

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOCHEMICKÝCH VĚD**



**VPLYV OXIDAČNÉHO STRESU NA KARDIOVASKULÁRNE OCHORENIA SO
ZAMERANÍM NA ATEROSKLERÓZU A HYPERTENZIU A ÚLOHA
ANTIOXIDANTOV V PREVENČII A LIEČBE**

Bakalárska práca

Vedúca bakalárskej práce: PharmDr. Anna Jirkovská, Ph.D.

Hradec Králové 2024

Nikola Danihelová

Pod'akovanie

Na tomto mieste by som sa rada poďakovala vedúcej školiteľke mojej bakalárskej práce PharmDr. Anne Jirkovskej, Ph.D. za jej čas, ochotu, odborné vedenie a užitočné rady, vďaka ktorým som túto prácu dokázala vypracovať. Pod'akovanie patrí aj mojím rodičom za podporu a povzbudenie, ktoré mi dodávali nie len pri písaní tejto bakalárskej práce ale aj počas celého štúdia.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně (pod vedením konzultanta). Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové 30.4.2024

Nikola Danihelová

OBSAH

ABSTRAKT	6
ABSTRACT	7
CIEĽ PRÁČE	8
1. Úvod do oxidačného stresu a kardiovaskulárnych ochorení.....	9
1.1. Oxidačný stres	9
1.2. Voľné radikály	9
1.2.1. Endogénne zdroje	10
1.2.2. Exogénne zdroje	11
1.2.3. Priaznivý vplyv voľných radikálov	11
1.3. Klinicky významné kardiovaskulárne ochorenia.....	12
1.4. Dopad kardiovaskulárnych ochorení na verejné zdravie.....	14
1.5. Oxidačný stres ako kľúčový faktor kardiovaskulárnych ochorení	15
2. Oxidačný stres ako mechanizmus rozvoja aterosklerózy a hypertenzie.....	15
2.1. Ateroskleróza.....	15
2.1.1. Štruktúra cievnej steny	16
2.1.2. Endotelová dysfunkcia – prvá fáza rozvoja aterosklerózy.....	16
2.1.2.1. <i>Zníženie biodostupnosti oxidu dusnatého</i>	17
2.1.2.2. <i>Zápal</i>	18
2.1.3. Oxidácia lipoproteínov s nízkou hustotou – druhá fáza rozvoja aterosklerózy .	19
2.1.3.1. <i>Imunitná reakcia stimulovaná oxidovanými lipoproteínmi s nízkou hustotou</i>	20
2.1.4. Tvorba aterosklerotického plátu.....	20
2.1.5. Trombóza.....	21
2.2. Hypertenzia.....	22
2.2.1. Vzťah medzi hypertenziou a oxidačným stresom	22
3. Klasifikácia a mechanizmy účinku antioxidantov	23

3.1.	Endogénne antioxidanty	24
3.1.1.	Enzymatické antioxidanty	24
3.1.1.1.	<i>Superoxiddismutáza</i>	24
3.1.1.2.	<i>Kataláza</i>	26
3.1.1.3.	<i>Glutatiónpoxidáza</i>	27
3.1.2.	Neenzymatické antioxidanty	28
3.1.2.1.	<i>Glutatión</i>	28
3.1.2.2.	<i>Koenzým Q10</i>	29
3.1.2.3.	<i>Kyselina alfa-lipoová</i>	29
3.1.2.4.	<i>Melatonín</i>	30
3.2.	Exogénne antioxidanty	30
3.2.1.	<i>Vitamín C</i>	31
3.2.2.	<i>Vitamín E</i>	31
3.2.3.	<i>Karotenoidy</i>	32
3.2.4.	<i>Selén</i>	32
3.2.5.	<i>Zinok</i>	32
3.2.6.	<i>Flavonoidy</i>	33
4.	Fyzická aktivita ako ďalší mechanizmus prevencie kardiovaskulárnych ochorení	34
5.	Antioxidanty ako potravinové doplnky.....	34
6.	Antioxidanty v liečbe kardiovaskulárnych ochorení	34
6.1.	Nebivolol	35
6.2.	Carvedilol	35
6.3.	Probucol.....	35
	ZÁVER.....	36
	POUŽITÉ SKRATKY	38
	ZOZNAM OBRÁZKOV	39
	ZDROJE	40

