност од применетата терапија.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.52 и во графикон бр.52.

Табела бр.52: Активност на CAT кај пациенти со КАБ и шеќерна болест (diabetes mellitus tip 2) во зависност од применетата терапија

	Број на пациенти	Миним ум	Максим ум	Просечна вредност	Стандардна девијација
CATALASE (KU/L) диета	4	0,007	0,108	0,059	0,054
CATALASE (KU/L) инсулин	34	0,000	0,130	0,050	0,037
CATALASE (KU/L) таблети	47	-0,009	0,136	0,066	0,044

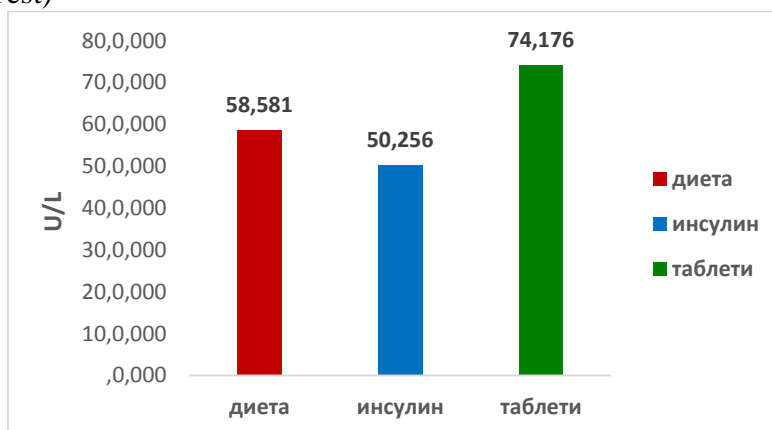
(ANOVA, $p=0,254$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,2700$)

	Број на пациенти	Миним ум	Максим ум	Просечна вредност	Стандардна девијација
CATALASE (U/L) диета	4	6,641	107,767	58,581	54,438
CATALASE (U/L) инсулин	34	0,313	129,797	50,256	36,679
CATALASE (U/L) таблети	42	4,649	136,242	74,176	38,666

(ANOVA, p=0,031) (Kruskall-Wallis ANOVA, p=0,0280)

Contrast	Pr > Diff	Significant
таблети vs инсулин	0,024	Yes
таблети vs диета	0,721	No
диета vs инсулин	0,912	No

(Mann-Whitney Test)



Графикон бр.52: Активност на САТ кај пациенти со КАБ и шеќерна болест (diabetes mellitus tip 2) во зависност од применетата терапија

Врз основа на податоците од табела бр.52 и графикон бр.52 може да се види дека средната вредност на активноста на каталазата (САТ) кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои се на диета изнесува 58,581 U/L, потоа кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои се на таблетарна терапија изнесува 74,176 U/L и кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои се на инсулинска терапија изнесува 50,256 U/L.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на каталазата (САТ) кај пациентите со КАБ и шеќерна болест во зависност од применетата терапија, и тоа помеѓу пациентите кои се поставени на таблетарна и инсулинска терапија.

Анализата покажува дека концентрацијата е најмала кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои примаат инсулинска терапија, а најголема кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои примале таблетарна терапија.

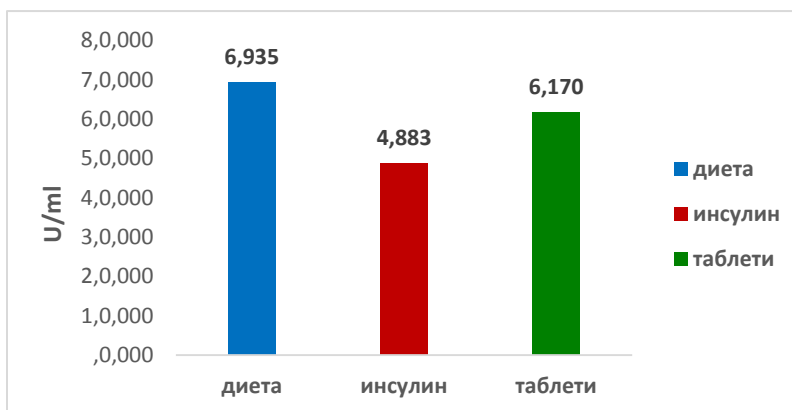
Понатаму испитавме дали постои разлика во активноста на глутатион пероксидазата (GPX) помеѓу пациентите со КАБ кои имаат шеќерна болест во зависност од применетата терапија.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.53 и во графикон бр.53.

Табела бр.53: Активност на GPX кај пациенти со КАБ и шеќерна болест (diabetes mellitus tip 2) во зависност од применетата терапија

	Број на пациенти	Миним ум	Максим ум	Просечна вредност	Стандардна девијација
GPx (U/ml) диета	3	0,158	26,458	6,935	7,295
GPx (U/ml) инсулин	15	1,090	9,391	4,883	4,196
GPx (U/ml) таблети	13	1,370	18,438	6,170	4,737

(ANOVA, $p=0,854$) (Kruskall-Wallis ANOVA, $p=0,8589$)



Графикон бр.53: Активност на GPX кај пациенти со КАБ и шеќерна болест (diabetes mellitus tip 2) во зависност од применетата терапија

Врз основа на податоците од табела бр.53 и графикон бр.53 може да се види дека средната вредност на активноста на глутатион пероксидазата (GPX) кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои се на диета изнесува 6,935 U/ml, потоа кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои се на таблетарна терапија изнесува U/ml и кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои се на инсулинска терапија изнесува 4,883 U/ml.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на глутатион пероксидазата (GPX) кај пациентите со КАБ и шеќерна болест во зависност од применетата терапија.

Анализата покажува дека концентрацијата е најмала кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои биле поставени на инсулинска терапија, а најголема кај пациентите со КАБ и шеќерна болест кои биле поставени на диететски режим.

7.7. Биолошки маркери на оксидативен стрес и артериска хипертензија

Понатаму нашиот интерес се однесуваше на друг ризик-фактор и затоа испитавме дали постои разлика во концентрацијата на малондиалдехидот (MDA) помеѓу пациентите со КАБ кои имаат и оние кои немаат артериска хипертензија.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.54 и во графикон бр.54.

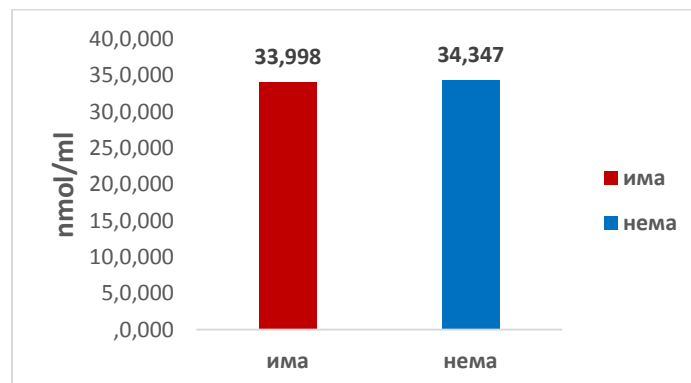
Табела бр.54: Концентрација на MDA кај пациенти со КАБ со и без артериска хипертензија

	Број на пациенти	Минимум м	Максимум м	Просечна вредност	Стандардна девијација
MDA има	187	0,024	0,882	0,181	0,090
MDA нема	113	0,044	0,525	0,184	0,078

(t, p=0,748) (Mann-Whitney Tes, p=0,3690)

	Број на пациенти	Минимум	Максимум	Просечна вредност	Стандардна девијација
MDA (nmol/ml) има	187	17,260	108,508	33,998	9,597
MDA (nmol/ml) нема	113	19,376	70,616	34,347	8,252

(t, p=0,748) (Mann-Whitney Tes, p=0,2110)



Графикон бр.54: Концентрација на MDA кај пациенти со КАБ со и без артериска хипертензија

Врз основа на податоците од табела бр.54 и графикон бр.54 може да се види дека средната вредност на концентрација на малондиалдехидот (MDA) кај пациентите со КАБ и артериска хипертензија изнесува 33,998 nmol/ml, а кај пациентите со КАБ и без артериска хипертензија изнесува 34,347 nmol/ml.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на малондиалдехидот (MDA) меѓу пациентите со КАБ и артериска хипертензија и пациентите со КАБ без артериска хипертензија.

Анализата покажува дека концентрацијата на малондиалдехидот (MDA) е поголема кај пациентите со КАБ и без артериска хипертензија отколку кај пациентите со КАБ и со артериска хипертензија.

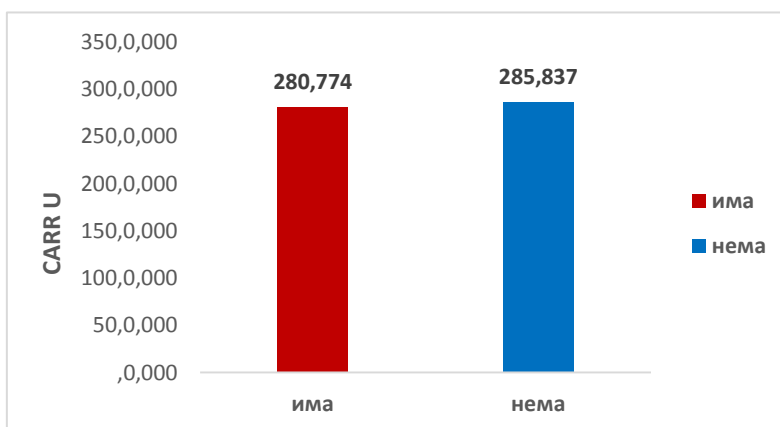
Понатаму испитавме дали постои разлика во концентрацијата на вкупните хидропероксиди (HP) помеѓу пациентите со КАБ кои имаат и оние кои немаат артериска хипертензија.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.55 и во графикон бр.55.

Табела бр.55: Концентрација на вкупни HP кај пациенти со КАБ со и без артериска хипертензија

	Број на пациенти	Миним ум	Максим ум	Просечна вредност	Стандардна девијација
ВК. HP (CARR U) има	187	111,658	530,542	280,774	73,281
ВК. HP (CARR U) нема	113	148,353	499,013	285,837	75,053

(t, p=0,566) (Mann-Whitney Tes, p=0,1276)



Графикон бр.55: Концентрација на вкупни HP кај пациенти со КАБ со и без артериска хипертензија

Врз основа на податоците од табела бр.55 и графикон бр.55 може да се види дека средната вредност на концентрација на вкупните хидропероксиди (HP) кај пациентите со КАБ и артериска хипертензија изнесува 280,774 CARR U, а кај пациентите со КАБ и без артериска хипертензија изнесува 285,837 CARR U.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на вкупните хидропероксиди (HP) меѓу пациентите со КАБ и артериска хипертензија и пациентите со КАБ без артериска хипертензија.

Анализата покажува дека концентрацијата на вкупните хидропероксиди (HP) е поголема кај пациентите со КАБ и без артериска хипертензија отколку кај пациентите со КАБ и артериска хипертензија.

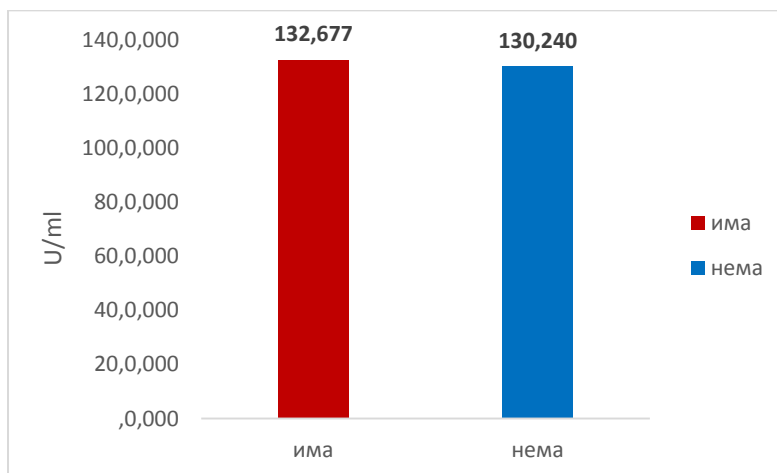
Понатаму испитавме дали постои разлика во активноста на супероксид дизмутазата (SOD) помеѓу пациентите со КАБ кои имаат и оние кои немаат артериска хипертензија.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.56 и во графикон бр.56.

Табела бр.56: Активност на SOD кај пациенти со КАБ со и без артериска хипертензија

	Број на пациенти	Минимум	Максимум	Просечна вредност	Стандардна девијација
SOD U/ml има	185	10,477	560,085	132,677	119,269
SOD U/ml нема	112	12,118	571,631	130,240	102,421

(t, p=0,756) (Mann-Whitney Tes, p=0,5290)



Графикон бр.56: Активност на SOD кај пациенти со КАБ со и без артериска хипертензија

Врз основа на податоците од табела бр.56 и графикон бр.56 може да се види дека средната вредност на активноста на супероксид дизмутазата (SOD) кај пациентите со КАБ и артериска хипертензија изнесува 3,400 U/ml, а кај пациентите со КАБ и без артериска хипертензија изнесува 3,434 U/ml.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на супероксид дизмутазата (SOD) меѓу пациентите со КАБ и артериска хипертензија и пациентите со КАБ без артериска хипертензија.

Анализата покажува дека активноста на супероксид дизмутазата (SOD) е поголема кај пациентите со КАБ и артериска хипертензија отколку кај пациентите со КАБ и без артериска хипертензија.

Понатаму испитавме дали постои разлика во активноста на каталазата (CAT) помеѓу пациентите со КАБ кои имаат и оние кои немаат артериска хипертензија.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.57 и во графикон бр.57

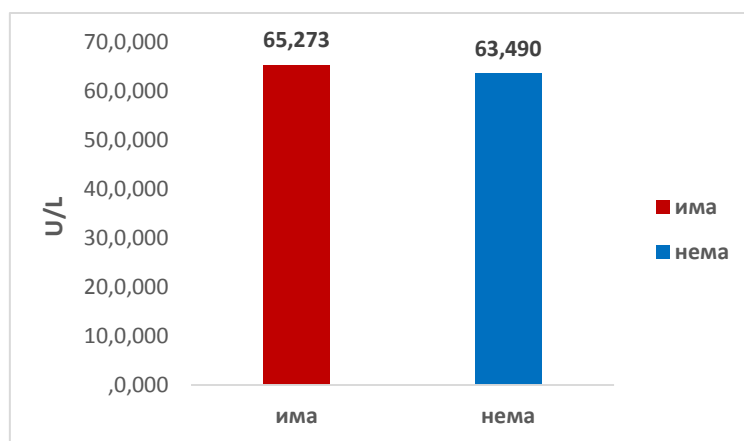
Табела бр.57: Активност на САТ кај пациенти со КАБ со и без артериска хипертензија

	Број на пациенти	Минимум	Максимум	Просечна вредност	Стандардна девијација
CATALASE (KU/L) има	187	-0,009	0,147	0,062	0,040
CATALASE (KU/L) нема	113	-0,046	0,137	0,059	0,040

(t, p=0,496) (Mann-Whitney Tes, p=0,5497)

	Број на пациенти	Минимум	Максимум	Просечна вредност	Стандардна девијација
CATALASE (U/L) има	179	0,313	147,374	65,273	38,763
CATALASE (U/L) нема	106	1,309	137,062	63,490	37,124

(t, p=0,703) (Mann-Whitney Tes, p=0,7211)



Графикон бр.57: Активност на САТ кај пациенти со КАБ со и без артериска хипертензија

Врз основа на податоците од табела бр.57 и графикон бр.57 може да се види дека средната вредност на активноста на каталазата (САТ) кај пациентите со КАБ и артериска хипертензија изнесува 65,273 U/L, а кај пациентите со КАБ и без артериска хипертензија изнесува 63,490 CARR U/L.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на каталазата (САТ) меѓу пациентите со КАБ и артериска хипертензија и пациентите со КАБ без артериска хипертензија.

Анализата покажува дека активноста на каталазата (САТ) е поголема кај пациентите со КАБ и артериска хипертензија отколку кај пациентите со КАБ и без артериска хипертензија.

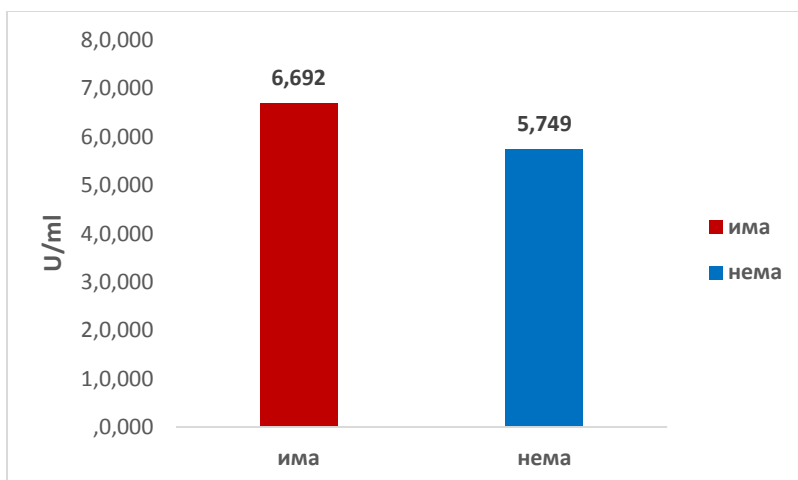
Понатаму испитавме дали постои разлика во активноста на глутатион пероксидазата (GPX) помеѓу пациентите со КАБ кои имаат и оние кои немаат артериска хипертензија.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.58 и во графикон бр.58.

Табела бр.58: Активност на GPX кај пациенти со КАБ со и без артериска хипертензија

	Број на пациент и	Минимум м	Максимум м	Просечна вредност	Стандардна девијација
GPx (U/ml) има	78	0,158	32,241	6,692	6,624
GPx (U/ml) нема	39	0,158	22,075	5,749	4,720

(t, p=0,429) (Mann-Whitney Tes, p=0,9121)



Графикон бр.58: Активност на GPX кај пациенти со КАБ со и без артериска хипертензија

Врз основа на податоците од табела бр.58 и графикон бр.58 може да се види дека средната вредност на активноста на глутатион пероксидазата (GPX) кај пациентите со КАБ и артериска хипертензија изнесува 6,692 U/L, а кај пациентите со КАБ и без артериска хипертензија изнесува 5,749 U/L.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на глутатион пероксидазата (GPX) меѓу пациентите со КАБ и артериска хипертензија и пациентите со КАБ без артериска хипертензија.

Анализата покажува дека активноста на глутатион пероксидазата (GPX) е поголема кај пациентите со КАБ и артериска хипертензија отколку кај пациентите со КАБ и без артериска хипертензија.

7.8. Биолошки маркери на оксидативен стрес и дислипидемија

Понатаму испитавме дали постои разлика во концентрацијата на малондиалдехидот (MDA) помеѓу пациентите со КАБ кои имаат и оние кои немаат дислипидемија.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.59 и во графикон бр.59.

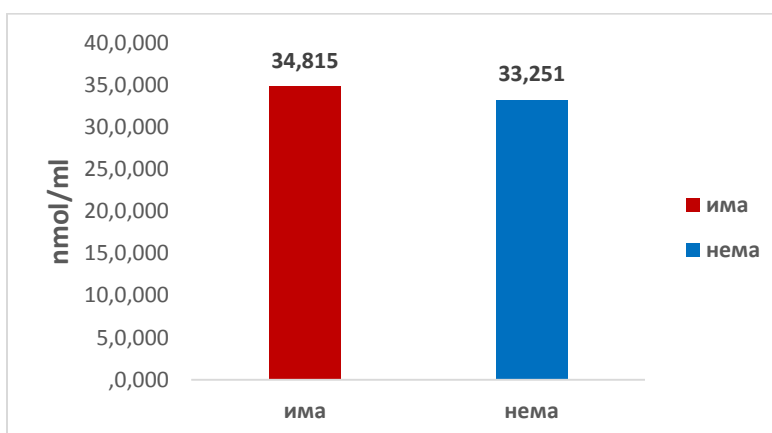
Табела бр.59: Концентрација на MDA кај пациенти со КАБ со и без дислипидемија

	Број на пациенти	Минимум	Максимум	Просечна вредност	Стандардна девијација
MDA има	128	0,024	0,882	0,189	0,097
MDA нема	171	0,044	0,525	0,174	0,067

(t, p=0,142)) (Mann-Whitney Tes, p=0,4306)

	Број на пациенти	Минимум	Максимум	Просечна вредност	Стандардна девијација
MDA (nmol/ml) има	128	17,260	105,508	34,815	10,340
MDA (nmol/ml) нема	171	19,376	70,616	33,251	7,094

(t, p=0,142) (Mann-Whitney Tes, p=0,7211)



Графикон бр.59: Концентрација на MDA кај пациенти со КАБ со и без дислипидемија

Врз основа на податоците од табела бр.59 и графикон бр.59 може да се види дека средната вредност на концентрација на малондиалдехидот (MDA) кај пациентите со КАБ и дислипидемија изнесува 34,815 nmol/ml, а кај пациентите со КАБ и дислипидемија изнесува 33,251 nmol/ml.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на малондиалдехидот (MDA) меѓу пациентите со КАБ и дислипидемија и пациентите со КАБ без дислипидемија.