ABSTRAKT

Kardiovaskulárne ochorenia sú považované za hlavnú príčinu úmrtnosti vo svete. Oxidačný stres, spôsobený nerovnováhou medzi tvorbou reaktívnych kyslíkových druhov a antioxidantných obranných mechanizmov, hrá kľúčovú úlohu v patogenéze týchto ochorení, najmä prostredníctvom oxidačného poškodenia lipoproteínov s nízkou hustotou. Bakalárska práca sa zaoberá doterajšími poznatkami o oxidačnom strese a jeho vplyvom na rozvoj kardiovaskulárnych ochorení s konkrétnym zameraním na aterosklerózu a hypertenziu, a vysvetľuje úlohu antioxidantov v ich prevencii a liečbe. Je členená na šesť obsahových kapitol. V prvej kapitole práca čitateľa zoznamuje s problematikou oxidačného stresu, uvádza zdroje a mechanizmy účinku voľných radikálov a stručne popisuje patológiu jednotlivých kardiovaskulárnych ochorení a ich dopad na verejné zdravie. Druhá kapitola podrobnejšie rozoberá úlohu oxidačného stresu v rozvoji aterosklerózy a hypertenzie spolu s patologickými procesmi týchto ochorení. Ďalšie kapitoly sú zamerané na využitie antioxidantov v prevencii kardiovaskulárnych ochorení, a využitie antioxidantných vlastností v antiaterogénnych a antihypertenzívnych liečivách.

Kľúčové slová: oxidačný stres, ateroskleróza, hypertenzia, antioxidanty

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are considered a leading cause of mortality worldwide. Oxidative stress, caused by an imbalance between the production of reactive oxygen species and antioxidant defense mechanisms, plays a key role in the pathogenesis of these diseases, particularly through the oxidative damage of low-density lipoproteins. The bachelor's thesis explores the current knowledge on oxidative stress and its impact on the development of cardiovascular diseases, specifically focusing on atherosclerosis and hypertension, and elucidates the role of antioxidants in their prevention and treatment. It is divided into six content chapters. The first chapter introduces the reader to the issue of oxidative stress, outlining the sources and mechanisms of action of free radicals, and briefly describing the pathology of individual cardiovascular diseases and their impact on public health. The second chapter provides a more detailed analysis of the role of oxidative stress in the development of atherosclerosis and hypertension, along with the pathological processes of these diseases. Subsequent chapters focus on the use of antioxidants in the prevention of cardiovascular diseases and the utilization of their antioxidative properties in anti-atherogenic and antihypertensive medications.

Keywords: oxidative stress, atherosclerosis, hypertension, antioxidants

CIEĽ PRÁCE

Cieľom tejto rešeršnej práce je poskytnúť komplexný prehľad o úlohe oxidačného stresu v patogenéze aterosklerózy a hypertenzie, a umožniť lepšie pochopenie mechanizmov, ktorými antioxidanty eliminujú reaktívne kyslíkové druhy a prispievajú k znižovaniu rizika kardiovaskulárnych ochorení.

1. Úvod do oxidačného stresu a kardiovaskulárnych ochorení

1.1. Oxidačný stres

Oxidačný stres sám o sebe nie je ochorením. Je to telesný stav, ktorý vzniká pri nerovnováhe medzi voľnými radikálmi, hlavne reaktívnymi formami kyslíka (ROS) a antioxidantmi (Havelková, 2006). Samotná oxidácia je však normálny a nevyhnutný proces prebiehajúci v tele. Za fyziologických podmienok bunky produkujú malé množstvo voľných radikálov vo forme vedľajších produktov pri rôznych metabolických procesoch (Phaniendra et al., 2015). Proti týmto voľným radikálom a ich toxickým účinkom sú v organizme vytvorené antioxidantné obranné systémy, ktoré ich efektívne neutralizujú. Prirodzenú ochranu tela posilňujú antioxidanty získané z exogénnych zdrojov ako napríklad niektoré vitamíny (Havelková, 2006). Vďaka týmto mechanizmom je v tele udržiavaný rovnovážny stav. V prípade jeho narušenia nadmernou tvorbou ROS alebo zníženou antioxidantnou obranou, ktorá nedokáže ROS eliminovať dochádza k rozvoju oxidačného stresu, ktorý závažne poškodzuje bunky, čo nakoniec vedie až k nekróze a k apoptickej smrti buniek. Pokiaľ je poškodené väčšie množstvo buniek, poškodenie sa môže prejaviť aj na úrovni celých tkanív a orgánov zlyhaním ich funkcií, a vznikom rôznych ochorení. Z toho vyplýva, že oxidačný stres je škodlivý proces, ktorý sa výrazne podieľa na zrýchlenom stárnutí buniek a rozvinutiu rôznych nepriaznivých patologických stavov (akútnych aj chronických). Medzi tieto ochorenia patrí diabetes mellitus, rakovina, neurodegeneratívne poruchy (Alzheimerova a Parkinsonova choroba), zápalové a respiračné ochorenia, poškodenie obličiek, pečene, a v neposlednom rade ateroskleróza, hypertenzia a ďalšie kardiovaskulárne ochorenia. Redoxná rovnováha má teda pre správne fungovanie a prežitie organizmu kľúčovú úlohu (Hajam et al., 2022; Havelková, 2006).

1.2. Voľné radikály

Voľné radikály sú definované ako atómy, ióny alebo molekuly, ktoré dokážu existovať samostatne a vo svojich vonkajších orbitáloch prechovávajú jeden alebo viac nespárovaných elektrónov. Vďaka tomuto nerovnomernému počtu elektrónov a snahe chýbajúci elektrón doplniť sa jedná o veľmi reaktívne zlúčeniny s krátkym poločasom rozpadu, schopné v tele spustiť veľké chemické reťazové reakcie, ktoré môžu mať pozitívne aj negatívne účinky

(Phaniendra et al., 2015). Chemická reakcia popisujúca vznik voľných radikálov sa skladá z troch po sebe nasledujúcich krokov. Prvým z nich je iniciácia, kedy u normálnej častice dochádza k strate alebo získaniu elektrónu, pričom vzniká vždy nový voľný radikál štartujúci reťazový proces označovaný ako propagácia. Finálnym krokom je terminácia, teda reakcia, pri ktorej sa z dvoch voľných radikálov vytvorí stabilná molekula (Havelková, 2006).

Medzi voľné radikály vyvolávajúce oxidačný stres radíme ROS a reaktívne formy dusíka (RNS). Z dôvodu vysokej produkcie metabolickými dejmi sú najvýznamnejšie ROS zahŕňajúce superoxidový radikál ($O_2^{\cdot-}$), peroxylový radikál (ROO^{\cdot}) či hydroxylový radikál (HO^{\cdot}). Do skupiny ne-radikálových druhov, ktoré vo svojej štruktúre neobsahujú nepárové elektróny a napriek tomu saúčastnia tvorby voľných radikálov alebo oxidačných procesov v organizme patria peroxid vodíka (H_2O_2) a organické peroxidy (ROOH), singletový kyslík (O_2), kyselina hypochlórová (HOCl) a ďalšie. Vznikajúce ROS môžu poškodiť okolité molekuly, ak už proteíny (v dôsledku zmien v ich konformácii strácajú účinnosť a mení sa ich enzýmová aktivita), lipidy (peroxidačné poškodenie lipidov - jeden z biomarkerov pre hodnotenie miery oxidačného stresu), alebo DNA (jedno a dvojitereťazcové zlomy – spájané s rakovinou alebo predčasným stárnutím) (Phaniendra et al., 2015).

1.2.1. Endogénne zdroje

V bunkách sú voľné radikály fyziologicky neustále produkované ako vedľajšie produkty v rámci bežných metabolických dráh spojených prevažne s vnútornou mitochondriálnou membránou ako je napríklad dýchací reťazec (Hajam et al., 2022). Hlavným iniciátorom vzniku ROS je molekulárny kyslík, vznikajúci v dýchanom reťazci ako záverečný akceptor elektrónov, ktorý je štyrmi za sebou idúcimi krokmi zredukovaný na vodu (Havelková, 2006). V prvom kroku prijme molekula kyslíka elektrón, pričom vzniká superoxidový radikál. Ten je následne katalytickou reakciou mitochondriálneho enzýmu superoxidodismutázy (SOD) premenený na škodlivý peroxid vodíka. Peroxid vodíka sa Fentonovou reakciou (chemická reakcia katalyzovaná Fe^{2+}) redukuje na hydroxylový radikál, ktorý sa prijatím ďalšieho elektrónu s vodíkom mení na vodu.

Mitochondrie sú preto považované za centrálny zdroj endogénnej tvorby ROS (Hajam et al., 2022) a okrem nich sa na intracelulárnej tvorbe voľných radikálov podieľajú aj peroxizómy, endoplazmatické retikulum, (Phaniendra et al., 2015) a enzýmové systémy zahŕňajúce xantinoxidázu (XO) či NADPH oxidázu (NOX) (Kobayashi et al., 2003). Dôležité je

poznamenať, že aj samotná zvýšená koncentrácia ROS podnecuje ich ďalšiu tvorbu v procese známom ako ROS-indukované uvoľňovanie ROS (Zorov et al., 2000).

1.2.2. Exogénne zdroje

Medzi hlavné faktory vonkajšieho prostredia, zvyšujúce riziko tvorby voľných radikálov patria UV alebo ionizujúce žiarenie, ozón, pesticídy a priemyselné chemikálie, cigarety a iné tabakové výrobky, strava bohatá na cukry, tuky a s tým následne spojená obezita, konzumácia alkoholu aj niektoré lieky (Eske, 2019).

1.2.3. Priaznivý vplyv voľných radikálov

Voľné radikály nie sú vždy len škodlivé, naopak v správnych koncentráciách majú na náš organizmus aj pozitívne účinky. Prejavujú sa napríklad pri zápale, kedy sú voľné radikály produkované aktivovanými fagocytmi ako významná súčasť ich obranných mechanizmov, ktorými chránia telo pred baktériami, vírusmi a ďalšími patogénmi, a fungujú preto ako integrálna súčasť imunitného systému (Havelková, 2006). Nevýhodou je, že počas tohto procesu môže poškodiť aj zdravé bunky, čím sa spustí zápalová reakcia, ktorá ale za normálnych okolností po odstránení patogénov imunitným systémom zmizne. V opačnom prípade, kedy zápalová reakcia vyvolaná oxidačným stresom začne produkovať veľké množstvo voľných radikálov vedúcich k ďalšiemu oxidačnému stresu, vzniká kolobeh a následné rozvinutie chronického zápalu (Eske, 2019).