Анализата покажува дека концентрацијата на малондиалдехидот (MDA) е поголема кај пациентите со КАБ и со дислипидемија отколку кај пациентите со КАБ и без дислипидемија.

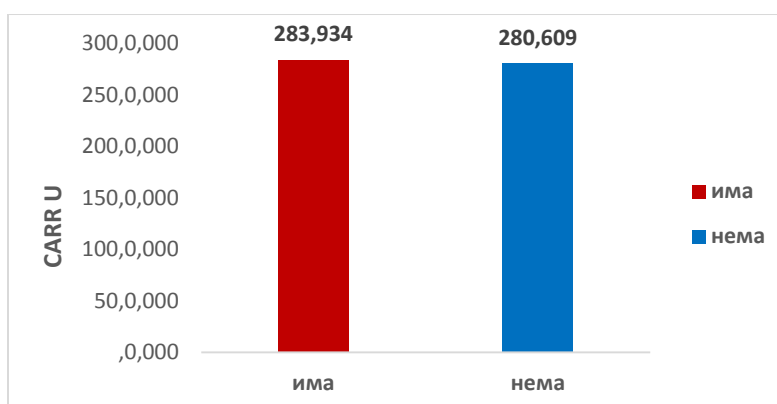
Понатаму испитавме дали постои разлика во концентрацијата на вкупните хидропероксиди (HP) помеѓу пациентите со КАБ кои имаат и оние кои немаат дислипидемија.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.60 и во графикон бр.60

Табела бр.60: Концентрација на вкупни НР кај пациенти со КАБ со и без дислипидемија

	Број на пациенти	Миним ум	Максим ум	Просечна вредност	Стандардна девијација
ВК. НР (CARR U) има	128	111,658	530,542	283,934	75,187
ВК. НР (CARR U) нема	171	126,000	510,203	280,609	72,477

(t, p=0,701) (Mann-Whitney Tes, p=0,6845)



Графикон бр.60: Концентрација на вкупни НР кај пациенти со КАБ со и без дислипидемија

Врз основа на податоците од табела бр.60 и графикон бр.60 може да се види дека средната вредност на концентрација на вкупните хидропероксиди (НР) кај пациентите со КАБ и дислипидемија изнесува 283,934 CARR U, а кај пациентите со КАБ и дислипидемија изнесува 280,609 CARR U.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на вкупните хидропероксиди (НР) меѓу пациентите со КАБ и дислипидемија и пациентите со КАБ без дислипидемија.

Анализата покажува дека концентрацијата на вкупните хидропероксиди (НР) е поголема кај пациентите со КАБ и со дислипидемија отколку кај пациентите со КАБ и без дислипидемија.

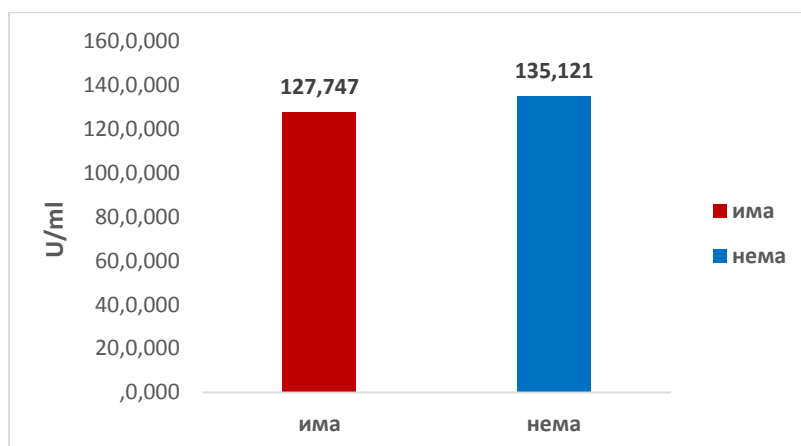
Понатаму испитавме дали постои разлика во активноста на супероксид димутаза (SOD) помеѓу пациентите со КАБ кои имаат и оние кои немаат дислипидемија.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.61 и во графикон бр.61.

Табела бр.61: Активност на SOD кај пациенти со КАБ со и без дислипидемија

	Број на пациенти	Минимум	Максимум	Просечна вредност	Стандардна девијација
SOD U/ml има	126	12,118	551,221	127,747	108,383
SOD U/ml нема	170	10,477	571,631	135,121	116,799

(t, p=0,144) (Mann-Whitney Tes, p=0,7930)



Графикон бр.61: Активност на SOD кај пациенти со КАБ со и без дислипидемија

Врз основа на податоците од табела бр.61 и графикон бр.61 може да се види дека средната вредност на активноста на супероксид дизмутаза (SOD) кај пациентите со КАБ и дислипидемија изнесува 127,747 U/ml, а кај пациентите со КАБ и дислипидемија изнесува 135,121 U/ml.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности во активноста на супероксид дизмутазата (SOD) меѓу пациентите со КАБ и дислипидемија и пациентите со КАБ без дислипидемија.

Анализата покажува дека активноста на супероксид дизмутаза (SOD) е поголема кај пациентите со КАБ и без дислипидемија отколку кај пациентите со КАБ и дислипидемија.

Понатаму испитавме дали постои разлика во активноста на каталазата (CAT) помеѓу пациентите со КАБ кои имаат и оние кои немаат дислипидемија.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.62 и во графикон бр.62.

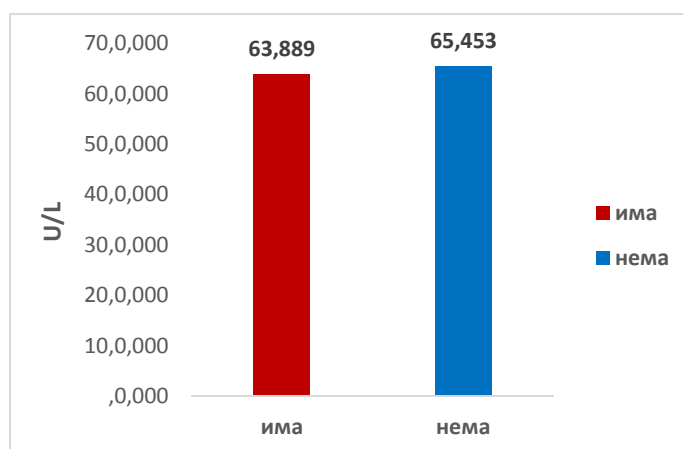
Табела бр.62: Активност на САТ кај пациенти со КАБ со и без дислипидемија

	Број на пациенти	Миним ум	Максим ум	Просечна вредност	Стандардна девијација
CATALASE (KU/L) има	128	-0,007	0,138	0,061	0,038
CATALASE (KU/L) нема	171	-0,046	0,147	0,061	0,042

(t, p=0,981) (Mann-Whitney Tes, p=0,9692)

	Број на пациенти	Миним ум	Максим ум	Просечна вредност	Стандардна девијација
CATALASE (U/L) има	128	0,313	138,293	63,889	36,432
CATALASE (U/L) нема	171	0,313	147,374	65,453	39,374

(t, p=0,732) (Mann-Whitney Tes, p=0,7165)



Графикон бр.62: Активност на САТ кај пациенти со КАБ со и без дислипидемија

Врз основа на податоците од табела бр.62 и графикон бр.62 може да се види дека средната вредност на активноста на каталазата (САТ) кај пациентите со КАБ и дислипидемија изнесува 63,889 U/L, а кај пациентите со КАБ и дислипидемија изнесува 65,453 U/L.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности во активноста на каталазата (САТ) меѓу пациентите со КАБ и дислипидемија и пациентите со КАБ без дислипидемија.

Анализата покажува дека активноста на каталазата (САТ) е поголема кај пациентите со КАБ и без дислипидемија отколку кај пациентите со КАБ и дислипидемија.

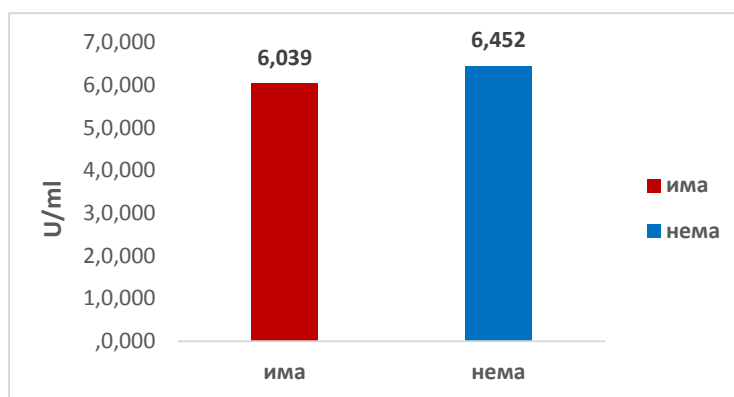
Понатаму испитавме дали постои разлика во активноста на глутатион пероксидазата (GPX) помеѓу пациентите со КАБ кои имаат и оние кои немаат дислипидемија.

Добиените резултати се прикажани табеларно и графички во табела бр.63 и во графикон бр.63.

Табела бр.63: Активност на GPX кај пациенти со КАБ со и без дислипидемија

	Број на пациенти	Минимум	Максимум	Просечна вредност	Стандардна девијација
GPx (U/ml) има	47	0,158	32,241	6,039	5,898
GPx (U/ml) нема	69	0,158	27,484	6,452	6,095

(t, p=0,717) (Mann-Whitney Tes, p=0,9417)



Графикон бр.63: Активност на GPX кај пациенти со КАБ со и без дислипидемија

Врз основа на податоците од табела бр.63 и графикон бр.63 може да се види дека средната вредност на активноста на глутатион пероксидазата (GPX) кај пациентите со КАБ и дислипидемија изнесува 6,039 U/ml, а кај пациентите со КАБ и дислипидемија изнесува 6,452 U/ml.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности во активноста на глутатион пероксидазата (GPX) меѓу пациентите со КАБ и дислипидемија и пациентите со КАБ без дислипидемија.

Анализата покажува дека активноста на глутатион пероксидазата (GPX) е поголема кај пациентите со КАБ и без дислипидемија отколку кај пациентите со КАБ и со дислипидемија.

8. ДИСКУСИЈА

8.1. Оксидативен стрес и коронарна артериска болест (КАБ)

Теоријата дека оксидативниот стрес и ендогеното создавање на токсични продукти, како што се кислородните слободни радикали, имаат важна улога во развојот на атерогенезата и болестите поврзани со тој процес, како што е коронарната артериска болест, добива сè повеќе приврзаници во современата научна литература.

Во последните години постои зголемен интерес за проучување на улогата на липидната пероксидација кај пациентите со коронарни васкуларни болести.

Коронарната артериска болест (КАБ) е предизвикана од долгорочно таложеење на липидите во коронарните артерии, што доведува до атеросклероза и некроза на срцевото ткиво. Основната лезија на атеросклерозата е интимната плоча. Развојот на плочата вклучува акумулација на липиди (во рамките на макрофагите и слободни во ткивата), пролиферација на мазни мускулни клетки и формирање на колаген. Сите овие процеси доведуваат до формирање на плочата, која се состои од јадро на екстрацелуларни липиди кои содржат влакнеста колагенска капсула. Нарушување и руптура на атеросклеротичната плоча и формирање на тромб богат со тромбоцити доведува до субтотална или тотална оклузија на коронарната циркулација. Тоа доведува до миокардна исхемија. Брзата реставрација на протокот на крв во исхемичниот миокард го намалува оштетувањето на срцето и го подобрува краткорочниот и долгорочниот морбидитет и морталитет. Миокардната исхемија може да резултира од бројни причини, како атеросклероза или тромбоемболизам, или може да настане за време на хируршки интервенции, како што се: перкутана коронарна транслуминална ангиопластика, коронарен артериски бајпас или трансплантација. Без разлика кој е изворот, последиците се секогаш исти, односно недостаток на кислород во миокардот и недостаток на соодветна подлога за метаболизам. Во услови на исхемија се создаваат кислородните слободни радикали кои во нормални околности се отстрануваат од страна на различни системи присутни во крвта и ткивата. Во случај на миокардна исхемија, која може да доведе до миокарден инфаркт, можат да бидат произведени прекумерни кислородни слободни радикали. (150)

Основниот мотив за дизајнирање на оваа студија беа следните претпоставки:

а) кај пациенти со документирана КАБ постои значително зголемена концентрација на оксиданти во плазмата, маркери на липидна пероксидација, како што се малондиалдехидот (MDA) и вкупни хидропероксиди (HP) во однос на контролните пациенти кои се здрави крводарители;

б) кај пациенти со КАБ постои намалена активност на антиоксидантните ензими (SOD, CAT и GPX) поради нивно трошење во борба со оксидантите или поради нивен недостаток во тек на зголемениот оксидативен стрес;

в) поголема разлика на односот оксиданти / антиоксиданти кај пациентите со акутна КАБ;

г) присуство на зголемен оксидативен стрес кој може да се следи во циркулацијата на пациентите со КАБ, преку определување на разни индикатори (маркери на липидна пероксидација, антиоксидантни ензими), со употреба на неинвазивни методи;

д) определувањето на нивото на оксидативен стрес со цел да се искористи за можното рано дијагностицирање и превенција на КАБ кај ризична група на пациенти.

За таа цел, испитувањето го спроведовме на пациенти со документирана КАБ (300 пациенти) и контролни здрави крводарители (30 пациенти). Нашите резултати (табела и графикон бр.1 и табела и графикон бр.13) покажаа постоење на зголемен степен на оксидативна штета, изразени преку маркерите на липидната пероксидација, малондиалдеhid (MDA) и вкупни хидропероксиди (HP) во плазма кај пациентите со документирана КАБ наспроти здравите крводарители. Статистичка значајна разлика не постоеше помеѓу пациентите со акутна КАБ и хронична (исхемична) КАБ, иако поголем степен на оксидативна штета, изразена преку поголеми концентрации на MDA и вкупни HP беше забележана кај пациентите со акутна КАБ, во однос пациентите со хронична (исхемична) КАБ (табела и графикон бр.10, табела и графикон бр.14).

Во студијата на Soydisc и сор. (170) нивоата на MDA, како маркер на оксидативниот стрес, покажале многу значајна врска со коронарната артериска болест и го откриле односот помеѓу оксидативниот стрес и процесот на атеросклероза. Во оваа студија се докажани повисоки нивоа на MDA со висока статистичка значајност во групата со коронарна артериска болест во споредба со контролната група. Овој однос е независен од нивоата на NO кои биле благо зголемени во групата на пациентите со КАБ.

Mogadam и сор. покажале дека кај пациентите со КАБ серумското вкупно ниво на MDA било повисоко отколку кај оние од контролната група, но студијата била ограничена само на пациенти од машкиот пол (171). Madole и сор. објавиле високи нивоа на MDA во групата на пациенти со акутен миокарден инфаркт (172). Vagueh и сор. пријавиле тренд на зголемување на серумските MDA нивоа кај пациенти со АМИ од дијагностицирањето до седмиот ден од кардиваскуларниот настан, за разлика од контролната група (173). Во една студија на Cavalca и сор. во која серумскиот слободен и вкупен MDA се мереле синхроно, значително повисоки нивоа на MDA биле утврдени кај пациенти со КАБ во споредба со контролната група (174).

Според студијата на Walter и сор. (175), серумските нивоа на MDA кои биле мерени преку нивоата на тиобарбитурните реактивни киселински материји добиени со хроматографија биле силно поврзани со поголем ризик за кардиваскуларен морбидитет, независно од другите познати фактори на ризик, како крвен притисок (систолен и дијастолен) или ниво на липиди (HDL, LDL и

триглицериди). Нивоата на TBARS, исто така, не биле во корелација со демографските фактори, како што се: пол, историја на пушење, претходна ангина пекторис или семејна историја на миокарден инфаркт или ненадејна смрт. Сепак, историјата на пациентот со миокарден инфаркт била во значајна корелација со базичните нивоа TBARS ($n=659$; $p<0.035$). Оваа студија претставува прва лонгитудинална студија која ја демонстрирала асоцијацијата помеѓу покачени TBARS (реактивни супстанции на тиобарбитурна киселина) во серумот и кардиоваскуларниот ризик кај пациенти со стабилна коронарна артериска болест. Претходни студии кај релативно мали популации покажале корелација помеѓу нивото на TBARS и клучните кардиоваскуларни ризик-фактори, вклучувајќи ги пушењето на цигари, хипертензија, хиперлипидемија и дијабетес (176, 177). Маркерите на липидна пероксидација, вклучувајќи ја LDL оксидацијата, исто така, е поврзана со развој на коронарна артериска болест (178-182).

Во нашата студија, во однос на концентрацијата на MDA меѓу подгрупите во групата на акутна коронарна артериска болест, статистички значајна разлика докажавме помеѓу пациентите со APNS и пациентите со NSTEMI, како и помеѓу пациентите со STEMI и NSTEMI, претставени во табела и графикон бр.11.

Во студијата на Nageswara и сор. (183) е објавено дека производството на слободни радикали, со зголемена концентрација на оксиданти, е значително повисока кај нестабилна наспроти стабилна ангина пекторис, што укажува на можната улога на слободните радикали во модулирање на стабилноста на плаката.

Помеѓу пациентите во подгрупата на групата пациенти со хронична (исхемична) КАБ, во нашата студија се разликуваше, но не најдовме статистички значајни разлики во концентрациите на MDA. Најниска концентрација имаше кај пациентите со асимптоматска КАБ (табела и графикон бр.12).

Студијата на Gerritsen и сор. (184) ја испитувала вкупната концентрација на малондиалдехид во плазма, кај 60 пациенти поделени во 3 групи, секоја група со по 20 пациенти, кои биле подложени на оперативен третман: OPCAM (off-pump интервенција), MCABG (mini) и CCABG (on-pump, конвенционална интервенција). Крв е земена во 3 наврати: 1.Пред да се даде анестезија, 2.Пред да се започне со интервенција и првиот графт и 3.По 10 минути од поврзување на последниот графт. Средната концентрација на MDA била сигнификантно зголемена кај сите групи по воведувањето на анестезијата и 10 минути по реперфузијата. Исто така, сигнификантно биле повисоки пред првиот графт и 10 минути по реперфузија кај CCABG групата отколку кај OPCAB групата. Кај MCABG во споредба со OPCAB групата, во сите 3 времиња беа сигнификантно покачени.

Во студија на Pasupathi и сор. (44) јасно е докажано значителното зголемување на липидната пероксидација и срцевите биомаркери во циркулацијата на пациенти со акутен миокарден инфаркт. Исто така, значителен пад на антиоксидантната заштита изразен преку активноста на антиоксидантните

ензими (SOD, CAT, GPX) е докажано само кај пациенти со акутен миокарден инфаркт. Со оваа студија укажале на нерамнотежа меѓу оксидантните и антиоксидантните молекули кај пациентите со АМИ. Затоа овие биомаркери може да бидат корисни за дијагноза на пациенти со АМИ.

Студијата на Surekha и сор. (185) докажала дека нивото на вкупниот холестерол, холестеролот со ниска густина (LDL), триглицериди, MDA и нитрит/нитрат било значително на високо ниво, додека холестеролот со висока густина (HDL) и вкупниот антиоксидантен капацитет се значително ниски кај пациентите со АМИ во споредба со контролните здрави пациенти.

Во неколку студии не се најдени никакви разлики помеѓу нивоата на липидна пероксидација кај субјекти со КАБ и хронична стабилна ангина, во споредба со нормалните контроли (185-187), додека во други студии е најдено намалување на коцентрацијата на тиобарбитурната реактивна киселинска супстанција (TBARS) кај пациенти со КАБ во споредба со нормалните контролни пациенти (188). Некои студии покажале зголемување на производите на липидната пероксидација кај пациенти со хронична коронарна срцева болест (189-192). Покрај тоа, во PREVENT студијата, серумски нивоа на TBARS биле силни предиктивни фактори за кардиоваскуларни настани кај пациенти со стабилна КАБ (193).

Во студијата на Vassalle и сор. (194) било испитано дали постојат полови разлики во концентрацијата на вкупните хидропероксици (HP) кај пациенти со КАБ и прво што докажале е дека таа е значително поголема кај нив во споредба со контролните пациенти. Второ, докажале и полова разлика, односно дека помеѓу пациентите со КАБ нивоата на HP биле повисоки кај постменопаузните жени отколку кај мажите.

Понатаму, нашите резултати покажаа статистички значајни разлики во двете главни групи помеѓу пациентите со КАБ и здравите пациенти и во однос на антиоксидантната заштита. Намалена активност на сите три испитани ензими (SOD, CAT и GPX) значајно беа намалени кај пациентите со КАБ наспроти здравите крводарители, прикажани во табела и графикон бр.17, табела и графикон бр.21 и табела и графикон бр.25, соодветно. Во однос на двете групи, статистички значајна разлика не се најде, но беше присутна намалена активност на сите ензими (SOD, CAT и GPX), кај пациентите со акутна КАБ наспроти пациентите со хронична (исхемична) КАБ, прикажани соодветно за секој ензим во табела и графикон бр.18, табела и графикон бр.22 и табела и графикон бр.26.

Во студијата на Kaur и сор. (195) е докажано дека пациентите со КАБ имаат зголемен оксидативен стрес и компрометиран систем на антиоксидантна одбрана. Резултатите покажале дека постои статистички значајно ($p < 0.001$) зголемување на нивото на MDA кај пациенти со КАБ во споредба со контролите. Статистичка анализа покажала значително зголемено ниво на MDA во сите подгрупи на пациенти односно кај акутен миокарден инфаркт, нестабилна ангина и стабилна

ангина, а намалена антиоксидантна одбрана. Резултатите од оваа студија се слични со други студии каде што, исто така, се докажани зголемена нивоа на MDA кај сите пациенти (196, 197).

MDA е распаднен производ на автооксидација на полинезаситените масни киселини кои се користат како индекс на оксидативна штета. Високата концентрација на MDA кај сите пациенти покажува зголемена мембранска липидна пероксидација. Се претпоставува дека дислипидемијата, посебно хиперхолестеролемијата, може да предизвика зголемување на липидната пероксидација (198). Исто така, во истата студија е докажано дека постои статистички значајно ($p < 0.001$) намалување на нивото на GPX кај пациенти со КАБ во споредба со контролите. Статистичка анализа покажала значително намалени нивоа на GPX во сите подгрупи односно кај миокарден инфаркт, нестабилна ангина и стабилна ангина. Слични резултати биле прикажани и од страна на други автори (199, 200).

Исхемијата предизвикува метаболни промени способни за намалување на одбранбени механизми на срцето против кислородна токсичност, во зависност од сериозноста на исхемичната штета. Исхемијата ја менува редокс состојба кон клеточна оксидација, со значително намалување на антиоксидантната заштита, а зголемување на нивото на оксидантите (201). Значително намалените нивоа најверојатно се последица на зголемениот оксидативен стрес.

Во студијата на Lubrano et Balzan е докажано, исто така, дека активноста на супероксид дизмутазата (SOD) е статистички значајно намалена кај пациенти со КАБ во споредба со контролите, а концентрацијата на оксидантите повисоки. Како заклучок препорачуваат откривање на лекови кои би можеле да се вклучат како антиоксидантни суплементи во терапијата на пациентите со КАБ. (202) Други еминентни автори, исто така, објавиле значително намалена активност на SOD кај пациентите со КАБ (203).

Наодите во студијата на Khaki-khatibi и неговите сор. (204) откриле значително зголемување на нивото на серумска MDA кај пациенти со КАБ кои се по потекло од источен Азербеџан. Ова зголемување на нивото на MDA би можеле да бидат резултат на зголемувањето на липидна пероксидација како резултат на зголемувањето на нивоата на оксидативниот стрес. Во истата студија кај пациентите е докажано и значајно намалување на антиоксидантната активност на SOD и GPX.

Во студијата на Tanriverdi (205) е докажано дека нивоата на SOD биле зголемени кај пушачите. Ozguner et al. објавиле дека пушењето го зголемува нивото на MDA кај млади жени и дека активноста на SOD е зголемена (206). Wang et al. покажа дека активноста на SOD била намалена кај пушачите, но во нивната студија опфатиле пациенти кои беа релативно повозрасни (207).

Студијата на Yang и сор., која била спроведена на 32,826 здрави жени во рок на 15 години, докажала дека активноста на антиоксидантните ензими (SOD,

CAT и GPX) не се асоцирани со појава на КАБ за време на собирањето на крвните примероци, иако статистички значајно поголемата концентрација на SOD кај истата група на пациенти ја поврзале со поголем ризик за појава на КАБ (208).

Во една метаанализа (209), во која биле вклучени дваесет и шест контролни студии и една кохортна студија ја оцениле асоцијацијата помеѓу активноста на SOD и КАБ. Бројот на случаи со КАБ се движел од 9 до 200. Седумнаесет студии од Европа и десет од Азија. Меѓу сите изоензими на SOD, изоензимите бакар и цинк-SOD најчесто биле оценувани. Повеќето истражувања покажале инверзна асоцијација меѓу активноста на SOD и КАБ, иако тие не беа секогаш статистички значајни.

Десет контролни студии, во истата метаанализа (209) ја оцениле асоцијацијата помеѓу активноста на каталаза и КАБ. Бројот на случаи со КАБ се движел од 10 до 200. Шест студии од Европа и 4 од Азија. Сите студии, освен една, покажала, исто така, инверзна асоцијација помеѓу активноста на каталаза и КАБ.

Триесет и две контролни студии и две проспективни кохортни студии ја оцениле поврзаноста помеѓу GPX и КАБ. Дваесет и пет студии од Европа и девет студии од Азија. Бројот на пациенти со КАБ се движел од 9 до 200. Докажале значителна хетерогеност во насоката и големината на асоцијација помеѓу активноста на GPX и КАБ резултати низ студиите, иако мнозинството на студии откриле инверзна поврзаност на активноста на GPX и појавата на КАБ. (209)

Во истата таа метаанализа (209) во која биле вклучени 42 контролни студии и две проспективни студии, во период од јануари 1966 до јануари 2008 година, е документирана проценката и врската помеѓу активноста на трите антиоксидантни ензими (SOD, CAT и GPX) и појавата на КАБ. Во сите била потврдена инверзност помеѓу активноста на антиоксидантните ензими и појавата на КАБ.

Оваа мета-анализа обезбедува докази дека кај пациентите со КАБ има намалена антиоксидантна ензимската активност и таа пониска ензимска активност може да биде последица на зголемениот оксидативен стрес предизвикан од срцевите настани или заради појава на субклиничка болест, а не заради етиолошката причина која довела до појава на КАБ.

Толкувањето на инверзна поврзаност помеѓу антиоксидантните ензими и КАБ се забележани во оваа мета-анализа која дополнително е комплицирана поради методолошките ограничувања на студиите. Неколку студии во мета-анализата ја мереле антиоксидантната ензимска активност за време на акутната фаза на коронарните настани. Антиоксидантната ензимска активност се менува брзо за време на акутниот коронарен настан, со зголемување на производството на реактивни кислородни видови и депресивни антиоксидантни резерви во првите 6-12 часа (210), дорегулација на ензимската активност е потребна 1-2 дена од почетокот на акутниот настан и постепено да се вратат на базалните вредности во

текот на следните неколку денови (211). Големината и временскиот тек на овие промени се под влијание на тежината на акутниот настан, развојот на компликации и од страна на некои терапевтски интервенции, како што е реперфузијата (212-214). Во студии во кои се мери антиоксидантната ензимската активност кај хронични или стабилни случаи на КАБ, ензимската активност може да има модифицирана страна на постинфарктите промени поради примена на лекови (на пример, употребата на статини) или начинот на живот (на пример, престанок на пушењето, физичката активност (215-217) или исхрана (218).

8.2. Оксидативен стрес и ризик-фактори за КАБ

8.2.1. Пушење

Во однос на ризик-факторите кои беа застапени кај пациентите докажавме дека пациентите кои пушат цигари имаат поголема оксидативна штета и намален антиоксидантен статус во однос на оние кои никогаш не пушеле. Нашите резултати покажаа дека концентрацијата на MDA е поголема кај пушачите наспроти непушачите (табела и графикон бр.29). Исто така, кај истата група на пациенти докажавме и зголемена концентрација на вкупните HP (табела и графикон бр.30).

Во студијата на Nielsen и сор. (219) била испитувана поврзаноста на MDA и факторите на околина (пушењето цигари и консумирањето алкохол). Студијата била спроведена на 213 пациенти (107 мажи, 106 жени), на возраст од 20 до 79 години. Докажале дека не постои сигнификантна разлика во концентрацијата на MDA помеѓу возраста и полот. Но, активните пушачи имале сигнификантно покачени концентрации на MDA во споредба со непушачите и без јасна корелација меѓу концентрацијата на MDA со бројот на дневно конзумираните цигари. Концентрацијата на MDA позитивно корелирала и со дневното внесување на алкохол. Определувањето на вкупната концентрација на MDA не може да се користи како дијагностички тест, но може да се користи како биомаркер со цел да се докаже степенот на липидна пероксидација.

Така и во студијата на Lykkesfeldt J и сор. и Block и сор. (220, 221) е докажано дека пушењето е главен индикатор на MDA и F2-изопростани во плазмата, двата најчесто користени биомаркери на липидна пероксидација кои се проследени со посиромашен антиоксидантен статус кај пушачите наспроти непушачите. Во овие студии е испитувана концентрацијата на MDA во плазмата и антиоксидантниот профил меѓу две групи на пациенти: кај пушачи (N=48) и непушачи (N=32). Било докажано дека нема значајна разлика во антиоксидантниот профил помеѓу двете групи, но бил откриен значителен ефект на пушењето врз концентрацијата на MDA во плазмата (P=0.0003). Како резултат на овие добиени резултати, оваа студија покажала дека липидната пероксидација што се мери преку концентрацијата на MDA во плазмата е предизвикана од пушењето само по себе. Додека сиромашниот антиоксидантен статус веројатно, исто така, влијае врз

липидна пероксидација, но тоа е само делумно одговорен за зголемено ниво на MDA кај пушачите.

Пушењето и чадот од цигарите претставуваат еден од доминантните ризик-фактори за предвремен или забрзан развој на периферна, коронарна и церебрална атеросклеротична васкуларна болест. Чадот од цигарите содржи оксидирачки материји, > 4.000 идентификувани состојки (222) од кои познати и потентни антиоксиданти се разни алкалоиди, како што се никотин, амонијак, акролеин, феноли, ацеталдехид; полициклични ароматични јаглеводороди; полифеноли; потоа јаглерод моноксид, азотни оксиди, водород цијанид; траги на метали, алфа-емитер на радиоактивни елементи, како што се полониум и радиум (223, 224).

Две главни фази биле идентификувани во чадот од цигарите: катранска фаза и гасна фаза; двете фази се богати со кислород-центрирани, јаглерод-центрирани и азот-центрирани слободни радикали, како и нерадикални оксиданти. Од анализата на секоја фаза, било проценето дека здивот од една цигара содржи околу 1.014 слободни радикали во катранската фаза и 1.015 радикали во гасната фаза. Овде се вклучуваат различни соединенија, кои се способни да предизвикаат зголемено создавање на различни реактивни кислородни видови (ROS) како супероксид анјон (O_2^-), хидроген пероксид (H_2O_2), хидроксил анјон (OH^-) и пероксидни (ROO^-) радикали. Овие реактивни кислородни видови пак се способни да го иницираат оксидативно оштетување во форма на липидна пероксидација (225).

Бидејќи оксидативната модификација доминира во тековната идеологија во патогенезата на атеросклероза, многу студии, вклучувајќи ја и онаа на Marangon et al (226) биле фокусирани на оксидативниот стрес како веројатен клинички релевантен фактор каде што чадот од цигарите е поврзан со појавата на атерогенеза и рак. Сметале дека пушачите имаат тројна опасност, прво бидејќи активно пушат цигари, второ се исхрануваат нездраво со намален внес на антиоксиданти и во тек на пушењето консумирале поголемо количество на алкохол (227). Како резултат на тоа, тие имале зголемен оксидативен стрес, со намалена антиоксидантна заштита.

Пушењето цигари од страна на луѓето се верува дека предизвика зголемен оксидативен стрес заради неколку механизми, вклучувајќи ја и директната штета од страна на радикалните видови и инфламаторниот одговор предизвикан од пушењето цигари: (228) пероксидните радикали и реактивните азотни видови предизвикуваат директна штета, ја стимулираат липидната пероксидација, оксидација на протеините, липидите и ДНК базите; алдехидите може да ја осиромашуваат GSH (редуцираниот глутатион) и да ги модифицираат протеините во -SH и -NH₂ групите; се формираат хидрохинон/кинин комплекси кои се дифузни низ клеточната мембрана и доведуваат до формирање на супероксидни радикали (O_2^-) и водород пероксид (H_2O_2); пушењето може да предизвика и зголемување на

фагоцитната активност, што пак доведува до зголемување на оксидативниот стрес (229).

Пушењето е главен признат ризик-фактор за кардиоваскуларни болести, кој е поврзан со зголемување на васкуларниот морбидитет, како што се миокардниот инфаркт и ненадејната смрт (230). Клиничките студии покажале дека пушењето предизвикува ендотелната дисфункција во системската циркулација (231-233), но механизмите со кои тоа се случува не се целосно разјаснети, иако суштински докази има дека се акумулира зголемен супероксиден анјон кој може да игра клучна улога (234).

Штетите предизвикани од ROS од чадот на цигарите се јавуваат како последица на нерамнотежа помеѓу производството и детоксикација на овие видови. Одбрана против оксидативниот стрес е обезбедена од страна на систем на ензими и антиоксиданти способни за спречување на вишокот производство на ROS и неутрализирање слободните радикали (235).

Слободните радикали, како што супероксид дисмутаза (SOD), каталаза (CAT) и глутатион пероксидаза (GPX) се прва линија на одбрана против оксидативните клеточни повреди, распаѓање до супероксид радикали и H_2O_2 пред интеракција за да се формираат повеќе реактивни хидроксилни радикали, кои предизвикуваат штета на ДНК и липидните мембрани.

Објавените податоци за влијанието на пушењето на антиоксидантните ензими и на ниво на MDA во крвната плазма кај здрави субјекти се контрадикторни. Во различни студии кај здрави пушачи е забележано зголемување или намалување во ензимските активности (236), дури и отсуство на промени во концентрацијата на оксидантите (237, 238).

Изложеноста на чадот од цигарите (ETS, environmental tobacco smoke) е поврзана со зголемен ризик за развој на кардиоваскуларни болести. Една мета-анализа, спроведена во 1999 година, објавила вкупен релативен ризик од 1,25 (95% CI 1.17, 1.32) и покажала врска меѓу дозата-одговор (239). Дури и кратко изложување на ETS може да произведе промени во тромбоцитната активација и ендотел-зависна вазодилатација (240) во споредба кај оние кои активно пушат (241). Несаканиот чад од цигарите содржи високи концентрации на токсични гасови и мали честички кои лесно се вдишуваат (242). Затоа, изложеноста на ETS носи до 90% од ризикот за кардиоваскуларни настани поврзани со активното пушење (243). Тоа било потврдено и во студијата на Megson и сор. (244) во која докажале дека кај пациенти со акутен миокарден инфаркт кои биле изложени на ETS и примени во единица за интензивна нега имале зголемен оксидативен стрес преку два независни маркери во плазмата (малондиалдехид и карбонилни протеини). На тој начин ја докажале врската помеѓу ETS и нејзината улога во развојот на атеросклерозата и појавата на акутен миокарден инфаркт.

ETS е поврзан со прогнозата на акутни коронарни настани. Во група од 2.172 пациенти, во студијата на Panagiotakos и сор., примени со дијагноза акутен

миокарден инфаркт или нестабилна ангина, оние кои биле изложени на ETC имале повисоки концентрации на двата маркери на некроза: тропонин I и креатин киназа и биле изложени на поголем ризик од несакани ефекти (смрт или повторна хоспитализација) во рок од 30 дена (прилагодена RR 1,61, 95% CI 1,14-2,8) (245). Исто така, било докажано дека има поврзаност на дозата со соодветен одговор кај случаи на пациенти во однос на бројот на години на живеење со својот партнер кој пуши.

Целта на студијата на Megson и сор. (244) била да се утврди дали изложеноста на чадот од цигарите е поврзана со зголемен оксидативен стрес кај пациенти со акутен миокарден инфаркт кои се хоспитализирани во девет болници во Шкотска. Биле вклучени 1.261 пациенти хоспитализирани со дијагноза акутен миокарден инфаркт. Како заклучок изнеле дека изложеноста на чадот од цигарите е поврзан со зголемен оксидативен стрес. Кај пациентите кои биле изложени на чад од цигарите сигнификантно биле зголемени концентрациите на MDA во плазмата. Изложеноста на чадот од цигарите била поврзана со зголемен ризик за смрт од сите причини, кардиоваскуларни смртни случаи, како и фатален/нефатален акутен миокарден инфаркт во рок од 30 дена од денот на приемот (246). Од овде, веродостојно е дека оксидативниот стрес може да биде вклучен во механизмот со кој изложеноста на чадот од цигарите го зголемува ризикот за КАБ.

Во нашата студија, активните пушачи кои пушат >40 цигари на ден имаат поголем оксидативен стрес (изрезени преку концентрација на MDA и вкупни HP) за разлика од оние кои пушат 1-20 цигари/ден или воопшто не пушат, прикажани во табела и графикон бр. 34 и 35 соодветно, што значи дека бројот на испушени цигари е значаен ризик-фактор за зголемен оксидативен стрес. Кај поранешните пушачи докажавме дека концентрацијата на оксиданти (MDA и вкупни HP) е значајно поголема, што може да се види од табелите и графиконите бр.39 и 40, а активноста на антиоксидантите (SOD, CAT и GPX) е помала, прикажани во табелите и графиконите бр. 41, 42 и 43 соодветно, кај пациенти кои прекинале пред една година со активно пушење, и како што времетраењето од прекинот на активното пушење се зголемува така се намалува концентрацијата на оксиданти, а се зголемува активноста на антиоксидантите.

Во една студија на Chen и сор. (247), во која биле вклучени постари пациенти со КАБ кои биле поделени на пушачи и непушачи на цигари, било докажано дека активноста на SOD е поголема кај непушачите, а многу помала кај пушачите. Со тоа потврдиле дека намалениот серумски SOD е фактор за ризик за кардиоваскуларни болест. Пушењето е силно поврзано со кардиоваскуларни болести и се смета за главен фактор на ризик за атеросклероза, докажано и во други студии (248, 249, 250).

Оштетувањето на вазодилататорната функција е една од најраните манифестации на атеросклеротични промени во крвниот сад. Неколку студии

показале дека изложеноста од чадот на цигарите ја намалува ендотелната зависна вазодилатација во двете макроваскуларни корита, како во коронарна така и во каротидната артерија, како и во и микроваскуларни корита (251-255). Механизмите кои се вклучени во ова не се целосно разбрани, но клиничките студии покажале дека пушачите имаат зголемена синтеза на изопростани, кои се производи на липидната пероксидација, а сето тоа укажува дека е зголемена генерацијата на реактивни кислородни видови кои учествуваат во развојот на ендотелијалната дисфункција кај пушачите. Алтернативно, пушење го зголемува производството на ендотелијалниот ангиотензин II, кој ја намалува NO активност и на тој начин придонесува за ендотелијалната оштета (256). Зголемените тромбоцити и серумски фибриноген, како и намалените серумски плазминогенски нивоа кои се јавуваат кај пушачите, исто така, може да ја нарушат ендотелијалната функција (257). MDA е високотоксичен производ формиран во дел од липидната оксидација добиена од слободните радикали и согласно со нашата студија откривме дека неговата концентрација е зголемена кај пушачите, во согласност со другите студии (258-262).