Priaznivý vplyv má na naše telo aj oxidačný stres, ktorý sa dočasne vytvára v svaloch v dôsledku fyzickej aktivity. Počas cvičenia dochádza k zvýšenej tvorbe voľných radikálov, ktoré ale regulujú rast tkanív a stimulujú tvorbu antioxidantov (Roh et al., 2016). Voľné radikály sú produkované aj v mozgu počas metabolických procesov využívajúcich kyslík. Pri nízkych koncentráciách sa opäť prejavujú ich pozitívne účinky podporujúce neuroplasticitu, rast mozgových buniek a kognitívne funkcie (Eske, 2019). ROS sa nepriamo podieľajú aj na tvorbe bunčných štruktúr ako sú proteínové komplexy a to prostredníctvom svojho vplyvu na signálne dráhy a expresiu génov zapojených do transkripcie a translácie. Týmto spôsobom ovplyvňujú aj transkripčné faktory v β - bunkách pankreasu, podieľajúce sa na syntéze, ukladaní a uvoľňovaní inzulínu (Hajam et al., 2022). Nízke hladiny ROS majú významnú úlohu aj vo fyziológii spermii. Vyvolávajú ich hyperaktiváciu, kapacitáciu

(dozrávanie), akrozómovú reakciu (umožňuje spermii spojenie s vajíčkom), alebo podporujú väzbu spermií na zona pellucida (glykoproteínový obal vajíčka) (de Lamirande, 1997). Priaznivo na náš organizmus pôsobí tiež radikál zo skupiny RNS a to endotelom produkovaný oxid dusnatý (NO), ktorý udržiava normálny prietok krvi, vďaka čomu môže mať ateroprotektívne účinky (Phaniendra et al., 2015).

Môžeme teda povedať, že ROS sa podieľajú na niektorých kľúčových úlohách organizmu a v nízkych koncentráciách pri správnom mieste produkcie sú pre udržanie homeostázy a samotné prežitie bunky nevyhnutnými faktormi (Hajam et al., 2022).

1.3. Klinicky významné kardiovaskulárne ochorenia

Kardiovaskulárne ochorenia (KVO) predstavujú skupinu patologických stavov, u ktorých vo všeobecnosti dochádza k poškodeniu srdcového svalu alebo ciev. V prípade ciev dochádza k ich prestavbe, čím je obmedzený prietok krvi a to vedie k nepriaznivému ovplyvneniu činnosti systémov (Cervantes Gracia et al., 2017). Medzi klinicky významné KVO patria:

- Ischemická choroba srdca

Ischemická choroba srdca je súhrnný názov pre označenie všetkých ochorení spojených s nedostatočným prekrvením a okysličením myokardu v dôsledku zúženia koronárnych tepien, teda hlavných ciev zásobujúcich srdce. Toto zúženie je najčastejšie spôsobené nahromadením tukových látok na vnútorných stenách ciev (World health organization, n.d.). Medzi tieto ochorenia patrí angina pectoris (silné zúženie ciev prejavujúce sa ostrou bolesťou na hrudi), nestabilná angina pectoris (náhodné záchvaty s vyššou intenzitou), infarkt myokardu (väčšinou akútne príhody, kedy dochádza k úplnému uzáveru koronárnej artérie, čo bráni prietoku krvi a bunky srdcového svalu odumierajú, jedná sa o život ohrozujúci stav) a náhla srdcová smrť (Mertinková, 2016).

- Srdcové zlyhávanie

Klinický stav, pri ktorom srdce nie je schopné účinne pumpovať krv a zabezpečiť tak dostatočné prekrvenie organizmu (Ponikowski et al., 2016).

- Arytmie

Sú charakterizované abnormálnym (príliš rýchlym/príliš pomalým) alebo nepravidelným srdcovým rytmom (Fu, 2015).

- Periférne artériové ochorenie

Ochorenie vznikajúce blokádou tepien zásobujúcich končatiny (World health organization, n.d.).

- Ochorenia aorty

Zahrňujú patologické procesy ako aneurizmy, pri ktorých dochádza k lokalizovanému trvalému rozšíreniu (vydutiu) aorty, ktoré môže končiť až ruptúrou (Kusters et al., 2018).

- Vrodené srdcové poruchy

Predstavujú štrukturálne abnormality srdca alebo veľkých ciev, ktoré sa vyskytujú ešte pred narodením a sú považované za najčastejšie vrodené poruchy u novorodencov (Bouma & Mulder, 2017).

- Kardiomyopatia

Termín používaný na označenie skupiny porúch, pri ktorých dochádza k štrukturálnym (hypertrofia, dilatácia,...) alebo funkčným abnormalitám srdcového svalu (Elliott et al., 2007).