Морбидитетот и морталитетот од коронарна артериска болест (КАБ) се многу високи во Турција (263). EUROASPIRE III студијата покажала дека 20% од субјектите кои се хоспитализирани со КАБ во Турција се под 50-годишна возраст. Всушност, Турција е со највисока преваленца на предвремена КАБ од сите популации, а основните причини се ниското ниво на холестерол со висока густина (HDL) и високата преваленција на пушење цигари која е сè почеста појава во Турција отколку во другите популации (264). Предвремената појава на КАБ може да се случи дури и во отсуство на традиционалните фактори на ризик (хипертензија, хиперлипидемија и дијабетес мелитус) (265). Хиперлипидемијата и пушењето може да иницираат оксидативен стрес и атеросклероза кај младите субјекти (266). Пушењето цигари е многу распространето во Турција. Зголеменото пушење на цигари доведува до васкуларна дисфункција и со тоа зголемен оксидативен стрес кај младите луѓе (267). Зголемен оксидативен стрес е критичен фактор особено кај младите пушачи со ниско ниво на антиоксидантни ефекти на HDL, како што се забележани во Турција. Во студијата на Aksoy и сор. (268) каде што биле испитани индексите на оксидативен стрес и тежината на КАБ кај младите пациенти кои биле хоспитализирани во болница со дијагноза на акутен миокарден инфаркт (АМИ) докажале дека оксидативниот стрес е важен фактор за тежината на КАБ кај младите пушачи. Покачените нивоа на маркерите на оксидативен стрес ја одразувале сериозноста на болеста и васкуларните оштетувања поврзани со пушењето на цигари во раниот почеток на КАБ.

Студијата на Bikkad и сор. (33) го потврдила мислењето дека липидната пероксидација изразена преку концентрација на MDA е зголемена кај пушачите со паралелно намалување на антиоксидантните ензими SOD и GPX. Во оваа студија, нивото на еритроцитината SOD било значително помало кај пушачите во споредба со непушачите. Механизмот со кој пушењето предизвикува ниско ниво на плазма SOD е непознат. Се смета дека вдишаните компоненти NO и O₂ – ги намалуваат циркулирачките SOD или, пак, други компоненти на пушењето може да го намалат производството на SOD. Зголемената липидна пероксидација и

антиоксидантна деплеција кај пушачите може да придонесе за биомолекуларни ендотелни васкуларни оштетувања. Антиоксидантните суплементи можат да бидат корисни во намалувањето на несаканите ефекти од чадот на цигарите (269), а во студијата на Granger и сор. (270) е докажана целосна заштита од исхемично оштетување на ткивото по интравенска администрација на SOD.

Во истата студија, исто така, е забележано значително намалено ниво на GPX кај пушачите отколку непушачите. Глутатион пероксидаза се чини дека има голема улога во спречувањето на оксидативниот стрес; тој исто така може да биде важен антиатероген ензим. Неколку студии покажале дека еритроцитната активност на GPX е обратно поврзана со иднината на фатални и нефатални кардиоваскуларни настани. Овој ензим е одговорен за отстранувањето на водородниот пероксид и други органски хидроперокси формиран за време на клеточниот оксидативен метаболизам. Zhou и сор. забележале сериозно влошена серија на слободни радикали во респираторната низа кај пушачите, што доведува до сериозно нарушување на динамичка рамнотежа помеѓу оксидација и антиоксидативна заштита со егзацербација на оксидативниот стрес кој бил тесно поврзан со појава на коронарна артериска болест кај пушачите (271). Поврзаноста меѓу ниското ниво на активност на GPX и високиот кардиоваскуларен ризик, исто така, била забележана во студии направени од страна Metta и сор. (272) и Kosyigit и сор. (273). Hulea и сор. покажале дека постои прооксидантна / антиоксидантна нерамнотежа во крвта на пушачите наспроти непушачите (274).

Исто така, Ozbey и Dulger во нивната студија објавиле дека значителното зголемување на концентрацијата на липидната пероксидација оди со значајно намалување на антиоксидантната ензимска активност кај пушачите (275).

Во студијата на Metta и сор. (276) кај пациенти кои биле примани во коронарна интензивна единица со дијагноза исхемична коронарна болест на срцето се докажува дека постои нарушена рамнотежа меѓу оксидантните и антиоксидантните ензими. Пациентите биле поделени и според нивниот пушачки статус, на непушачи и пушачи. Постои статистичка значајна разлика ($p < 0.001$) во активност на GPX, во споредба со активност на SOD и CAT ($p = 0.032$, $p = 0,009$) помеѓу пушачите наспроти непушачите во контролната група, како и во групата на пациенти. Нивоа на MDA во плазмата биле значително зголемени ($p < 0.001$) кај пациенти со исхемична болест на срцето кои пушеле во споредба со оние кои не пушеле цигари. Исто и во студијата на Pasupathi (277) уште еднаш било докажано дека кај пушачите постои зголемен оксидативен стрес, што се докажало преку зголемената концентрација на оксиданти и намалена антиоксидантна заштита.

8.2.2. Шеќерна болест

Во нашата студија, кај пациентите со КАБ и шеќерна болест докажавме зголемен оксидативен стрес, изразено преку зголемена концентрација на оксидантите: малондиалдехид (MDA) прикажани во табела и графикон бр. 44 и преку зголемената концентрација на вкупните хидропероксиди (HP) прикажани во табела и графикон бр.45. Исто така, докажавме и намалена антиоксидантна одбрана изразена преку намалена активност на трите антиоксидантните ензими (SOD, CAT и GPX), прикажани соодветно во табелите и графиконите бр.46, 47 и 48.

Во студијата на Аксау (278), намалената антиоксидантна активност кај пациенти со метаболен синдром во споредба со контролната група укажува на зголемен оксидативниот стрес кај таквите пациенти. Откривање на намалена антиоксидантна активност кај пациентите со метаболен синдром со и без КАБ сугерира дека нарушување на оксидативната-антиоксидативна рамнотежа се јавува пред развојот на КАБ. Добиената негативната корелација навестувала дека намалената антиоксидантна активност може да биде една од етиолошките причини за атеросклеротичен напредок кај пациентите со метаболен синдром.

Слободните радикали кои се создаваат од оксидативниот стрес се главно вклучени во патогенезата на компликациите кај пациенти со шеќерна болест. Протеините и липидите се примарни цели за оксидативниот стрес. Во една студија на Ramakrishna и Jaiikhani (279) е докажано дека хипергликемијата ја поттикнува хиперпродукција на кислородни слободните радикали и со тоа ја зголемува протеинската и липидната оксидација, а доведува и до намалување на антиоксидантниот статус изразен преку антиоксидантните ензими (SOD, CAT, GPX). Значајна разлика во плазма концентрација на вкупниот антиоксидантен статус беше забележана кај пациенти со инсулин зависен дијабетес мелитус – тип 2 (DM typ 2). Наодите од оваа студија укажале на тоа дека кај дијабетесот поради изменетата метаболна состојба на оксидација-редукција погодно е да се преземат терапевтски дози со антиоксиданти, со цел да се намалат компликациите кај таквите пациенти.

Subhakumari и сор. во нивното истражување (280) укажале на нерамнотежа меѓу оксидантните и антиоксидантните молекули кај пациенти со акутен миокарден инфаркт (AMI) и големината на нерамнотежа е поголема кај пациентите со AMI и шеќерна болест (DM typ 2), бидејќи е докажано дека има поголемо воспаление кај дијабетични пациенти. Концентрацијата на маркерите на липидната пероксидација изразени преку MDA била сигнификантно зголемена, а антиоксидантните ензими (SOD, CAT, GPX) намалени кај пациентите со AMI и DM typ 2.

Инциденцата на васкуларна болест е поголема кај пациенти со шеќерна болест и тоа главно се должи на зголемената активност на слободните радикали. Главните фактори кои придонесуваат за зголемен оксидативен стрес се

зголемена неензимска гликозилацијата, автооксидативна гликозилацијата и метаболичен стрес кои произлегуваат од промени во енергетскиот метаболизам, промени во сорбитолниот пат, промени во нивото на инфламаторните медијатори, статусот на антиоксидантниот одбранбен систем и локализираните оштетувања на ткивата како резултат на хипоксија и исхемична реперфузиона повреда. Зголемени нивоа на производите од оксидативната штета на липиди се пронајдени во серумот на пациентите со акутен миокарден инфаркт и шеќерна болест, а нивното присуство е во корелација со развојот на компликациите (281-283).

8.2.3. Дислипидемија

Резултатите од нашата студија покажаа согласност со резултатите добиени од други студии. Пациентите со дислипидемија имаа зголемена оксидативна штета, со намалена антиоксидативна заштита. Кај пациентите со КАБ и дислипидемија постојат зголемени концентрации на оксиданти (MDA и вкупни HP) кои се прикажани во табелите и графиконите бр.54 и 55, а воедно постои и намалена антиоксидантна заштита, изразени преку намалената активност на антиоксидантните ензими (SOD, CAT и GPX), соодветно прикажани во табелите и графиконите бр.56, 57 и 58.

Во студијата на Vazzana и сор. (284) се докажува дека ниското ниво на HDL холестерол, како кај пациентите со КАБ така и кај здравите лица, е поврзано со зголемена липидна пероксидација и тромбоцитната активација. Овие податоци обезбедуваат нови увиди во механизмите дека нискиот HDL холестерол е поврзан со зголемен ризик на КАБ, зголемувајќи го степенот на оксидативна оштета.

Во студијата на Tayal D и сор. (285) се зборува за интерреакција помеѓу дислипидемијата, оксидативниот стрес и инфламаторниот одговор кај пациенти со ангиографски документирана коронарна болест. Докажале дека нивоата на вкупниот холестерол, триглицериди, LDL-C, феритин, Апо В и азотниот оксид биле повисоки кај пациентите кај кои ангиографски била докажана стеноза на крвните садови во однос на контролните пациенти. Нивоата, исто така, биле поголеми кај оние пациенти со трисадовни заболувања во споредба со оние со еден и два заболени крвни садови.

Дислипидемијата, оксидативниот стрес и воспалението се здружени во патогенезата на КАБ како вкупен холестерол, LDL-C и apo-B, и тие имале значително позитивна корелација со феритин и NO. Меѓу маркерите на дислипидемија, apo-B докажале дека има многу силна заедничка врска со феритин и NO ($r = 0,709$, $r = 0,776$, соодветно).

Целта на студијата на Yang RL и сор. (286) била да се испита дали вредноста на малондиалдеhidот (MDA), маркер на оксидативен стрес, се менува во различни фази во развојот на хиперлипидемијата и дали е во корелација со

атерогениот индекс (АИ), важен фактор на ризик од атеросклероза. Комерцијални китови биле користени за да се измери нивото на липидниот профил и антиоксидантен статус во серумот на 15 пациенти со хиперлипидемија и 30 нормолипемични пациенти.

Нормолипемичните пациенти биле поделени на пониски и повисоки липидни групи според нивото на мастите во крвта. Активностите на супероксид дисмутаза и глутатион пероксидаза биле намалени во групата на пациенти со повисока липидна група во споредба со пациентите со пониска липидна група, дури и многу пониски кај пациентите со хиперлипидемија. Зголемувањето на нивото на MDA, триглицериди, вкупниот холестерол и концентрацијата на LDL-C биле забележани кај пациентите со повисока липидна група, па дури и значително зголеми кај пациентите со хиперлипидемија. Значајно прогресивно опаѓање на концентрацијата на HDL-C докажале во тек на еволуцијата на хиперлипидемија. Овие податоци укажуваат дека оксидативниот стрес е ран настан во еволуцијата на процесот на развивање на хиперлипидемија и се смета дека може да дојде до подобрување со снабдувањето со антиоксидантни кај пациентите со повисока липидна група и на тој начин може да се помогне во спречување на текот на болеста.

Оваа студија покажала дека покачените концентрации на MDA, како краен производ од пероксидацијата на полинезаситените масни киселини, биле присутни кај пациентите со повисока липидна група. Ова сугерира дека ROS може веќе ги извршиле своите цитотоксични ефекти во овој ран клинички стадиум на болеста. Претходни студии, во врска со оксидативен/антиоксидативен статус во различни фази на хиперлипидемија, што претставува различни нивоа во однос на нивото на мастите во крвта, не се документирани. Понатаму, со текот на болеста се зголемувало нивото на MDA, што укажува на хиперпродукција на слободни радикали што условува липидна пероксидација и клеточна оксидативна штета, што некои авторите сметаа дека ова настанува поради развојот на компликациите од хиперлипидемија (287). Резултатите во оваа студија покажале дека подобра липидна пероксидација и намалена антиоксидантна ензимска активност претставуваат почетни настани во развојот на хиперлипидемија кај човекот.

Понатаму хипертриглицеридемијата и хиперхолестеролемијата биле поврзани со оксидативна модификација на LDL, протеинска гликозилација, глукоза-автооксидација, што доведува до вишок на производи на липидна пероксидација кои може да предизвикаат зголемување на оксидативниот стрес кај пациентите со висока липидна група и пациентите со хиперлипидемија. Интересно е тоа било докажано дека вредностите на LDL-C кај пациентите во високолипидната група биле повисоки од пациентите со хиперлипидемија. Клинички и епидемиолошки студии докажале дека лица со покачени LDL покажуваат зголемен ризик од кардиоваскуларни болести (288). HDL молекулите имаат протективна улога за разлика од LDL, вршејќи обратен транспорт на холестерол, инхибиција на оксидацијата и неутрализација на атерогените ефекти на оксидираните LDL (289). Намален HDL и зголемен LDL кај пациентите во

повисока липидна група може да придонесе за развој на болеста. Зголемена липидна пероксидација се смета дека е последица на оксидативен стрес кој се јавува кога динамичката рамнотежа помеѓу прооксидантите и антиоксидантните механизми се оштетени (290).

Познато е дека дислипидемијата е поврзана со променети физички својства на клеточните мембрани (291), кои може да овозможат бегство на слободни радикали од митохондријалниот синџир за транспорт на електрони или преку активирање на NADPH оксидазата (292). Во согласност со оваа хипотеза, постојат студии во кои кај хиперхолестеролемија може зголемениот оксидативен стрес да се намали со намалување на липидите, врз основа на диететска интервенција во отсуство на лекови (293). Оваа студија покажала дека циркулирачки концентрации на MDA кај пациенти во повисока липидна група и кај пациентите со хиперлипидемија беа 1,33 пати, 2,48 пати повисока, соодветно, во однос со пациентите во пониската липидна група, што покажува зголемување на оксидативниот стрес со прогресивна хиперлипидемија. Овие зголемени нивоа може да се припишат и на зголеменото производство и / или недостаток на антиоксидантен ROS одбранбен систем. Имаме забележано намалени активности на SOD и GSH-PX кај пациентите во повисоката липидна група. SOD и GSH-Px се прва линија на одбрана против оксидативната клеточна оштета која е вклучена во отстранувањето на супероксидните анјони и водородниот пероксид. Така, недоволната детоксикација на овие реактивни кислородни видови на антиоксидантни ензими може да доведе до појава на нерамнотежа помеѓу оксидантниот и антиоксидантните системи. Ниска активност на SOD и GSH-PX би можеле, исто така, да се припишат на ензимската инактивација на ROS со што се докажува врската со оштетувањето на протеините. Студиите покажале дека иако GSH-PX е релативно стабилен ензим, може да биде инактивиран при суров оксидативен стрес (294).

Во студијата на Rao V и сор., (295) се покажало значително зголемување на оксидативниот стрес кај пациентите со КАБ отколку кај контролните пациенти. Липидите профил бил значително абнормален кај пациентите со КАБ во споредба со контролите. Зголемен вкупен холестерол, LDL и TG се добро познати атерогените фактори. Слично на тоа, HDL помалку од 35 mg/dl е познат независен висок фактор на ризик за атеросклероза. Но, во ова истражување се покажала статистички високо незначајна корелација меѓу нивоата на MDA и секој липиден параметар кај пациентите со КАБ. Исто така, во ова истражување не се докажала статистички значајна линеарна врска помеѓу зголемениот оксидативен стрес и абнормални параметри од липидниот профил, освен за TG кои покажале значајна негативна корелација. Ова јасно укажува на тоа дека зголемениот оксидативен стрес и абнормални липидни профили се две независни ризик-фактори кои учествуваат во патомеханизмите на атерогенезата.

8.2.4. Артериска хипертензија (ХТА)

Резултатите што ги добивме во врска со артериската хипертензија покажаа обратна ситуација од резултатите добиени од други автори. Концентрацијата на оксидантите (MDA и вкупни HP) беше помала кај пациентите со КАБ и без артериска хипертензија (табела и графикон бр.54 и 55), а активноста на антиоксидантите (SOD, CAT и GPX) беше зголемена кај истите тие пациенти (табела и графикон бр.56, 57 и 58). Ова оди во прилог дека артериската хипертензија можеби и нема голема улога во зголемувањето на оксидативната штета, иако многу хипотези потврдуваат дека ХТА е причина за зголемен оксидативен стрес.

Од неодамна (296) оксидативниот стрес се смета како причина за артериска хипертензија. Нерамнотежа во производството на супероксидните и азотните оксиди може да доведе до намалена вазодилатација, што може да биде во корист за развојот на хипертензија. Постојат ин витро и клинички студии кои ја поддржуваат оваа хипотеза. Дополнувањето со антиоксиданти, особено во форма на свежо овошје и зеленчук, го намалува крвниот притисок, со што се подржува улогата на слободните радикали во развојот на артериската хипертензија.

При присуство на хипертензија, ендотелијалните клетки играат главна улога во артериската релаксација. Азотниот оксид е фактор создаден од страна на ендотелот што предизвикува васкуларна релаксација (297). Полуживотот на азотниот оксид е само неколку секунди, бидејќи тој брзо се распаѓа од страна на супероксидниот анјон од слободните кислородните радикали. Супероксидниот анјон е важен и игра улога во биосинтезата и биорасположивост на азотниот оксид (NO) и на тој начин може да ја менува ендотелната функција. Тој може исто така да дејствува во васкуларната вазоконстрикција. Покрај тоа, азотен оксид синтаза (NOS), а особено ендотелните изоформи на NOS (eNOS), се признати како важен извор на супероксидни анјони (298,299).

Како резултат на тоа, eNOS генерираат пероксинитрити, што доведуваат до драматично зголемување на оксидативниот стрес, бидејќи пероксинитритите формирани од страна на NO-супероксидна реакција има дополнителни штетни ефекти врз васкуларната функција преку оксидација на мобилните протеини и липиди (300).

Намалување биорасположливоста на NO и зголемување на оксидативниот стрес се присутни кај пациенти со артериска хипертензија (301). Овие наоди се базираат, воопшто, врз зголемените нивоа на биомаркери на липидна пероксидација и оксидативен стрес (302-304). Намалената антиоксидантна активност (супероксид дисмутаза и каталаза) и намалување на нивото чистачи на на реактивни кислородни видови (витамини Е и Ц и глутатион) исто така, може да придонесе врз зголемување на оксидативниот стрес (305).

Голем број на студии изведени на луѓе се чини дека дека ја подржуваат улогата на оксидативниот стрес во развојот на хипертензија. Кај пациенти со дијабетес и дебелина, кои најчесто се поврзани и со хипертензија, хроничен оксидативен стрес е присутен (306). Спротивно на тоа, ограничувањето на калориите кај обезни пациенти и постеењето кај нормалните пациенти води до значително намалување на генерирање на ROS и други индекси на оксидативен стрес (307). Студии кои користеле неспецифични маркери на оксидативна штета докажале повисоки вредности на супероксид и хидроген пероксид кај хипертензивни пациенти, и враќање на нормални вредности по намалување на притисокот (308). Намалување на активноста на супероксид дисмутаза и глутатион пероксидаза се забележани кај новодијагностицирани и не лекувани пациенти со хипертензија, во споредба со контролните субјекти, активноста на супероксид дисмутаза се во обратна корелација во групата на хипертензивни пациенти, но не и во контролната група (309). Повисоки производство на водород пероксид, исто така, се забележани кај третирани и нетретирани хипертензивни пациенти во споредба со нормотензивните лица, со значително корелација помеѓу нивоата на хидроген пероксид и систолниот крвен притисок (310). Освен тоа, и кај малигни и немалигни хипертензивни субјекти имале повисоки вредности на липидни хидропероксици во споредба со контролните субјекти (311).

Студијата на Hirata Y и Satonaka H (312), докажала дека иако директните мерење на реактивни кислородни видови (ROS) ин vivo вклучува тешкотии, се покажало дека серумските липидни пероксици или ROS ослободени од изолирани садови се зголемени кај хипертензивни пациенти. Исто така, докажале дека антиоксидантите како витамин E, глутатион пероксидаза, или супероксид дисмутаза (СОД) се намалени во групата на хипертензивни пациенти.