- Hlboká žilová trombóza a pľúcna embólia

Sú dva príbuzné stavy, zahŕňajúce tvorbu krvných zrazenín v žilách dolných končatín, ktoré sa môžu uvoľniť a presunúť do srdca alebo pľúc (World health organization, n.d.).

- Reumatická choroba srdca

Je chronické ochorenie srdca, ktoré vzniká ako komplikácia akútnej reumatickej horúčky, ktorú spôsobuje bakteriálna infekcia streptokokom skupiny A (Lawrence et al., 2013).

- Cerebrovaskulárne ochorenia

Jedná sa o skupinu ochorení postihujúcich cievy zásobujúce mozog (World health organization, n.d.).

1.4. Dopad kardiovaskulárnych ochorení na verejné zdravie

KVO sú závažným zdravotným problémom a každý rok si vyžadajú takmer 18 miliónov životov, čo predstavuje približne 30% všetkých úmrtí. V roku 2019 až 85% z nich predstavovali infarkt myokardu a mŕtvica (World health organization, n.d.). Dlhodobo sú preto považované za najčastejšiu príčinu úmrtí na celom svete a počet hospitalizovaných na KVO má stále stúpajúcu krivku. V roku 2030 sa predpokladá nárast úmrtí spôsobených KVO na 23,4 milióna pričom sa ako hlavná príčina odhaduje ischemická choroba srdca a cievna mozgová príhoda (Deaton et al., 2011).

Na zvýšenom výskyte KVO sa podieľa niekoľko rizikových faktorov ako je sedavý spôsob života, nedostatok fyzickej aktivity, nezdravá strava, fajčenie cigariet, nadmerný úzus alkoholu či pretrvávajúci psychosociálny stres. Dlhodobé pôsobenie týchto faktorov potom môže u niektorých ľudí viesť k rozvoju cukrovky, dyslipidémie, obezity či hypertenzie. Hovoríme už o závažnejších faktoroch, ktoré sa klinicky vyšetrujú a sú dôležitým ukazateľom na zvýšené riziko KVO, preto je nutná ich farmakologická liečba. Jedná sa o ovplyvniteľné behaviorálne činitele, ktoré priamo súvisia s individuálnym životným štýlom a jeho úpravou sa dajú obmedziť. Bolo dokázané, že zvýšená konzumácia ovocia a zeleniny, pravidelný pohyb a obmedzenie tabakových výrobkov dokážu znížiť riziko výskytu KVO (Cervantes Gracia et al., 2017; World health organization, n.d.). Aj napriek tomu existuje len málo opatrení venovaných ich prevencii a kontrole. Naopak medzi neovplyvniteľné rizikové faktory patrí vek (so zvyšujúcim sa vekom narastá aj riziko rozvinutia KVO), pohlavie (u mužov sa KVO vyskytujú skorej ako u žien) a genetická predispozícia (Deaton et al., 2011). Podľa svetovej zdravotníckej organizácie (WHO), KVO postihujú rôznych ľudí bez ohľadu aj na sociálnoekonomické postavenie či geografické rozmiestnenie (World health organization, n.d.). Zároveň, podľa analýzy Deatona a kolegov (2011) sa až 80% úmrtí na KVO odohráva v krajinách s nízkymi a strednými príjmami (Deaton et al., 2011). Rastúca incidencia KVO tak na celom svete môže predstavovať vysokú ekonomickú a zdravotnú záťaž. Z toho dôvodu je nutné hľadať nové metódy liečby KVO s cieľom túto záťaž znížiť. Porozumenie úlohe oxidačného stresu vo vzťahu k progresii rôznych foriem KVO je preto jedným z možných kľúčových poznatkov (Shaito et al., 2022).

1.5. Oxidačný stres ako kľúčový faktor kardiovaskulárnych ochorení

Viacere klinické štúdie potvrdzujú, že zvýšená koncentrácia ROS spojená s oxidačným stresom sa výrazne podieľa na vývoji a progresii KVO (Abbasi et al., 2012). ROS môžu prostredníctvom rôznych mechanizmov poškodiť cievny endotel a spôsobiť jeho dysfunkciu. Tento stav vedie k strate jeho vazodilatačnej aktivity, čo je jedným z hlavných faktorov pri vzniku aterosklerózy a hypertenzie (Ashfaq et al., 2008). Okrem toho sa môžu ROS podieľať na oxidačnom poškodení a elektrickej remodelácii predsiení myokardu, a zapríčiniť tak rozvoj srdcovej arytmie (Y. M. Kim et al., 2005).

2. Oxidačný stres ako mechanizmus rozvoja aterosklerózy a hypertenzie

2.1. Ateroskleróza

Ateroskleróza považovaná za jednu z hlavných príčin úmrtí po celom svete, (Patel et al., 2015) je známa ako chronické zápalové progresívne ochorenie cievneho systému, postihujúce najmä stredne veľké a veľké artérie (Lu et al., 2019) ako sú aorta, alebo krčné a koronárne tepny (Ververs et al., 2022). V týchto cievach pôsobí lokálne a to hlavne na miestach, kde je narušený, turbulentný alebo inak pozmenený prietok krvi, pričom najčastejšie sa jedná o úseky so zakrivením či bifurkáciou (vetvením) (Lee et al., 2008). Je charakteristická hromadením tukových látok, bunčných elementov a väziva v intime cievy, čím dochádza k tvorbe tzv. aterosklerotického plátu, ktorý zužuje cievny priesvit (Lu et al., 2019). To má za následok znížený prietok krvi a s ním spojený rozvoj ischemických kardiopatií ako je napríklad angina pectoris či srdcová nedostatočnosť. Aterosklerotický plát sa môže zväčšiť na toľko, že spôsobí úplnú obštrukciu postihnutej cievy alebo praskne, a jeho obsah stimuluje tvorbu krvnej zrazeniny (Jebari-Benslaiman et al., 2022). Obdobie, za ktoré sa začne ateroskleróza klinicky prejavovať, závisí od prítomnosti a trvania rizikových faktorov ako sú hyperlipidémia, obezita, cukrovka či hypertenzia. Vyššiemu riziku aterosklerózy sú vystavení aj užívatelia tabakových výrobkov (Lavi et al., 2008). Všetky tieto faktory podporujú rozvoj oxidačného stresu, a ten prostredníctvom zvýšenej tvorby ROS aktivuje pro-aterogénne procesy ako je endotelová dysfunkcia, ktorá je počiatočným štádiom tohto ochorenia (Batty et al., 2022).

2.1.1. Štruktúra cievnej steny

Povrch cievneho systému je pokrytý jednou vrstvou endotelových buniek ležiacich na bazálnej membráne. Táto vrstva je označovaná ako endotel a spolu so subendotelom tvoria tunicu intimu ciev (Marchio et al., 2019). Endotel funguje ako semipermeabilná bariéra regulujúca prestup molekúl, buniek alebo patogénov z cirkulujúcej krvi cez cievnu stenu (Jebari-Benslaiman et al., 2022). Medzi jeho hlavné funkcie patrí uvoľňovanie vazodilatačných (NO, prostacyklín) a vazokonstrikčných (endotelín-1) faktorov, čím reguluje cievny tonus a s ním súvisiaci krvný tlak (Shaito et al., 2022), udržiavanie antitrombotického stavu zachovaním rovnováhy medzi trombogenezou a fibrinolýzou (Khatana et al., 2020), a podieľanie sa na imunitných, zápalových aj proliferčných procesoch ciev. Z toho vyplýva, že jeho správna funkcia je pre vaskulárnu homeostázu nevyhnutná (Zheng et al., 2022).

Druhou vrstvou cievnej steny je tunica media, zložená z buniek hladkého svalstva ciev a extracelulárnej matrix (ECM). Bunky hladkého svalstva ciev sa vyznačujú dvomi fenotypmi, a to kontraktílnym, kedy bunky mechanizmom závislým od vápnika sprostredkovávajú kontrakciu a relaxáciu ciev, a menej diferencovaným sekrečným, ktorý sa aktivuje najmä pri patofyziologických stimuloch ako je zápal. Sekrečný fenotyp umožňuje bunkám migráciu, proliferáciu, produkciu a vylučovanie proteínov ECM. Od intimy je tunica media oddelená vnútornou elastickou laminou a zároveň je vonkajšou elastickou laminou oddelená od tunici adventície, čo je posledná vrstva cievnej steny, tvorená okrem ECM aj vasa vasorum, tukovým a lymfatickým tkanivom, nervovými zakončeniami a rôznymi typmi buniek ako sú fibroblasty, makrofágy, dendritické bunky či T a B bunky (Marchio et al., 2019).

2.1.2. Endotelová dysfunkcia – prvá fáza rozvoja aterosklerózy

Endotelová dysfunkcia je stav, kedy dochádza k narušeniu normálnej funkcie endotelu, čo vedie k rozvoju aterosklerózy ale aj ďalších KVO. Jeden z najdôležitejších mechanizmov, ktorým oxidačný stres prispieva k rozvoju endotelovej dysfunkcie, je zníženie biologickej dostupnosti oxidu dusnatého (Lavi et al., 2008). Zároveň ROS výrazne podporujú programovanú smrť endotelových buniek (Zheng et al., 2022), adhéziu monocytov na endotel, zmenu fenotypov buniek hladkého svalstva ciev, zápalovú reakciu a oxidáciu lipidov. Ich nadmerná tvorba je preto považovaná za jednu z kľúčových príčin dysfunkcie

endotelu (Batty et al., 2022). Hlavnými cievnyimi zdrojmi ROS sú NOX, XO, cyklooxygenáza, či mitochondriálny elektrónový transportný reťazec (Kobayashi et al., 2003). Jedná sa o enzymatické systémy, ktoré vo všeobecnosti fungujú tak, že katalyzujú redukciu kyslíka prenosom elektrónov na molekuly kyslíka z ich substrátov (Batty et al., 2022). Dysfunkcia endotelu je reverzibilná a zastavenie ďalšej tvorby ROS vedie k obnoveniu funkcie endotelových buniek a následnému zmierneniu príznakov KVO (Shaito et al., 2022).