Добиените податоци во студијата на Rodrigo R et al. (313) покажале силна асоцијација помеѓу крвниот притисок и некои параметри поврзани со зголемен оксидативен стрес. Систолниот и дијастолниот крвен притисок кај хипертензивните пациенти биле во негативна корелација со плазма антиоксидантниот капацитет ($r = -0,46$, $p < 0,009$ и $r = -0,48$, $p < 0,007$), плазма нивото на витамин Ц ($r = -0,53$, $p < 0,003$ и $r = -0,44$, $p < 0,02$), еритроцититната активност на антиоксидантните ензими, и односот на еритроцитната GSH/GSSG, кај пациентите со хипертензија ги потврдиле повисоките нивоа на оксидативен стрес. Во однос на активностите на еритроцитните ензими (SOD, CAT и GPx) кај пациентите со хипертензија биле 19%, 12% и 15% пониски од соодветните нормотензивни вредности. Понатаму, липидна пероксидација кај хипертензивните пациенти, по процена на концентрациите на 8-исопропан и еритроцитната малондиалдехид (MDA) во плазма и урина беа 36%, 32% и 16% повисоки соодветно, во споредба со нормотензивните пациенти.

Иако постојат голем број на студии кои го испитувале оксидативниот стрес и антиоксидантниот статус во системската циркулација кај пациенти со КАБ, сепак малку се на број кои ги испитувале помеѓу разни профили на пациенти со веќе документирана КАБ и односот на оксидативно/антиоксидативниот статус со различни фактори на ризик за КАБ.

Добиените резултати од нашето истражување (прикажани во табела и графикон бр. 9 и табела и графикон бр. 13) и резултатите добиени од страна на голем број на автори за зголемен степен на липидна пероксидација, изразени преку зголемените концентрации на маркерите на липидната пероксидација (малондиалдеhid и вкупни хидропероксиди), ја потврдуваат хипотезата дека при процесот на атерогенеза се создава големо количество на слободни радикали и дека постои причинско-последична врска помеѓу активноста на слободните радикали и развојот на атеросклерозата која е предуслов за понатамошен развој и прогресија на КАБ. Со тоа се потврдува уште еднаш улогата на кислородните слободни радикали во развојот на атеросклерозата и се сугерира за преземање на иницијатива за испитување на степенот на оксидативен стрес во рутинска употреба со цел навреме да се делува врз прогресијата на КАБ и да се намалат можните компликации кои произлегуваат до процесот на атеросклероза.

Податоците во литературата за активноста на ензимите (SOD, CAT и GPX) кај пациенти со КАБ, се разликуваат во зависност од авторот и истражувањата. Сепак, во литературата преовладуваат докази дека ниските нивоа на есенцијалните антиоксидантни ензими во циркулацијата доведуваат до поголем ризик за појава на КАБ и се сметаат за нов ризик-фактор за појава и прогресија на КАБ.

Постојат неколку претпоставки со кои се објаснува намалената антиоксидантна одбрана. Една од нив е дека антиоксидантните ензими за да се спротивстават на зголемената липидна пероксидација при процесот на атеросклероза, се мобилизираат од страна на циркулацијата. Друга претпоставка е дека дефицитот на антиоксидантна заштита кај пациентите со КАБ во подолг временски период, може да доведе до зголемена липидна пероксидација поради неможност да се спротистават на нападот од страна на формираните кислородни слободни радикали. Од друга страна, антиоксидантните ензими (SOD и GPX) можат да подлежат на оксидација од страна на слободните реактивни кислородни радикали и липидни пероксиди и да бидат инактивирани и од страна на сопствените супстрати (314). GPX може да биде инактивиран во услови на оксидативен стрес од страна на самиот супероксиден анјон. Самиот MDA, како и некои токсични лиганди можат делумно да ја инхибираат активноста на GPX (315). Исто така, Rahman (316) докажал дека дефицитот на елементи во трагови, како што се: Cu, Mn, Se, Zn и др., може да доведат до делумна или целосна инактивација на антиоксидантните ензими.

Оксидативниот стрес има улога во развојот на сите кардиоваскуларни болести. Реактивни кислородни видови можат да придонесат за формирање и

развивање на патолошките процеси. Антиоксидантите кои се способни да ги блокираат, биле ефикасни во експериментални дела; Сепак, податоците од клиничките испитувања се многу поскупо. Ова доведува до скептицизам во врска со примена на антиоксиданти од страна на лекарите. Ограничувањата во клиничките испитувања остава два отворени патишта за развој на начини за антиоксидантна терапија. Првиот пат е точна, чекор-по-чекор истражување на антиоксиданти во согласност со строги, професионално дизајнирани протоколи.

Многу студии од овој тип се уште се објавуваат; сепак нивниот број се намалува со текот на времето. Вториот пат е да се најдат податоци за нови антиоксидантни супстанции, со цел да се забрзува развојот антиоксидантата терапија. Серија на неодамнешните публикации за ензимски антиоксиданти ги охрабрува дискусиите за следната фаза во развојот на антиоксидантен третман. Екстра-целуларната супероксид дизмутаза (SOD) е од важен интерес и за истражувачите, како што се појави дека е ефикасен маркер и коректор во случаи на хипертензија, срцева слабост, дијабетес мелитус и атеросклероза. Истражувањето на ефикасноста на другите антиоксиданти со автономна функција, како како SOD-1, SOD-2, и CAT, продолжува; ко-факторот, редуциран глутатион, е потребен за глутатион пероксидазна активност, во своето количество на оксидативниот стрес е доста ограничен, со што се намалување неговата важност во медицински цели.

Методи на биолошката и хемиската синтеза се користат за добивање на ензими поврзани со каталитичката активност. Деривати од овој тип (како што е конјугирана SOD-CHS-CAT) нудат голема надеж во идните истражувања. Сепак, успехот на овие деривати е предмет на истражување на специјалисти во разни дисциплини, додека вистинските услови на start-up и за напредокот на медицински биотехнологијата и на фармацевтската индустрија се важни чекори. Во моментот, главниот фокус во испитувања на ензимските антиоксиданти е на научни и претклинички фази за овие истражувања (317, 318).

8.3. Ограничување на студијата

Во нашата студија беа користени само еден мал дел од биомаркери на оксидативниот стрес кај пациентите со КАБ. Потребно е, во иднина, овие анализи да се користат како дел од панелот на познати биомаркери и нови биомаркери и заедно со други клинички наоди, како и одредување на концентрацијата на поголем број на антиоксиданти, да се дојде до поцелосен увид во оценка на оксидативниот статус, со цел да се соодветно делува кон превенција или одреден третман при лекувањето на пациентите со КАБ.

9.ЗАКЛУЧОЦИ

Демографски карактеристики на испитуваните пациенти

1.Испитуваната популација, вкупно 300 пациенти, во потполност ги исполнуваа критериумите за дијагноза КАБ. Од нив, 187 (62,3%) пациенти беа со дијагноза за акутна коронарна артериска болест и 113 (37,7%) пациенти со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето.

2.Групата на пациенти со акутна КАБ, ја сочинуваа три подгрупи: 83 (44,4%) пациенти со акутен миокарден инфаркт со СТ-сегмент елевација (STEMI), 14 (7,5%) со акутен миокарден инфаркт без СТ-сегмент елевација (NSTEMI) и 90 (48,1%) пациенти со нестабилна ангина пекторис (APNS).

3.Групата на пациенти со хронична (исхемична) коронарна болест на срцето, ја сочинуваа исто така три подгрупи: 76 (67,3%) пациенти по прележан миокарден инфаркт (St.post IM), 25 (22,1%) пациенти по миокардна реваскуларизација со перкутани коронарни интервенции и/или коронарна байпас хирургија и други реваскуларизациони процедури (St.post PCI/CABG) и 12 (10,6%) пациенти со асимптоматска КАБ.

4.Пациентите беа на просечна возраст од $62,97 \pm 11,18$ години и доминираа оние од машки пол и кај пациентите со КАБ и кај здравите контролни пациенти. Во однос на ризик-факторите за атерогенеза, артериската хипертензија (62,33%) беше најчесто застапена кај пациентите, а потоа хиперлипидемијата (42,67%), па потоа пушењето цигари (34,0%) и шеќерната болест (28,33%).

5. Во однос на пушачкиот статус, поголем број од пациентите дадоа податок дека никогаш не пушеле цигари (43%). Од бројот на активни пушачи (34%), најмногу пушеле по 1-20 цигари/ден. Од поранешните пушачи (23%), најмногу од нив прекинале со пушење повеќе од 10 години.

Степен на оксидативна оштета

Концентрација на малондиалдехид (MDA)

5. Кај сите пациенти, ја испитаваме концентрацијата на малондиалдехид (MDA) во плазмата, како маркер за липидна пероксидација. Концентрацијата на MDA беше значајно поголема кај пациентите наспроти здравите испитаници. Статистичката анализа потврди дека постои зголемен степен на оксидативна оштета кај нашата испитувана група, во согласност со резултатите од голем број на значајни студии ($p < 0,00001$).

6. Во однос на средната концентрација на MDA, помеѓу двете групи не се докажа значајна разлика, иако поголеми концентрации се забележаа кај пациентите во групата на акутна КАБ во однос на пациентите во групата со хронична (исхемична) КАБ.

7. Во однос на концентрацијата помеѓу подгрупите во групата на акутна КАБ постоеше разлика, и анализата покажа дека постои статистички значајна разлика помеѓу: пациентите со STEMI и NSTEMI ($p = 0,0237$), како и меѓу пациентите со

APNS и NSTEMI ($p=0,0164$). Највисоки концентрации имаше кај пациентите со APNS.

8. Во групата на хронична (исхемична) КАБ, концентрацијата на MDA исто така се разликуваше, но без статистички значајна разлика помеѓу подгрупите. Најниски концентрации помеѓу подгрупите имаше кај пациентите со асимптоматска КАБ.

Концентрација на вкупни хидропероксиди (HP)

9. Кај сите пациенти беше испитан и друг маркер, кој исто така се создава во големи количини при зголемен оксидативен стрес. Помеѓу пациентите со КАБ и здравите контролни испитаници постоеше статистички значајна разлика во средните концентрации на вкупни хидропероксиди ($p=0,00185$) и поголеми концентрации беа забележани кај пациентите.

10. За разлика од концентрацијата на MDA каде не се докажа значајна разлика помеѓу пациентите во двете групи, на акутна и хронична КАБ, кај концентрацијата на вкупните HP, се докажа дека поголема концентрација има кај пациентите со акутна КАБ и тоа статистички значајна ($p=0,0102$).

11. Во групата на акутна КАБ не се докажа значајна разлика меѓу подгрупите во однос на средната концентрација на вкупните HP, иако највисоки концентрации имаше кај пациентите со NSTEMI.

12. За разлика од групата на акутна КАБ, во групата на хронична (исхемична) коронарна болест на срцето, се докажаа значајни разлики и тоа помеѓу: пациентите со асимптоматска КАБ и пациентите по прележан миокарден инфаркт (St.post IM); потоа помеѓу пациентите со асимптоматска КАБ и пациентите по миокардна ревакуларизација со перкутана коронарна интервенција и/или коронарна бајпас хирургија и други ревакуларизациони процедури; како и помеѓу пациентите по прележан миокарден инфаркт (St.post IM) и пациентите по миокардна ревакуларизација со перкутана коронарна интервенција и/или коронарна бајпас хирургија и други ревакуларизациони процедури.

Ваквите резултати потврдуваат дека кај пациентите со КАБ има зголемена концентрација на оксиданти кои го зголемуваат степенот на оксидативна оштета. Кај пациентите со акутна КАБ, концентрациите и на MDA и на вкупни HP беа зголемени во споредба со пациентите со хронична (исхемична) КАБ и тоа статистички значајно за средните концентрации на вкупните HP.

Степен на антиоксидативна заштита

Активност на супероксид дизмутаза (SOD)

13. Кај сите испитаници беше следена и активноста на антиоксидантните ензими. Во однос на активноста на SOD, се докажа дека постои статистички значајна разлика меѓу пациентите со КАБ и здравите контролни пациенти и тоа значајно поголеми концентрации имаше кај здравите наспроти пациентите ($p=0,00001$).

14. Статистичка значајност се докажа помеѓу пациентите со акутна КАБ и хронична (исхемична) КАБ со поголема активност кај пациентите со акутна КАБ ($p=0,0031$).

15. Највисока активност на SOD, од групата на пациенти со акутна КАБ, се докажа кај пациентите со APNS. Статистички значајни разлики се забележаа помеѓу пациентите со APNS и пациентите со NSTEMI ($p=0,046$).

16. Највисока активност на SOD, од групата на пациенти со хронична (исхемична) КАБ, се докажа кај пациентите по прележан миокарден инфаркт (St.post IM). Статистичка значајност се докажа и помеѓу подгрупите во групата на хронична (исхемична) КАБ и тоа меѓу: пациентите со асимптоматска КАБ и пациентите по прележан МИ (St.post IM); како и помеѓу пациентите по миокардна реваскуларизација со перкутани коронарни интервенции и/или коронарна бајпас хирургија и други реваскуларизациони процедури (St.post PCI/CABG) и пациентите по прележан МИ (St.post IM).

Активност на каталаза (CAT)

17. Во однос на активноста на каталазата (CAT), се докажа статистички значајна разлика помеѓу пациентите со КАБ и здравите контролни пациенти. Поголема активност е забележана кај здравите во споредба со пациентите со КАБ ($p=0,000013$).

18. Помеѓу двете групи, акутна и хронична (исхемична) КАБ, не се докажа значајна разлика во активноста на CAT, иако поголема активност беше застапена кај пациентите со хронична (исхемична) КАБ.

19. Кај групата на пациенти со акутна КАБ исто така не се докажа статистички значајна разлика во подгрупите. Најголема активност на CAT беше докажана кај пациентите со STEMI.

20. За разлика од пациентите со акутна КАБ, кај пациентите со хронична (исхемична) КАБ се докажа значајна разлика помеѓу: пациентите по миокардна реваскуларизација со перкутани коронарни интервенции и/или коронарна бајпас хирургија и други реваскуларизациони процедури (St.post PCI/CABG) и асимптоматска КАБ; и помеѓу пациентите по миокардна реваскуларизација со перкутани коронарни интервенции и/или коронарна бајпас хирургија и други реваскуларизациони процедури (St.post PCI/CABG) и пациентите по прележан

миокарден инфаркт (St.post IM). Исто така, активноста на CAT беше најголема кај пациентите со асимптоматска КАБ.

Активност на глутатион пероксидаза (GPX)

21. Кај активноста на глутатион пероксидазата (GPX) не докажавме статистички значајна разлика меѓу пациентите со КАБ и здравите пациенти, иако имавме поголема активност кај здравите.

22. Исто така, значајна разлика не се докажа и помеѓу пациентите со акутна КАБ и хронична (исхемична) КАБ. Поголема активност на GPX беше забележана кај пациентите со акутна КАБ.

23. Помеѓу пациентите во подгрупите во групата на акутна КАБ, се докажа значајност меѓу пациентите со STEMI и NSTEMI ($p=0,0314$).

24. Во групата на хронична КАБ, исто така се докажа значајност помеѓу подгрупите и тоа кај пациентите по прележан миокарден инфаркт (St.post IM) и асимптоматска КАБ ($p=0,000$).

Овие резултати укажуваат дека кај пациентите од групата на акутна КАБ, активноста на антиоксидансите е помала во споредба со здравите бидејќи се трошат поради зголемената оксидативна оштета. Активноста на антиоксидантите се докажа и дека е помала кај пациентите со акутна КАБ, во споредба со пациентите со хронична (исхемична) КАБ, што уште еднаш потврдува дека тие се трошат со цел да се одбрани организмот од штетата на оксидантите.

Биолошки маркери на оксидативен стрес и пушење

Пушачки статус

25. Пациенти со КАБ, во зависност од пушачкиот статус, ги поделивме на активни пушачи, непушачи и поранешни пушачи. И кај нив ја испитавме концентрацијата на MDA, но не се докажа значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на MDA. Најголема концентрација имаше кај активните пушачи во споредба со пациентите што никогаш не пушеле цигари.

26. И во однос на концентрацијата на вкупните хидропероксиди, кај пациентите со КАБ, во зависност од пушачкиот статус, не се докажа значајна разлика. Најголема концентрација имаа пациентите кои активно пушат, а најмала кај оние кои никогаш не пушеле цигари.

27. Статистички значајни разлики во активноста на SOD не се докажа, но активноста на супероксид дизмутаза (SOD) е најмала кај пациентите со КАБ кои активно пушат, а најголема кај пациентите со КАБ кои никогаш не пушеле цигари.

28. Значајни разлики и во активноста на каталазата не беа забележани кај пациентите, иако најголема активност имаше кај пациентите кои никогаш не пушеле.

29. Единствена статистичка значајност добивме во однос на активноста на глутатион пероксидазата, и тоа помеѓу активните пушачи со КАБ и непушачите со КАБ ($p=0,039$). Анализата покажува дека активноста е најмала кај пациентите со КАБ кои активно пушат, а најголема кај пациентите со КАБ кои никогаш не пушеле.

Активни пушачи според број на испушени цигари/ден

30. Активните пушачи беа поделени во подгрупи во зависност од бројот на испушени цигари/ден и тоа: активни пушачи кои пушат 1-20 цигари/ден, оние кои пушат 21-40/ден и пациенти кои пушат >40цигари/ден. Концентрацијата на MDA беше најголема кај активните пушачи кои пушат >40 цигари на ден. Статистичка значајна разлика во подгрупите не се докажа.

31. Исто така, значајна разлика не се докажа помеѓу подгрупите во однос на вкупната концентрација на хидропероксиди (HP). Најголема концентрација имаа активните пушачи со КАБ кои пушат >40 цигари/ден.

32. Анализата покажа дека активноста на супероксид дизмутаза (SOD) е најмала кај пациентите со КАБ кои активно пушат повеќе од 40цигари/дневно, а најголема кај пациентите со КАБ кои пушат повеќе од 1-20цигари/дневно, но без статистички значајна разлика помеѓу подгрупите.

33. Во однос на активноста на каталазата (CAT) не се докажа статистички значајна разлика помеѓу подгрупите, а со најмала активност беа активните пушачи кои пушат >40 цигари/ден, а најголема кај оние пациенти кои пушат 1-20 цигари/ден.

34. Исто така, активноста на глутатион пероксидазата (GPX) беше најмала кај активните пушачи кои пушат >40 цигари/ден, а најголема кај пациентите кои пушат 1-20 цигари/ден. Статистичка значајност помеѓу подгрупите не се докажа.

Од добиените резултати, можеме да заклучиме дека бројот на испушени цигари игра улога во зголемувањето на степенот на оксидативна штета, а во исто време ја намалува и антиоксидантната одбрана, при услови на зголемен оксидативен стрес.

Поранешни пушачи во зависност од времетраењето од прекилот на активно пушење

35. Поранешните пушачи исто така ги поделивме на подгрупи во зависност од времетраењето од прекилот на активното пушење и тоа на: поранешни пушачи кои прекинале пред 1, пред 5, пред 10 и повеќе од 10години. Статистичката анализа на средните вредности на концентрацијата на MDA не покажаа значајност, иако поголеми вредности имаше кај поранешните пушачи кои прекинале со активно пушење пред 1 и пред 5 години во споредба со оние кои прекинале пред 10 и повеќе од 10 години.

36. Анализата ги покажа истите резултати и за средната концентрација на вкупни хидропероксиди (HP) помеѓу подгрупите од групата на поранешни пушачи. Статистички немаше значајност меѓу подгрупите, а највисоки вредности имаше кај

поранешните пушачи кои прекинале со активно пушење пред 1 година, во споредба со останатите.

37. Статистичката анализа покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на супероксид дизмутаза (SOD) кај пациентите со КАБ во зависност времетраењето на прекилот на активното пушење на цигари. Активноста е најмала кај пациентите со КАБ кои прекинале со активно пушење пред 1 година, а најголема кај пациентите со КАБ кои прекинале со активно пушење пред повеќе од 10 години.

38. Статистичката анализа покажа дека активноста на каталазата (CAT) е најмала кај поранешните пушачи кои прекинале со активно пушење пред 1 година, а најголема кај пациентите со КАБ кои прекинале со активно пушење пред повеќе од 10 години. И овде, статистичка значајност помеѓу подгрупите не се докажа.