2.1.2.1. Zníženie biodostupnosti oxidu dusnatého

Oxid dusnatý produkovaný endotelovými bunkami ciev má vďaka svojim antioxidantným (inhibuje oxidáciu LDL), (Marchio et al., 2019) antitrombotickým (zabraňuje adhézii a agregácii krvných doštičiek), anti-zápalovým (tlmí adhéziu leukocytov na endotel a proliferáciu buniek hladkého svalstva ciev) a vazodilatačným účinkom kľúčovú úlohu pri udržiavaní zdravej funkcie cievneho systému (Mason et al., 2005). Je syntetizovaný enzýmom endotelová NO syntáza (eNOS), ktorý za prítomnosti molekulárneho kyslíka a ďalších kofaktorov (tetrahydrobiopterín (BH₄), NADPH) katalyzuje premenu L-arginínu na L- citrulín, pričom sa ako hlavný produkt uvoľňuje NO.

ROS vedú k zníženiu jeho syntézy a biologickej dostupnosti prostredníctvom niekoľkých zásadných mechanizmov. Prvým z nich je inaktivácia NO reakciou so superoxidovým radikálom. Pri tejto reakcii vzniká veľmi silné oxidačné činidlo peroxynitrit, (Lavi et al., 2008) ktorý nitráciou proteínov ovplyvňuje rôzne bunkové procesy a zároveň moduluje funkciu mitochondrií, spôsobujúc apoptózu. Druhým známym mechanizmom je rozpojenie eNOS charakterizované rozpadom aktívnej dimérovej formy enzýmu (produkujúcej NO) na jednotlivé monoméry. V tejto forme eNOS prenáša elektrón z NADPH na nesprávny substrát, ktorým je molekulárny kyslík, následkom čoho vzniká superoxidový radikál a tvorba NO sa znižuje. Superoxid potom využíva molekuly NO na spomínanú syntézu peroxynitritu, čím ešte viac znižuje jeho koncentráciu. Zároveň dochádza k zvýšeniu hladiny peroxynitritu, ktorý podporuje nové odpojenie eNOS (Shaito et al., 2022).

Ďalším faktorom spojeným s klesajúcou produkciou NO v cievnej stene je nedostatok substrátu (L-arginínu) alebo niektorého kofaktoru eNOS. ROS znižujú hladiny kofaktoru BH₄, ktorý je nevyhnutný pre väzbu L-arginínu a správny prenos elektrónov (Bever et al., 2006). Oxidačným procesom ho premieňajú na BH₃ radikál, (Shaito et al., 2022) v dôsledku

čoho sa L-arginín nedokáže naviazať na svoje miesto a konečným akceptorom elektrónov sa stáva kyslík. Namiesto NO tak opäť vzniká superoxid zahajujúci proces rozpojenia eNOS (Bever et al., 2006). Prítomnosť antioxidantov však môže vzniknutý BH3 radikál redukovať, čím dôjde k spätnému spojeniu monomérov eNOS a k následnému zvýšeniu hladín NO. Výsledkom jednotlivých mechanizmov je teda kolobeh spotreby NO, produkcie peroxynitritu, rozpojenia eNOS a tvorby superoxidového radikálu. (Shaito et al., 2022).

2.1.2.2. Zápal

Oxidačný stres a zápal sa vzájomne ovplyvňujú v cyklickom proaterogénnom vzťahu. Na zvýšený oxidačný stres telo reaguje zápalovým procesom ako mechanizmom obrany, ktorým sa snaží opraviť poškodenie vyvolané oxidačným stresom, čo ale paradoxne vedie k jeho ďalšiemu nárastu. Týmto spôsobom sa oxidačný stres a zápal vzájomne podporujú a vedú k rozvinutiu patologických stavov ako je endotelová dysfunkcia a na ňu naväzujúca ateroskleróza (Marchio et al., 2019).