39. Во однос на активноста на глутатион пероксидазата (GPX) се докажа дека активноста е најмала кај поранешните пушачи кои прекинале со активно пушење пред повеќе од 10 година, а најголема кај кои прекинале со активно пушење пред 1 година.

Според добиените резултати што се однесуваат за поранешните пушачи, можеме да заклучиме дека колку подолго е времето откако прекинале со активното пушење, толку се помали вредностите на оксидантите, со поголема активност на антиоксидантите.

Биолошки маркери на оксидативен стрес и шеќерна болест

40. Анализата покажа статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на малондиалдеhidот (MDA) меѓу пациентите со КАБ со шеќерна болест и без шеќерна болест. ($p=0,041$) Поголеми вредности имаше кај пациентите со КАБ кои имаа документирана шеќерна болест.

41. Статистичка значајност не беше утврдена во однос на концентрацијата на вкупните хидропероксиди (HP) помеѓу пациентите со КАБ и шеќерна болест и оние кај кои не беше документирана шеќерна болест. Поголеми вредности имаа пациентите со КАБ и шеќерна болест.

42. Во однос на активноста на супероксид дизмутазата (SOD), анализата покажа статистичка значајност помеѓу двете групи, со значително помала активност кај пациентите со КАБ и документирана шеќерна болест ($p=0,037$).

43. Во однос на активноста на каталазата (CAT), не се докажа значајност помеѓу двете групи, иако помала активност беше забележана кај пациентите со КАБ и шеќерна болест.

44. Исто така, немаше значајна разлика и во активноста на глутатион пероксидазата (GPX) помеѓу пациентите со КАБ и шеќерна болест во споредба со пациентите со КАБ и без шеќерна болест. Помала активност на GPX беше докажана кај пациентите со КАБ и шеќерна болест.

Од анализата на овие резултати, можеме да кажеме дека пациентите со КАБ кои имаат документирана шеќерна болест, дополнително имаат зголемен степен на оксидативна штета, со намалена антиоксидантна заштита, во споредба со пациентите со КАБ кои го немаат овој ризик-фактор.

Шеќерна болест и вид на третман

45. Пациентите со шеќерна болест, ги поделивме во три подгрупи во зависност од видот на третман со цел да видиме дали постои разлика во концентрацијата на малондиалдехидот (MDA) помеѓу нив. Статистичка значајност не се докажа, а највисоки вредности имаа пациентите со шеќерна болест кои се поставени на инсулинска терапија.

46. Исто така, ја испитавме и концентрацијата на вкупните хидропероксиди (HP) кај пациентите со шеќерна болест и таму не се докажа значајна разлика, иако највисоки вредности имаа пациентите кои примаа инсулинска терапија.

47. Статистички значајна разлика не се докажа во однос на активноста на супероксид дизмутаза (SOD) кај пациентите со КАБ и шеќерна болест во зависност од применетата терапија. Најниска активност имаа пациентите со КАБ кои се на инсулинска терапија.

48. Статистичката анализа покажа дека постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на каталазата (CAT) кај пациентите со КАБ и шеќерна болест во зависност од применетата терапија, и тоа меѓу пациентите кои се поставени на таблетарна и инсулинска терапија ($p=0,024$). Најниска вредност имаа пациентите кои се поставени на инсулинска терапија.

49. И во однос на активноста на глутатион пероксидазата (GPX) статистичката анализа покажа дека не постои статистички значајна разлика кај пациентите со КАБ и шеќерна болест во зависност од применетата терапија, со тоа што најниски вредности беа забележани кај пациентите со шеќерна болест кои биле поставени на инсулинска терапија.

Од добиените резултати кои се однесуваат на применетата терапија за шеќерна болест, можеме да кажеме дека кај пациентите кои се поставени на инсулинска терапија имаа зголемен оксидативен стрес што го докажавме со зголемените концентрации на MDA и вкупни HP и намалена активност на антиоксидантните ензими (SOD, CAT и GPX).

Биолошки маркери на оксидативен стрес и артериска хипертензија

50. Во однос на артериската хипертензија (HTA), исто како фактор за КАБ, испитавме дали постои значајна разлика во средната вредност на концентрацијата на малонилалдехидот (MDA) кај пациентите со КАБ и HTA и оние кои немаат проблеми со тоа. Не се докажа значајност, но концентрацијата беше поголема кај пациентите со КАБ кои немаат артериска хипертензија.

51. Истите резултати се докажаа и во однос на средната концентрација на вкупните хидропероксиди (HP) кај пациентите со КАБ и HTA и без HTA. И овде

немаше значајност помеѓу групите, и со повисоки концентрации кај пациентите со КАБ и без НТА.

52. Во однос на антиоксидантните ензими, се докажа обратното. Активноста на супероксид дизмутазата (SOD) е поголема кај пациентите со КАБ и артериска хипертензија отколку кај пациентите со КАБ и без артериска хипертензија, без статистички значајна разлика.

53. И во однос на активноста на каталазата (CAT) се докажа дека нема статистички значајна разлика меѓу групите, и со помала активност кај пациентите со КАБ и без артериска хипертензија.

54. Исто така, анализата покажа и дека активноста на глутатион пероксидазата (GPX) е помала кај пациентите со КАБ и без артериска хипертензија отколку кај пациентите со КАБ и артериска хипертензија.

Концентрацијата на оксидантите (MDA и вкупни HP) беше помала кај пациентите со КАБ и без артериска хипертензија како ризик-фактор, а активноста на антиоксидантите (SOD, CAT и GPX) беше зголемена кај истите тие пациенти. Ова оди во прилог дека артериската хипертензија можеби нема голема улога во зголемувањето на оксидативната штета.

Биолошки маркери на оксидативен стрес и дислипидемија

55. Во однос на дислипидемијата, анализата покажа дека не постои статистички значајна разлика во средната вредноста на малондиалдеhidот (MDA) помеѓу пациентите со КАБ и дислипидемија и здравите контролни пациенти, иако пациентите со КАБ и хиперлипидемија имаа повисока концентрација.

56. Иако статистички незначајно, поголема концентрација и на вкупни хидропероксиди беа докажани кај пациентите со КАБ и дислипидемија.

57. Во однос на активноста на антиоксидантните ензими, се докажа дека активноста на SOD е поголема кај пациентите со КАБ и без дислипидемија отколку кај пациентите со КАБ и дислипидемија, без статистички значајна разлика.

58. Исто така, статистички незначајно докажавме дека пациентите со КАБ и дислипидемија имаат помала активност на каталазата (CAT), во споредба со оние кои нема докажана дислипидемија.

59. И во однос на активноста на глутатион пероксидазата (GPX) се докажа дека таа е помала кај пациентите со КАБ и дислипидемија, во однос на пациентите со КАБ и без дислипидемија, статистички незначајно.

Од резултатите што ги добивме во врска со дислипидемијата, може да кажеме дека и таквата состојба игра значајна улога во зголемувањето на оксидативната штета, а ја намалува антиоксидантната заштита.

Со оглед на дефинираните цели и добиените резултати јасно е дека ова истражување има двојно значење, и тоа: фундаментално и апликативно, од каде произлегува и оправданоста за негова реализација.

Фундаменталниот карактер на ова истражување произлегува од очекуваната потврда дека вкупната концентрација на маркерите на липидната пероксидација и активноста на антиоксидантните ензими претставуваат дополнителен маркер за степенот на атерогениот ризик.

Апликативниот карактер произлегува од можноста методите кои се користени во истражувањето успешно да се применуваат во клиничката пракса, со цел рано идентификување на пациентите со интезивна липидна пероксидација, намалена активност на антиоксидантните ензими и изразито висок атероген ризик за предвремена појава на КАБ, како и преземање на соодветни мерки за ова заболување.

Во однос примената на антиоксидантна терапија, постојат разочарувачки клинички докази за неуспехот на антиоксидантната терапија за оксидативниот стрес, како што е докажано кај кардиоваскуларните болести, коронарна артериска болест и ХОББ (319-324). Во најдобар случај, користењето на антиоксиданси е контроверзна и идеална антиоксидантна стратегијата која сè уште е непозната.

Почетните студии кои биле фокусирани на диететски антиоксиданти, како што се β -каротен, α -токоферол и аскорбинска киселина, демонстрирале инверзна врска помеѓу конзумирањето на овие антиоксиданти и големите несакани кардиоваскуларни настани. Овие наоди се поддржани од голем број на рандомизирани испитувања за користење на избрани антиоксиданти во стратегиите за примарна или секундарна превенција за намалување на срцевиот ризик. Сепак, многу од овие студии објавиле разочарувачки резултати со малку или без забележително намалување на ризикот кај пациенти третирани со антиоксиданти. Неколку можни објаснувања за кои овие наоди се дискутирани, вклучувајќи несоодветен избор на антиоксидант или несоодветна доза, синтетички наспроти диететски антиоксиданти како интервенција и како и селекција на пациентите, што е важно во иднина да се соодветно дизајнираат клинички испитувања, со цел да се добијат релевантни податоци (325).

И како што често се среќава во литературата која ја обработува оваа проблематика, ќе завршиме со констатацијата: „Пред нас стојат мошне интересни научноистражувачки години”.

10. ЛИСТА НА КРАТЕНКИ

АИ=атероген индекс;
Анг II=ангиотензин II;
АКЕ=ангиотензин конвертирачкиот ензим;
АМI=акутен миокарден инфаркт;
АPNS=нестабилна ангина пекторис;
ароА=аполипопротеин А;
ароВ=аполипоротеин Б;
САВG=коронарна бајпас хирургија;
САТ=каталаза;
Сl⁻ =хлор;
СО₂=јаглерод диоксид;
Сu⁺ =бакар;
СuZnSOD=бакар цинк супероксид дизмутаза;
СК-МВ= креатинин киназа МБ;
ДНК=Деоксирибонуклеинска киселина;
DM=diabetes mellitus, шеќерна болест;
EDTA=Етилендиаминтетраоцетна киселина;
eNOS=ендотелната азотен оксид синтаза;
ЕД=ендотелна дисфункција;
ЕТС=environmental tobacco smoke, изложеност на чад од цигари;
Fe⁺³ =железо во фери форма;
Fe²⁺ =железо во феро форма;
GPX=глутатион пероксидаза;
GSH=глутатион;
H₂O=вода;
H₂O₂ =водороден пероксид;
HClO=хипохлорна киселина;
HO₂[·] = хидропероксил;
HOCl=хипохлорна киселина;
HP=хидропероксиди;
HTA=артериска хипертензија;
IDL=липопротеин со средна густина;
IL-1β=интелеукин 1βета;
INF-γ=интерферон гама;
КАБ=коронарна артериска болест;
КВБ= кардиоваскуларните болести;
LDL=low density lipoprotein, липопротеин со ниска густина;
Lp(a)=липопротеин а;
LVH=левокоморна хипертрофија;
MDA=малондиалдехид;
MnSOD=манган супероксид дизмутаза;
NAD(P)H оксидаза=никотинамид аденид динуклеотид фосфат оксидаза;
NADH/NAD(P)H=комплекс на никотинамид динуклеотид (фосфат);
NaOH=натриум хидроксид;

NO- = радикал на азотен оксид;
NO=азотен оксид;
Non-HDL=нон-липопротеин со висока густина;
NOS=азотен оксид синтаза;
NSTEMI=акутен миокарден инфаркт без СТ-сегмент елевација;
O₂- = супероксиден анион;
O₃ =озон;
OH=хидроксилен радикал;
ONOO⁻ = пероксинитрит;
Ox-LDL=оксидиран липопротеин со ниска густина;
PCI=перкутани коронарни интервенции;
RKF=реактивни кислородни форми;
RNS=реактивни азотни форми;
RO- = алкоксил радикали;
ROS=реактивни кислородни слободни радикали;
-SH=сулфхидрилни групи;
SOD=супероксид дизмутаза;
St.post MI=прележан миокарден инфаркт;
STEMI=акутен миокарден инфаркт со СТ-сегмент елевација;
TBA=тиобарбитурна киселина;
TBARS= Thiobarbituric acid reactive substances, деградациони производи на тиобарбитурна киселина;
TCA=трихлороцетна киселина;
TG=триглицериди;
TMP=тетра-метокси-пропан;
TNF-α=тумор некротизирачки фактор алфа;
VLDL=липопротеин со многу ниска густина;
XO=ксантин оксидаза;
ХОББ=хронична опструктивна белодробна болест.

11. РЕФЕРЕНЦИ

1. Ross R. Atherosclerosis-An Inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
2. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-1143.
3. Stocker R, Keaney JF. Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004;84:1381–1478.
4. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular Disease. *BMC Medicine* 2013; 11:117.
5. Steyers CM, Miller FJ. Endothelial Dysfunction in Chronic Inflammatory Diseases . *Int J Mol Sci* 2014; 15:11324-11349.
6. DeFranco A. Understanding the pathophysiology of the arterial wall: which method should we choose? Intravascular ultrasound. *Eur Heart J Supplements* 2002;4(Supplement F):F29-F40.
7. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:2045-2051.
8. Boamponsem AG, Boamponsem LK. The Role of Inflammation in Atherosclerosis . *Adv Appl Sci Res* 2011;2(4):194-207.
9. Hurlimann D, Ruschitzka F, Luscher TF. The relationship between the endothelium and the vessel wall. *Eur Heart J Supplements* 2002;4(supplA):A1-A7.
10. Barton M, Haudenschild CC. *Endothelium and atherogenesis: endothelial therapy revisited.* *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38:S23-5.
11. Park KH, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *J Korean Med Sci* 2015;30:1213-1225.
12. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899–906.
13. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:2673–8.
14. Fichtlscherer S, Breuer S, Schachinger V et al. C-reactive protein levels determine systemic nitric oxide bioavailability in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;25:1412-1418.
15. Cai H & Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000;87:840-844.
16. Landmesser U, Dikalov S, Price SR et al. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J Clin Invest* 2003;111:1201-1209.
17. Karbach S, Wenzel P, Waisman A et al. *eNOS uncoupling in cardiovascular diseases--the role of oxidative stress and inflammation.* *Curr Pharm Des* 2014;20:3579-94.
18. El-Sabban F. *The Endothelium and Cardiovascular Disease – A Mini Review.* *MOJ Anat Physiol* 2015;1(3):00011.
19. Keaney JF Jr, ed. *Oxidative stress and vascular disease.* New York: Kluwer Academic Publishers,2000.
20. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T and Münzel T. Endothelial Dysfunction, Oxidative Stress, and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 2001;104:2673-2678.
21. Goszcz K, Deakin SJ, Duthie GG et al. Antioxidants in cardiovascular therapy: panacea or false hope? *Front Cardiovasc Med* 2015;2:29.
22. Rey FE, Pagano PJ. The reactive adventitia: fibroblast oxidase in vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1962–1971.
23. Scicchitano P, Marzullo A, Ciccone MM. The role of intimal arterial calcification in the context of atherosclerotic plaque stability. *J Cytol Histol* 2014;5:1000e111.

24. Erzenjin F, Burşuk E. Pathogenesis of Atherosclerosis in 2015 and Adventitial (Erzenjin's) Atherosclerocalcification. *J Cardiovasc Disord* 2015;2(2):1016.
25. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001:systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367(9524):1747–1757.
26. Драгана Чкалеска и соработници. Морталитет во Република Македонија во 2011 година. Институт за јавно здравје на Република Македонија. Скопје, 2012. ISBN 978-608-4623-80-9.
27. Christopher P. Cannon et al. 2013 ACCF/AHA Key Data Elements and Definitions for Measuring the Clinical Management and Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndromes and Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Acute Coronary Syndromes and Coronary Artery Disease Clinical Data Standards). *Circulation* 2013;127:1052-1089.
28. Dawber TR, Meadors GF, Moore FEJ. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health* 1951;41:279-86.
29. O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular Risk Factors. Insights From Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:299-310.
30. McEvoy JW, Nasir K, DeFilippis AP et al. Relationship of Cigarette Smoking With Inflammation and Subclinical Vascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:1002-1010.
31. Van Bavel TF, Boersma H, De Bascuer D, Wood D. Registration and management of smoking behavior in patients with coronary heart disease. The EUROASPIRE survey. *Eur Heart J* 1999;20:1630-7.
32. Barua RS, Ambrose JA, Eales-Raynolds LJ et al. Heavy and light cigarette smokers have similar dysfunction of endothelial vasoregulatory activity. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1758-63.
33. Bikkad MD, Ghuge SH, Somwanshi SD and Ingle SB. Evaluation of Lipid Peroxide and Antioxidants in Smokers. *International Journal of Basic and Applied Medical Sciences ISSN: 2277-2103*. 2014 Vol. 4 (1) January-April, pp. 1-6.
34. Smith CJ, Fischer TH. Particulate and vapour phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001;158:257–67.
35. Van Dorbung RT, Meeter K, van Berkel TFM et al. Smoking cessation reduces mortality after coronary bypass surgery. A 20 year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:878-83.
36. Deckers JW. Smoking and survival in acute coronary syndrome: the fog is clearing. *Eur Heart J* 2001;22:724-6.
37. Jarcho JA, Keaney JF. Proof That Lower Is Better — LDL Cholesterol and IMPROVE-IT. *N Engl J Med* 2015;372:25.
38. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1971;74:1-12.
39. Gotto AM Jr and Farmer JA. Risk factors for coronary artery disease. In: *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, edited by Braunwald E. Philadelphia, PA: Saunders, 1988, p. 1153–1190.
40. Георгиевска-Исмаил Љ. Коронарна артериска болест: превенција, дијагноза и третман. Форум, Скопје, 2004. ISBN 9989-9516-6-7.
41. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
42. Superko HR. Lipoprotein subclasses and atherosclerosis. *Front Biosci* 2001;6:355-65.
43. Superko HR, Nejedly M, Garrett B. Small LDL and its Clinical Importance as a New CAD Risk Factor. A Female Case Study. *Prog Cardiovascular Nurs* 2002;17:167-73.

44. Pasupathi P, Yagneswara Rao Y, Farook J et al. Oxidative Stress and Cardiac Biomarkers in Patients with Acute Myocardial Infarction. *EJSR* 2009;27:(2)275-285.
45. Kharb S, Singh GP. Effect of smoking on lipid profile, lipid peroxidation and antioxidant status in normal subjects and in patients during and after acute myocardial infarction. *Clin. Chim. Acta* 2000;302:213-219.
46. Giuseppe Mancia et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013;34:2159-2219.
47. Pepine CJ. The vascular biology of hypertension and atherosclerosis and intervention with calcium antagonists and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin Cardiol* 2001;24(suppl V):V1-V5.
48. Edward D. Frohlich. Left Ventricular Hypertrophy: A "Factor of Risk". *JACC* 2004;16:2216–8.
49. Salomaa V, Rasi V, Kulathinal S et al. Haemostatic factors as predictors of coronary events and total mortality. The FINRISK '92 Haemostasis Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:353-8.
50. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-Activator Inhibitor Type 1 and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;342:1792-801.
51. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2014. *Diab.Care.* 37.doi:10.2337/dc14-S014.
52. Beckam JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology ana management. *JAMA* 2002;287:2570-81.
53. Freitas Lima et al. Adipokines, diabetes, atherosclerosis and inflammation. *Front Physiol* 2015;6:304.
54. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Muster (PROCAM) Study. *Circulation* 2002;105:310.
55. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA et al. Non-HDL Cholesterol as a Predictor of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. The strong heart study. *Diabetes Care* 2003;26:16-23.
56. Gardner CD, Wikleby MA, Fortmann SP. Population frequency distribution of non-high density lipoprotein cholesterol (Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994). *Am J Cardiol* 2000;86:299-304.
57. McNamara JR, Shah PK, Nakajima K et al. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001;154:229-36.
58. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001;161:1413-1419.
59. Assmann G, Gotto AM. HDL Cholesterol and Protective Factors in Atherosclerosis. *Circulation* 2004;109 [suppl III]:III-8–III-14.
60. Feig JE, Hewing B, Smith JD, Hazen SL, Fisher EA. High-Density Lipoprotein and Atherosclerosis Regression. *Circ Res* 2014;114:205-213.
61. Navab M, Ananthramiah GM, Reddy ST et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res.* 2004;45:993–1007.
62. Ashen MD, Blumenthal RS. Clinical practice. Low HDL cholesterol levels. *N Engl J Med.* 2005;353:1252–1260.
63. Ritu S, Balwant S, Mridula M. High density lipoprotein associated paraoxonase 1 activity in relation to oxidative stress in cad patients. *Curr Card Rev* 2006;2:125-129.
64. Singh S, VenkEtesh S, Verma JS. Paraoxonase (PON1) activity in North West Indian Punjabis with coronary artery disease and type II diabetes mellitus. *Indian J Med Res* 2007;25:783-787.
65. Tomas M, Latorre G, Senti M, Marrugat J. The antioxidants function of high density lipoproteins: a new paradigm in atherosclerosis. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:55-569.

66. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731-1737.
67. Oberman A. Hypertriglyceridemia and coronary artery disease. *J Clin Endocr Met* 2000;85:2098-105.
68. Mutly-Turkoglu U, Oztezcan S, Telci A et al. An increase in lipoprotein oxidation and endogenous lipid peroxides in serum of obese women. *Clin Exp Med* 2003;2:171-4.
69. Thompson PD. Exercise and the heart: the Good, the Bad and the Ugly. *Dialogues Cardiovasc Med* 2002;7:143-162.
70. Георгиевска-Исмаил Лъ. Асимптоматска миокардна исхемија. Форум, Скопје, 2003:87-93.
71. Sehna E, Slany J (Editorial). Fibrinogen the key to familial CHD or just another shadow in Plato's allegory. *Eur Heart J* 2002;23:1231-33.
72. Nordestgaard BG et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844–2853.
73. Von Eckardstein A, Schulte H, Cullen, Assmann G. Lipoprotein(a) further increase the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:434-9.
74. Tayal D, Goswami B, Tyagi S, Chaudhary M, Mallika V. Interaction between dyslipidaemia, oxidative stress and inflammatory response in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Cardiovasc J Afr* 2012; 23: 23–27.
75. Doshi SN, McDowell IFW, Moat SJ et al. Folate Improves Endothelial Function in Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1196-1202.
76. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition Journal* 2015;14:6.
77. Shaper AG, Wannamethee SG. Alcohol intake and mortality in middle-aged men with diagnosed coronary heart disease. *Heart* 2000;83:394-9.
78. Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE et al. Prior alcohol consumption and mortality following acute myocardial infarction. *JAMA* 2001;285:1965-70.
79. Mukamal KJ. Alcohol use and prognosis in patients with coronary heart disease. *Prev Cardiol* 2003;6:93-8.
80. AHA Science Advisory: Wine and Your Heart. *Circulation* 2001;103:472-5.
81. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult (Adult Treatment Panel III), *JAMA* 2001;285:2486-97.
82. Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002;11:101-7.
83. Ide T, Tsutsui H, Ohashi N et al. Greater oxidative stress in healthy young men compared with premenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:438–42.
84. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1741–53.
85. Unfer TC, Conterato GM, da Silva JC, Duarte MM, Emanuelli T. Influence of hormone replacement therapy on blood antioxidant enzymes in menopausal women. *Clin Chim Acta* 2006;369:73–7.
86. Maffei S, Mercuri A, Prontera C, Zucchelli GC, Vassalle C. Vasoactive biomarkers and oxidative stress in healthy recent post-menopausal women treated with hormone replacement therapy. *Climacteric* 2006;9:452–8.
87. Adresdottir MB, Sigurdsson G, Sigvaldson H, Gudnason V. Fifteen percent of myocardial infarction and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study. *Eur Heart J* 2002;23:1655-63.
88. Hrbac J, Kohen R. Biological redox activity: Its importance, methods for its quantification and implication for health and disease. *Drug Develop Res* 2000;50:516–27.

89. Breitenbach M, Peter Eckl P. Introduction to Oxidative Stress in Biomedical and Biological Research. *Biomolecules* 2015;5:1169-1177.
90. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact* 2014;224C:164–175.
91. Schieber M and Chandel NS. ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. *Current Biology* 2014;24:R453–R462.
92. Vijaya Lakshmi SV, Padmaja G, Kuppusamy P, Kutala VK. Oxidative Stress and Cardiovascular Disease. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*. Vol.46,December 2009, pp421-440.
93. Zuo L, Zhou T, Pannell BK et al. Biological and physiological role of reactive oxygen species—The good, the bad and the ugly. *Acta Physiol* 2015;214: 329–348.
94. Halliwell B. & Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine, New York, *Oxford University Press* 2007. ISBN 978-0-19-856868-1.
95. Weidinger A, Kozlov AV. Biological Activities of Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Oxidative Stress versus Signal Transduction. *Biomolecules* 2015;5:472-484.
96. Pryor WA, Squadrito GL. The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide. *Am J Physiol* 1995;268(5 Pt 1):L699-L722.
97. Salvemini D, Doyle TM, Cuzzocrea S. Superoxide, peroxynitrite and oxidative/nitrative stress in inflammation. *Biochemical Society Transactions* 2006;34(5):953-956
98. Mungru E IN, Stewart DJ, Husain M. The Janus faces of iNOS. *Circulation Research* 2003;93:E74-E74. ISSN 0009-7330.
99. Titorenko VI, Terlecky SR. Peroxisome Metabolism and Cellular Aging. *Traffic* 2011;12:252-259. ISSN 1398-9219.
100. Halliwell B. The antioxidant paradox. *Lancet* 2000;355:1179–80.
101. Halliwell B. Why and how should we measure oxidative DNA damage in nutritional studies? How far have we come? *Am J Clin Nutr* 2000;72:1082–7.
102. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. The role of oxidant stress. *Circ Res* 2000;87:840–4.
103. Ghosh R, Alajbegovic A and Gomes AV. NSAIDs and Cardiovascular Diseases: Role of Reactive Oxygen Species. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2015 Article ID 536962. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/536962>
104. Zheng JS, Yang XQ, Lookingland KJ et al. Gene transfer of human guanosine 5'-triphosphate cyclohydrolase I restores vascular tetrahydrobiopterin level and endothelial function in low renin hypertension. *Circulation* 2003;108:1238-1245.
105. Guzik TJ, Mussa S, Gastaldi D et al. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2002;105:1656-1662.
106. Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. *Hypertension* 2003;42:1075-1081.
107. Spiekermann S, Landmesser U, Dikalov S et al. Electron spin resonance characterization of vascular xanthine and NAD(P)H oxidase activity in patients with coronary artery disease: relation to endothelium-dependent vasodilation. *Circulation* 2003;107:1383-1389.
108. Touyz RM, Schiffrin EL. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Rev* 2000;52:639-672.
109. Turpaev KT. Reactive oxygen species and regulation of gene expression. *Biochemistry* 2002;67:281-292.
110. Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol* 2003;552(2):335–344.
111. Mates M. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology* 2000;153(1-3):83-104.

112. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NADP(H) oxidase. Role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000;86:494–501.
113. Guzik T, West N, Black E, et al. Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase. Association with endothelial dysfunction and clinical risk factors. *Circ Res* 2000;86:e85–90.
114. Sorescu D, Weiss D, Lassegue B, et al. Superoxide production and expression of Nox family proteins in human atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1429–35.
115. Spiekermann S, Landmesser U, Dikalov S et al. Electron spin resonance characterization of vascular xanthine and NAD(P)H oxidase activity in patients with coronary artery disease: relation to endothelium-dependent vasodilation. *Circulation* 2003;107:1383–1389.
116. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003;91:7A–11A.
117. Ueda S, Matsuoka H, Miyazaki H, et al. Tetrahydrobiopterin restores endothelial function in long-term smokers. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:71–5.
118. Cooke J, Sydow K. A peculiar result and a fanciful hypothesis regarding L-arginine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1128.
119. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82:47–95.
120. Hawkins CL, Brown BE, Davies MJ. Hypochlorite- and hypochlorite-mediated radical formation and its role in cell lysis. *Arch Biochem Biophys* 2001;395:137–45.
121. Rodrigues MR, Rodriguez D, Russo M, Campa A. Macrophage activation includes high intracellular myeloperoxidase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;292: 869–73.
122. Herdener M, Heigold S, Saran M, Bauer G. Target cell-derived superoxide anions cause efficiency and selectivity of intercellular induction of apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 2000;29:1260–1271.
123. Forman HJ, Torres M. Redox signaling in macrophages. *Mol Aspects Med* 2001;22:189–216.
124. Babior BN, Lambeth JD, Nauseef W. The neutrophil NADPH oxidase. *Arch Biochem Biophys* 2002;397:342–4.
125. Kohen R, Gati I. Skin low molecular weight antioxidants and their role in aging and in oxidative stress. *Toxicology* 2000;148:149–57.
126. Shadyro OI, Yurkova IL, Kisel MA. Radiation-induced peroxidation and fragmentation of lipids in a model membrane. *Int J Radiat* 2002;78:211–7.
127. Rav RS, Mehrotra S, Shanker U et al. Evaluation of UV-induced superoxide radical generation potential of some common antibiotics. *Drug Chem Toxicol* 2001;24:191–200.
128. Choe E, Min DB. Chemistry and Reactions of Reactive Oxygen Species in Foods. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006;46:1-22.
129. Forman HJ, Torres M. Redox signaling in macrophages. *Mol Aspects Med* 2001;22: 189–216.
130. Nyska A, Dayan A, Maronpot RR. New tools in therapeutic research—prostatic cancer and models. *Toxicol Pathol* 2002;30:283–7.
131. Kumar SV, Saritha G, Fareedullah MD. Role of antioxidants and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Annals of Biological Research*, 2010; 1(3):158-173.
132. Lakshimi SV, Padmaja G, Kuppusamy P, Kutala VK. Oxidative stress and cardiovascular disease . *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*. Vol. 46, Decemeber 2009; pp 421-440.
133. Upadhyay RK. Emerging Risk Biomarkers in Cardiovascular Diseases and Disorders. *Journal of Lipids* 2015; <http://dx.doi.org/10.1155/2015/971453>
134. Reis GS, Augusto VS, Silveira AP et al. Oxidative-stress biomarkers in patients with pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2013;3(4):856-861.
135. Giasson BI, Ischiropoulos H, Lee VM, Trojanowski JQ. The relationship between oxidative/nitrative stress and pathological inclusions in Alzheimer’s and Parkinson’s diseases. *Free Radic Biol Med* 2002;32:1264–75.

136. Latha B, Babu M. The involvement of free radicals in burn injury: A review. *Burns* 2001;27:309–17.
137. Dejanov P, Dejanova B. Appropriate Biomarkers For Oxidative Stress In Patients With End Stage Renal Diseases. *J Exp Clin Res* 2015;16(4):287-290.
138. Opara EC. Oxidative stress, micronutrients, diabetes mellitus and its complications. *JR Soc Health* 2002;122:28–34.
139. Kayama Y, Raaz U, Jagger A et al. Diabetic Cardiovascular Disease Induced by Oxidative Stress. *Int J Mol Sci* 2015; 16:25234-25263.
140. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *WAO Journal* 2012; 5:9–19.
141. Meral A, Tuncel P, Surmen-Gur E et al. Lipid peroxidation and antioxidant status in beta-thalassemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2000;17:687–93.
142. Halliwell B. Why and how should we measure oxidative DNA damage in nutritional studies? How far have we come? *Am J Clin Nutr* 2000;72:1082–7.
143. Dizdaroglu M, Jaruga P, Birincioglu M, Rodriguez H. Free radical induced damage to DNA: Mechanisms and measurement. *Free Radic Biol Med* 2002;32:1102–115.
144. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutagen, and disease. *FASEB J* 2003;17:1195–214.
145. Vogiatzi G, Tousoulis D, Stefanadis C. The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Hellenic J Cardiol* 2009; 50: 402-409.
146. Parthasarathy S, Santanam N, Ramachandran S, Meilhac O. Oxidants and antioxidants in atherogenesis: an appraisal. *J Lipid Res* 1999;40:2143-2153.
147. Flora S. Structural, chemical and biological aspects of antioxidants for strategies against metal and metalloid exposure. *Oxid Med Cell Longev*. 2009 Sep-Oct; 2(4):191–206.
148. Kumar SV, Saritha G, Fareedullah Md. Role of antioxidants and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Annals of Biological Research*, 2010;1(3):158-173.
149. Wassmann S, Wassmann K, Nickenig G. Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hypertension* 2004;44: 381-386.
150. Mara S, Benfato, Tássia M. Medeiros, Tiago B. Salomon. Coronary Artery Disease and Oxidative Stress, Coronary Artery Diseases, Dr. Illya Chaikovsky (Ed.) 2012. ISBN: 978-953-51-0238-0.
151. El Beltagi HS, Mohamed HI. Reactive Oxygen Species, Lipid Peroxidation and Antioxidative Defense Mechanism. *Not Bot Horti Agrobo*, 2013;41(1):44-57.
152. Quan F, Korneluk RG, Tropak MB, Gravel RA. Isolation and characterization of the human catalase gene. *Nucleic Acids Res* 1986;14(13):5321-35.
153. Nozik-Grayck E, Suliman H, Piantadosi C. Extracellular superoxide dismutase. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005; 37(12): 2466–71.
154. Hamilton CA, Miller WH, Al-Benna S, Brosnan MJ, Drummond RD, McBride MW and Dominiczak AF. Strategies to reduce oxidative stress in cardiovascular disease. *Clin. Sci. (Lond)* 2004;106:219-234.
155. Wassmann S, Wassmann K, Nickenig G. Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hypertension* 2004;44:381-386.
156. Stralin P, Jacobsson H, Marklund SL. Oxidative stress, NO and smooth muscle cell extracellular superoxide dismutase expression. *Biochim Biophys Acta* 2003;1619:1–8.
157. Stralin P, Marklund SL. Multiple cytokines regulate the expression of extracellular superoxide dismutase in human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2000;151:433–441.
158. Fennell JP, Brosnan MJ, Frater AJ et al. Adenovirus-mediated overexpression of extracellular superoxide dismutase improves endothelial dysfunction in a rat model of hypertension. *Gene Ther* 2002;9:110–117.

159. Hink HU, Santanam N, Dikalov S et al. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1402–1408.
160. Beyer W, Imlay J, Fridovich I. Superoxide dismutases. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*. 1991;40:221-53.
161. Arthur JR. The glutathione peroxidases. *Cell Moll Life Sci* 2000;57:1825-35.
162. Wassmann S., Wassmann K, Nickenig G. Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hypertension* 2004;44: 381-386.
163. Sen CK. Cellular thiols and redox-regulated signal transduction. *Curr Top Cell Regul* 2000, 36:1–30.
164. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C et al. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2003 Oct 23;349(17):1605-13.
165. Kelner MJ, Montoya MA. Structural organization of the human selenium-dependent phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase gene(GPX4): chromosomal localization to 19p13.3. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;249(1):53-5.
166. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of Oxidative Damage in Human Disease. *Clinical Chemistry* 2006;52:(4)601-623.
167. Aydin A, Hilmi O, Sayal A et al. Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effects of glycemic control. *Clin Biochem* 2001;34:65–70.
168. Jones DP, Carlson JL, Mody VC et al. Redox state of glutathione in human plasma. *Free Radic Biol Med* 2000;28:625–35.
169. Aebi H: Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984;105:121–126.
170. Soyduñç S, Çelik A, Demiryürek S et al. The Relationship Between Oxidative Stress, Nitric Oxide, and Coronary Artery Disease. *Eur J Gen Med* 2007;4(2):62-66.
171. Mogadam AP, Nemati A, Baghi AN. Serum MDA as a Diagnostic's Biomarker in Stable Coronary Heart Disease. *Res J Biol Sci* 2008;3:2016-210.
172. Madole MB, Bachewar NP, Aiyar CM. Study of oxidants and antioxidants in patients of acute myocardial infarction. *Adv Biomed Res* 2015 Oct 29;4:241.
173. Baruah M, Nath C, Goyal S et al. Study of C-reactive protein, malonylaldehyde and uric acid levels in predicting outcome in acute myocardial infarction. *IJCRR* 2012;4(19):128-132.
174. Cavalca V, Cighetti G, Bamonti F et al. Oxidative stress and homocysteine in coronary artery disease. *Clin Chem* 2001;47(5):887-92.
175. Walter MF, Jacob RF, Jeffers B et al. Serum Levels of Thiobarbituric Acid Reactive Substances Predict Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *JACC* 2004;Vol. 44,No.10
176. Schisterman EF et al. TBARS and Cardiovascular Disease in a population-Based Sample. *Journal of Cardiovascular Risk* 2001;8(4):219-25.
177. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003;41:1–6.
178. Cavalca V, Cighetti G, Bamonti F et al. Oxidative stress and homocysteine in coronary artery disease. *Clin Chem* 2001;47:887–92.
179. Sakuma N, Hibino T, Sato T et al. Levels of thiobarbituric acid reactive substance in plasma from coronary artery disease patients. *Clin Biochem* 1997;30:505–7.
180. Surekha RH, Srikanth BB, Jharna P et al. Oxidative stress and total antioxidant status in myocardial infarction. *Singapore Med J* 2007;48(2):137.
181. Ehara S, Ueda M, Naruko T et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;103:1955.
182. Weinbrenner T, Cladellas M, Covas MI et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2003;168:99–106.

183. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative Stress and Vascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:29-38.
184. Gerritsen WB, van Boven WJP, Boss DS et al. Malondialdehyde in plasma, a biomarker of global oxidative stress during mini-CABG compared to on- and off-pump CABG surgery: a pilot study. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2006;5(1):27–31.
185. Surekha RH, Srikanth BBMV, Jharna P et al. Oxidative stress and total anti oxidant status in myocardial infarction. *Singapore Med J* 2007;48(2):137.
186. Kostner K, Hornykewycz S, Yang P, et al. Is oxidative stress causally linked to unstable angina pectoris? A study in 100 CAD patients and matched control. *Cardiovasc Res.* 1997;36:330-336.
187. Dog̃ru-Abbasog̃lu S, Kanbag̃li Ö, Bulur H, et al. Lipid peroxides and antioxidant status in serum of patients with angiographically defined coronary atherosclerosis. *Clin Biochem.* 1999;32:671-672.
188. Nojiri S, Daida H, Mokuno H, et al. Association of serum antioxidant capacity with coronary artery disease in middle-aged men. *Jpn Heart J* 2001;42:677-690.
189. Kovacs IB, Jahangiri M, Rees GM et al. Elevated plasma lipid hydroperoxides in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1997;134:572-576.
190. Tosukhowong P, Sangwatanaroj S, Jatuporn S, et al. The correlation between markers of oxidative stress and risk factors of coronary artery disease in Thai patients. *Clin Hemorheol Microcirc* 2003;29:321-329.
191. Mutlu-Türkog̃lu Ü, Akalın Z, I. Ihan E, et al. Increased plasma malondialdehyde and protein carbonyl levels and lymphocyte DNA damage in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Clin Biochem* 2005;38:1059-1065.
192. Serdar Z, Aslan K, Dirican M et al. Lipid and protein oxidation and antioxidant status in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Clin Biochem.* 2006;39:794-803.
193. Walter MF, Jacob RF, Jeffers B et al. Serum levels of thiobarbituric acid reactive substances predict cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: a longitudinal analysis of the PREVENT study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1996-2002.
194. Vassalle C, Maffei S, Boni C, Zucchelli GC. Gender-related differences in oxidative stress levels among elderly patients with coronary artery disease. *Fertil Steril* 2007;89(3):608-13.
195. Kaur K, Bedi G, Kaur M et al. Lipid Peroxidation and the Levels of Antioxidant Enzymes in Coronary Artery Disease. *Indian J Clin Biochem* 2008;23:(1)33-37.
196. Yaghoubi A, Ghojzadeh G, Abolhasani S et al. Correlation of Serum Levels of Vitronectin, Malondialdehyde and Hs- CRP With Disease Severity in Coronary Artery Disease. *J Cardiovasc Thorac Res* 2015;7(4):113-117.
197. Cavalca V, Cighetti G, Bamonti F et al. Oxidative stress and homocysteine in coronary artery disease. *Clin Chem* 2001;47(5):887-92.
198. Loeper J, Goy J, Rozensztajn L, Bedu O, Moisson P. Lipid peroxidation and protective enzymes during myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1991;196(2-3):119-26.
199. Tamer L, Sucu N, Polat G et al. Decreased serum total antioxidant status and erythrocyte-reduced glutathione levels are associated with increased serum malondialdehyde in atherosclerotic patients. *Arch Med Res* 2002;33(3):257-60.
200. Handan AK, Nevbahar T, Habyf S et al. Plasma lipid peroxides, Vitamin E, Superoxide dismutase and glutathione alterations in coronary atherosclerosis. *Turk Med Sci* 1996;26:11-15.
201. Su X, He Y, Yang W et al. Effect of Dan Hong injection on PON1, SOD activity and MDA levels in elderly patients with coronary heart disease. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(12):5886-5889.
202. Lubrano V, Balzan S. Enzymatic antioxidant system in vascular inflammation and coronary artery disease. *World J Exp Med* 2015 Nov 20;5(4):218–224.
203. Landmesser Ulf, Merten R, Spiekermann S. Vascular extracellular superoxide dismutase activity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;101:2264-79.

204. Khaki-khatibi F, Yaghoubi AR, Rahbani NM. Study of antioxidant enzymes, lipid peroxidation, lipid profile and immunologic factor in coronary artery disease in East Azarbijan. *Int J Med Biomed Res* 2012;1(2):147-152.
205. Tanriverdi H, Evrengul H, Kuru O et al. Cigarette Smoking Induced Oxidative Stress may Impair Endothelial Function and Coronary Blood Flow in Angiographically Normal Coronary Arteries. *Circ J* 2006;70: 593–599.
206. Ozguner F, Koyu A, Gokhan C. Active smoking causes oxidative stress and decreases blood melatonin levels. *Toxicol Ind Health* 2005;21:21–26.
207. Wang XL, Adachi T, Sim AS, Wilcken DEL. Plasma extracellular superoxide dismutase levels in an Australian population with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1915–1921.
208. Yang S, Jensen MK, Rimm EB et al. Erythrocyte Superoxide Dismutase, Glutathione Peroxidase, and Catalase Activities and Risk of Coronary Heart Disease in Generally Healthy Women: A Prospective Study. *Am J Epidemiol* 2014;180(9):901–908.
209. Flores-Mateo G, Carrillo-Santisteve P, Elosua R et al. Antioxidant Enzyme Activity and Coronary Heart Disease: Meta-analyses of Observational Studies. *Am J Epidemiol* 2009;170:135–147.
210. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest.* 2005;115(3):500–508.
211. Horiuchi M, Tsutsui M, Tasaki H et al. Upregulation of vascular extracellular superoxide dismutase in patients with acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(1):106–111.
212. Zachara BA, Ukleja-Adamowicz M, Nartowicz E et al. Increased plasma glutathione peroxidase activity in patients with acute myocardial infarction. *Med Sci Monit* 2001;7(3):415–420.
213. Horiuchi M, Tsutsui M, Tasaki H et al. Upregulation of vascular extracellular superoxide dismutase in patients with acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(1):106–111.
214. Be´ard T, Carrie D, Boyer MJ et al. Production of oxygen free radicals in myocardial infarction treated by thrombolysis. Analysis of glutathione peroxidase, superoxide dismutase and malondialdehyde [in French]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87(10):1289–1296.
215. Elosua R, Molina L, Fito M, et al. Response of oxidative stress biomarkers to a 16-week aerobic physical activity program, and to acute physical activity, in healthy young men and women. *Atherosclerosis.* 2003;167(2):327–334.
216. Parise G, Phillips SM, Kaczor JJ, et al. Antioxidant enzyme activity is up-regulated after unilateral resistance exercise training in older adults. *Free Radic Biol Med* 2005;39(2):289–295.
217. Covas MI, Elosua R, Fito´ M, et al. Relationship between physical activity and oxidative stress biomarkers in women. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(5):814–819.
218. McGill CR, Green NR, Meadows MC, et al. Beta-carotene supplementation decreases leukocyte superoxide dismutase activity and serum glutathione peroxidase concentration in humans. *J Nutr Biochem* 2003;14(11):656–662.
219. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean Ph. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clinical Chemistry* 1997;43(7):1209–1214.
220. Lykkesfeldt J, Viscovich M, Poulsen HE. Plasma malondialdehyde is induced by smoking: a study with balanced antioxidant profiles. *British Journal of Nutrition* 2004;92: 203–206.
221. Block G, Dietrich M, Norkus EP et al. Factors associated with oxidative stress in human populations. *Am J Epidemiol* 2002;156:274–285.
222. Pryor WA. Cigarette smoke radicals and the role of free radicals in chemical carcinogenicity. *Environ Health Perspect* 1997;105(suppl4):875–82.

223. Koul A, Bhatia V, Bansal MP. Effect of alpha-tocopherol on pulmonary antioxidant defence system and lipid peroxidation in cigarette smoke inhaling mice. *BMC Biochem* 2001;2:14-18.
224. Kamisaki Y, Wada K, Nakamoto K et al. Substances in the aqueous fraction of cigarette smoke inhibit lipid peroxidation in synaptosomes of rat cerebral cortex. *Biochem Mol Biol Int* 1997;42:1-10.
225. Kasap S, Gönenç A, Sener DE, Hisar I. Serum cardiac markers in patients with acute myocardial infarction: Oxidative stress, C-reactive protein and N-terminal probrain natriuretic peptide. *J Clin Biochem Nutr* 2007; 41: 50-57.
226. Marangon K, Herbeth B, Lecomte E et al. Diet, antioxidant status, and smoking habits in French men. *Am J Clin Nutr* 1998;67:231-9.
227. Stamler JS, Rains-Clearman D, Lenz-Litzow K et al. Relation of smoking at baseline and during trial years 1-6 to food and nutrient intakes and weight in the special intervention and usual care groups in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr* 1997;65(suppl):374S-402S.
228. Bruno RS, Traber MG. Vitamin E biokinetics, oxidative stress and cigarette smoking. *Pathophysiology* 2006, 13:143-149.
229. Basant KP, Treasaden IH, Cocchi M et al. A comparison of oxidative stress in smokers and non-smokers: an *in vivo* human quantitative study of *n*-3 lipid peroxidation. *BMC Psychiatry* 2008, 8(Suppl 1):S4.
230. Glantz SA, Parmley WW. Passive and active smoking: A problem for adults. *Circulation* 1996;94:596.
231. Messner B, Bernhard D. Smoking and Cardiovascular Disease Mechanisms of Endothelial Dysfunction and Early Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:509-515.
232. Raji L, DeMaster EG, Jaimes EA. Cigarette smoke-induced endothelium dysfunction: Role of superoxide anion. *J Hypertens* 2001;19:89-897.
233. Lubrano V, Ballardin M, Longo V et al. Hydroperoxides and cytokines as biomarkers in detecting atherosclerosis predisposition in cigarette smokers. *Modern Research in Inflammation* 2012:11-17.
234. Morrow JD, Frei B, Longmire AW et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F₂-isoprostanes) in smokers: Smoking as a cause of oxidative damage. *N Engl J Med* 1995; 332:1198-1203.
235. Menshchikova EB, Lankin VZ, Zenkov NK et al. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. Moscow: Slovo; 2006.
236. Mulholland CW, Elwood C, Davis A et al. Antioxidant enzymes, inflammatory indices and lifestyle factors in older men: A cohort analysis. *QJM* 1999;92:579-85.
237. Bogdanska JJ, Korneti P, Todorova B. Erythrocyte superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase activities in healthy male subjects in Republic of Macedonia. *Bratisl Lek Listy* 2003;104:108-14.
238. Bolzan AD, Bianchi MS, Bianchi NO. Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in human blood: Influence of sex, age and cigarette smoking. *Clin Biochem* 1997;30:449-54.
239. He J, Vupputuri S, Allen K et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease—a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999;340:920-926.
240. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996;334(3):150-154.
241. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. *JACC* 2005;43:1731-1737.
242. Raupach T, Schafer K, Konstantinides S, Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J* 2006;27(4): 386-392.

243. Howard DJ, Ota RB, Briggs LA et al. Environmental tobacco smoke in the workplace induces oxidative stress in employees, including increased production of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:141–146.
244. Megson IL, Haw SJ, Newby DE, Pell JP. Association between Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Biomarkers of Oxidative Stress Among Patients Hospitalised with Acute Myocardial Infarction. *PLoS ONE* 2013;8(12):e81209.
245. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Chronic exposure to second hand smoke and 30-day prognosis of patients hospitalized with acute coronary syndromes: the Greek study of acute coronary syndromes. *Heart* 2007;93: 309–212.
246. Pell JP, Haw S, Cobbe S et al. Second-hand smoke exposure and survival following acute coronary syndrome: Prospective cohort study of 1,261 consecutive admissions among never smokers. *Heart* 2009;95:1415–1418.
247. Chen S, Wu P, Zhou L et al. Relationship between increase of serum homocysteine caused by smoking and oxidative damage in elderly patients with cardiovascular disease. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(3):4446-4454.
248. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149–2155.
249. Iwashita M, Matsushita Y, Sasaki J et al. Relation of serum total cholesterol and other risk factors to risk of coronary events in middle-aged and elderly Japanese men with hypercholesterolemia: The Kyushu Lipid Intervention Study. *Circ J* 2004;68:405–409.
250. Fujiwara H. Anti-smoking declaration: A message from the Japanese Circulation Society: The Anti-smoking Committee, Japanese Circulation Society. *Circ J* 2003;67:1–2.
251. Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ et al. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 2001;104:1905–1910.
252. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996;334:150–154.
253. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary artery vasodilator function. *Circulation* 1995;92:1094–1100.
254. Esen AM, Barutcu I, Acar M et al. Effect of smoking on endothelial function and wall thickness of brachial artery. *Circ J* 2004;68:1123–1126.
255. Ijzerman RG, Serne EH, van Weissenbruch MM et al. Cigarette smoking is associated with an acute impairment of microvascular function in humans. *Clin Sci (Lond)* 2003;104:247–252.
256. Gibbons GH. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: A new therapeutic target. *Am J Cardiol* 1997;79:3–8.
257. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengsten K et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 501– 505.
258. Singh K, Kaur S. Impact on Malondialdehyde and Superoxide Dismutase in Smokers of North Indian Punjabi Population. *IJHSR* 2015;5(5):184-189.
259. Altuntas I, Dane S, Gumustekin K. Effects of cigarette smoking on lipid peroxidation. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2002;13:69 –72.
260. Bridges AB, Scott NA, Parry GJ, Belch JJ. Age, sex, cigarette smoking and indices of free radical activity in healthy humans. *Eur J Med* 1993;2:205–208.
261. Kalra J, Chaudhary AK, Prasad K. Increased production of oxygen free radicals in cigarette smokers. *Int J Exp Pathol* 1991;72:1–7.
262. Ozguner F, Koyu A, Gokhan C. Active smoking causes oxidative stress and decreases blood melatonin levels. *Toxicol Ind Health* 2005;21:21–26.
263. Tokgozoglu L, Baris Kaya E. Atherosclerotic vascular disease and risk factors in Turkey: From past to present. *J Atheroscler Thromb*, 2008;15:286–291.

264. Tokgozoglu L, Kaya EB, Erol C, Ergene O. EUROASPIRE III: A comparison between Turkey and Europe. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2010;38:164–172.
265. Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *Heart*, 2006; 92: 1752–1759.
266. Martino F, Pignatelli P, Martino E et al. Early increase of oxidative stress and soluble CD40L in children with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1974–1981.
267. Bhuiyan AR, Srinivasan SR, Chen W et al. Association of serum bilirubin with pulsatile arterial function in asymptomatic young adults: The Bogalusa Heart Study. *Metabolism*, 2008;57:612–616.
268. Aksoy S, Cam N, Gurkan U et al. Oxidative stress and severity of coronary artery disease in young smokers with acute myocardial infarction. *Cardiology Journal* 2012;19(4):381–386.
269. Reilly M, Delanty N, Lawson JA, Fitz Gerald GA. Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers. *Circulation* 1996;94:19-25.
270. Granger DN, Rutili G, Mc cord JM. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology* 1981;81:22-9.
271. Zhou JF, Yan XF, Guo FZ et al. Effects of Cigarette smoking and smoking cessation on plasma constituents and enzyme activities related to oxidative stress. *Biomedical and Environmental Sciences* 2000;13(1):44–55.
272. Metta S, Basalingappa DP, Uppala S, Mitta G. Erythrocyte Antioxidant Defenses Against Cigarette Smoking in Ischemic Heart Disease. *J Clin Diagn Res* 2015 Jun;9(6):BC08–BC11.
273. Kocyigit A, Erd O, Gur S. Effects of tobacco smoking on plasma selenium, zinc, copper and iron concentrations and related antioxidative enzyme activities. *Clinical Biochemistry* 2001;34(8):629-633.
274. Hulea SA, Olinescu R, Nita S et al. Cigarette smoking causes biochemical changes in blood that are suggestive of oxidative stress: a case control study. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1995;14(34):173-80.
275. Ozbay B, Dulger H. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in Turkish population; relation to age, gender exercise, and smoking. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 2002;197(2):119-24.
276. Metta S, Basalingappa DR, Uppala S, Mitta G. Erythrocyte Antioxidant Defenses Against Cigarette Smoking in Ischemic Heart Disease. *J Clin Diagn Res* 2015;9(6):BC08-BC11.
277. Pasupathi P, Saravanan G, Farook J. Oxidative Stress Bio Markers and Antioxidant Status in Cigarette Smokers Compared to Nonsmokers. *J. Pharm. Sci. & Res.* 2009;1(2)55-62.
278. Akçay AB, Çamsarı A, Özcan T et al. The relationship between paraoxonase-1 activity and coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Arch Turk Soc Cardiol* 2011;39(5):371-37.
279. Ramakrishna V, Jailkhani R. Evaluation of oxidative stress in Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) patients. *Diagnostic Pathology* 2007;2:22 doi:10.1186/1746-1596-2-22.
280. Subhakumari KN, Reshmy GS, Sajitha Krishnan P. Evaluation of Antioxidant Status In Myocardial Infarction in Diabetic and Non-diabetic Subjects: A comparaty study. *Advances in Diabetes and Metabolism* 2015;3(1):1-6.
281. Mahboob M, Rahman MF, Grover P. Serum lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in male and female diabetic patients. *Singapore Med J.* 2005;46:322-24.
282. Xi LS, Fan HF, Jian GZ et al. Advanced oxidation protein products accelerate atherosclerosis through promoting oxidative stress and inflammation. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biol.* 2006;26:1156-62.
283. Firoozrai M, Nourbakhsh M, Razzaghy-Azar M. Erythrocyte susceptibility to oxidative stress and antioxidant status in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Practice* 2007;77:427-32.

284. Vazzana N, Ganci A, Cefal AB et al. Enhanced Lipid Peroxidation and Platelet Activation as Potential Contributors to Increased Cardiovascular Risk in the Low-HDL Phenotype. *J Am Heart Assoc* 2013;4(2):2.
285. Tayal D, Goswami B, Tyagi S et al. Interaction between dyslipidaemia, oxidative stress and inflammatory response in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Cardiovasc J Afr* 2012; 23: 23–27.
286. Yang RL, Shi YH, Hao G, Li W, Le GW. Increasing Oxidative Stress with Progressive Hyperlipidemia in Human: Relation between Malondialdehyde and Atherogenic Index. *J Clin Biochem Nutr* 2008;43:154–158.
287. Stocker R, Keaney JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004;84:1381–1478.
288. Keevil JG, Cullen MW, Gangnon R et al. Implications of cardiac risk and low-density lipoprotein cholesterol distributions in the United States for the diagnosis and treatment of dyslipidemia: data from National Health and Nutrition Examination Survey 1999 to 2002. *Circulation* 2007;115:1363–1370.
289. Zhang PY, Xu X, Li XC. Cardiovascular diseases: Oxidative damage and antioxidant protection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:3091-3096.
290. Upadhyay RK. Emerging Risk Biomarkers in Cardiovascular Diseases and Disorders. *J Lipids* 2015;2015:1-50.
291. Engelmann B, Streich S, Schonhner UM et al: Changes of membrane phospholipid composition of human erythrocytes in hyperlipidemias. I. Increased phosphatidylcholine and reduced sphingomyelin in patients with elevated levels of triacylglycerol-rich lipoproteins. *Biochim. Biophys. Acta* 1992;1165:32–37.
292. Bays HE, Jones PH, Brown VW, Jacobson TA. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2015. *J Clin Lipidol* 2014;8:S1-S36.
293. Aikawa M, Sugiyama S, Hill CC et al. Lipid lowering reduces oxidative stress and endothelial cell activation in rabbit atheroma. *Circulation* 2002;106:1390–1396.
294. Khansha R, Miladpour B, Mostafavi-Pour Z, Zal F. Lipid Peroxidation Product and Glutathione Levels in Patients with Coronary Heart Disease Before and After Surgery. *GMJ* 2015;4(2):78-82.
295. Rao V, Kiran R. Evaluation of correlation between oxidative stress and abnormal lipid profile in coronary artery disease. *J Cardiovasc Dis Res* 2011;2(1):57-60.
296. Ceriello A. Possible Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Hypertension. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl. 2):S181–S184.
297. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989;8670:997–1000.
298. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Oxidant stress and platelet activation in hypercholesterolemia. *Antioxid Redox Signal* 2004;6:747–756.
299. Martasek P, Hogg N, Masters BS et al. Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:9220–9225.
300. White CR, Brock TA, Chang LY et al. Superoxide and peroxynitrite in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:1044–1048.
301. Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? *Hypertension* 2004;44:248 –252.
302. Redon J, Oliva MR, Tormos C. Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension. *Hypertension* 2003;41:1096–1101.
303. Ward NC, Hodgson JM, Puddey IB. Oxidative stress in human hypertension: association with antihypertensive treatment, gender, nutrition, and lifestyle. *Free Radic Biol Med* 2004;36:226 –232.
304. Minuz P, Patrignani P, Gaino S. Determinants of platelet activation in human essential hypertension. *Hypertension* 2004;43:64–70.

305. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 1998;97:2222–2229.
306. Dandona P, Mohanty P, Ghanim H et al. The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:355–362.
307. Dandona P, Mohanty P, Hamouda W et al. Inhibitory effect of a two day fast on reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes and plasma ortho-tyrosine and meta-tyrosine concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2899–2902.
308. Kumar KV, Das UN. Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension? *Free Radic Res Commun* 1993;19:59–66.
309. Pedro-Botet J, Covas MI, Martin S, Rubies-Prat J. Decreased endogenous antioxidant enzymatic status in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2000;14:343–345.
310. Parmer RJ, Lacy F, Kailasam MT et al. Plasma hydrogen peroxide production in human essential hypertension: role of heredity, gender, and ethnicity. *Hypertension* 2000;36:878–884.
311. Lip GY, Edmunds E, Nuttall SL et al. Oxidative stress in malignant and non-malignant phase hypertension. *J Hum Hypertens* 2002;16:333–336.
312. Hirata Y, Satonaka H. Hypertension and Oxidative Stress. *JMAJ* 2001;44(12):540–545.
313. Rodrigo R, Prat H, Passalacqua W et al. Relationship between Oxidative Stress and Essential Hypertension. *Hypertens Res* 2007; 30: 1159–1167.
314. Espinoza SA, Guo H, Fedarko N et al. Glutathione Peroxidase Enzyme Activity in Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008 May;63(5):505–509.
315. Le NA. Lipoprotein-Associated Oxidative Stress: A New Twist to the Postprandial Hypothesis *Int J Mol Sci* 2015;16:401-419.
316. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Inter Aging* 2007 Jun;2(2):219–236.
317. Maksimenko AV, Vavaev AV. Antioxidant enzymes as potential targets in cardioprotection and treatment of cardiovascular diseases. Enzyme antioxidants: the next stage of pharmacological counterwork to the oxidative stress. *Heart International* 2012; volume 7:e3
318. Abid MR, Sellke FW. Antioxidant Therapy: Is it your Gateway to Improved Cardiovascular Health?. *Pharm Anal Acta* 2015 Jan;6(1):323.
319. Gilgun-Sherki Y, Rosenbaum Z, Melamed E, Offen D. Antioxidant therapy in acute central nervous system injury: current state [Review]. *Pharmacol Rev* 2002;54:271–84.
320. Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. Antioxidant treatment in Alzheimer's disease: current state [Review]. *J Mol Neurosci* 2003;21:1–11.
321. Lonn E, Bosch J, Yusuf S et al. HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1338–47.
322. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017–23.
323. Tousoulis D, Antoniades C, Stefanadis C. Nitric oxide in coronary artery disease: effects of antioxidants [Review]. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;11:1–7.
324. Goszcz K, Deakin SJ, Duthie GG et al. Antioxidants in cardiovascular therapy: panacea or false hope? *Front Cardiovasc Med* 2015 Jul 6;2:29.
325. Leopold JA. Antioxidants and coronary artery disease: from pathophysiology to preventive therapy. *Coron Artery Dis.* 2015 Mar;26(2):176-83.