Hlavným spúšťačom kaskády prozápalových udalostí je aktivácia signálnej dráhy nukleárneho transkripčného faktora kappa B (NF- κ B). Jedná sa o transkripčný faktor, ktorý v jadre bunky aktivuje a stimuluje expresiu cieľových génov, (Li & Frei, 2006) zodpovedných za uvoľnenie adhezívnych molekúl a rôznych zápalových mediátorov. ROS tento faktor aktivujú stimuláciou komplexu kináz, čo spôsobí uvoľnenie inhibičného proteínu z NF- κ B. Odstránenie tohto proteínu vedie k aktivácii NF- κ B a jeho translokácii do jadra bunky (Li & Frei, 2006; López-Franco et al., 2006). Týmto spôsobom ROS zvyšujú v endotelových bunkách expresiu mnohých prozápalových cytokínov ako sú interleukín-1 β , interleukín-6, tumor nekrotizujúci faktor- α (TNF- α) (Shaito et al., 2022) a bunkových adhezívnych molekúl vrátane intercelulárnej adhézne molekuly 1 (ICAM-1), vaskulárnej bunkovej adhézne molekuly 1 (VCAM-1) a E-selektínu (Zheng et al., 2022). Ďalším mechanizmom vedúcim k uvoľneniu chemokínov je schopnosť ROS aktivovať inflamazómy (multiproteínové komplexy imunitnej odpovede) (Shaito et al., 2022).

Všetky tieto zápalové činitele sa aktívne podieľajú na zvýšenej vaskulárnej permeabilite a infiltrácii monocytov do endotelu, čím podporujú ich diferenciáciu na prozápalové makrofágy (López-Franco et al., 2006). ROS sú preto považované za dôležitý faktor vyvolávajúci zápalovú reakciu na vaskulárnej úrovni (Zheng et al., 2022).

2.1.3. Oxidácia lipoproteínov s nízkou hustotou – druhá fáza rozvoja aterosklerózy

Lipoproteíny s nízkou hustotou (LDL) slúžia za fyziologických podmienok ako hlavné prenášače hydrofóbného cholesterolu do buniek periférnych tkanív (Khatana et al., 2020). Patologické komplikácie začínajú až pri ich nadmernom množstve v krvi spôsobené najmä vysokým príjmom tukov alebo inými metabolickými nerovnováhami. LDL vo svojej štruktúre obsahujú polynenasýtené mastné kyseliny, ktoré sú hlavným substrátom lipidovej peroxidácie sprostredkovanej ROS, a stávajú sa tak významným cieľom oxidačného poškodenia (Gradinaru et al., 2015). Počas aterogenézy umožňuje dysfunkčný endotel rýchly prienik cirkulujúcich častíc LDL do subendotelu cievnej steny, kde sú zadržované prostredníctvom povrchovo viazaného apolipoproteínu ApoB 100, ktorý interaguje so zložkami subendotelovej ECM (proteoglykánmi). LDL nahromadené v cievnej stene sú za zvýšenej koncentrácie ROS modifikované na proaterogénne oxidované LDL (ox-LDL). Tento proces akumulácie a následnej oxidácie LDL v intime je základom pre vznik aterosklerotického plátu (Khatana et al., 2020).

Ox-LDL stimulujú apoptózu hladkých svalových buniek, zvyšujú produkciu kolagénu, či sekréciu matrixových metaloproteináz, ktoré spôsobujú rozklad a remodeláciu ECM (Gradinaru et al., 2015). Aktiváciou lokálnych zápalových signálnych dráh cez transkripčný faktor NF- κ B prehĺbujú ox-LDL zápal v cievnej stene (Marchio et al., 2019) a väzbou na lektín podobný ox-LDL receptor 1 (LOX1) stimulujú endotelové bunky, ktoré potom produkujú chemoatraktanty priťahujúce monocyty do subendotelu danej cievy (Kataoka et al., 2001). Monocyty sa následne diferencujú na makrofágy, ktoré sa viažu na ox-LDL prostredníctvom svojich povrchových receptorov (CD36, Scavenger receptor A), pričom ox-LDL slúžia ako silné ligandy pre tieto receptory (Patel et al., 2015). Na procese oxidácie, modifikácie a ľahšom rozpoznávaní ox-LDL makrofágmi sa podieľajú aj enzýmy lipoxigenázy a fosfolipázy A2. Makrofágy nasýtené ox-LDL získavajú typický morfológický vzhľad mydlových bublín a preto sa označujú ako penové bunky. V tejto modifikovanej forme makrofágy strácajú svoju schopnosť migrácie, hromadia sa, odumierajú a uvoľňujú svoj obsah, čím vytvárajú tukové jadro plaku. Okrem toho vylučujú ďalšie zápalové mediátory a indukujú proliferáciu a migráciu buniek hladkého svalstva ciev do intimy.

Prirodzené LDL, ktoré ešte neprešli oxidačnou modifikáciou majú naopak nízku afinitu k makrofágom pretože nie sú rozpoznávané ich receptormi. Neoxidované LDL preto nepodporujú tvorbu penových buniek a nemajú priame aterogénne účinky. Opačný,

ateroprotektívny efekt má vysoko hustotný lipoproteín (HDL), ktorý chráni LDL častice pred oxidatívnou modifikáciou najmä prostredníctvom enzýmu paraoxonázy 1, ktorý je jeho súčasťou. Okrem toho odstraňuje nadbytočný cholesterol z makrofágov, čím zastavuje ich premenu na penové bunky. Z toho vyplýva, že zvýšenie hladín HDL a zníženie hladín LDL podliehajúcich oxidácii ako aj LDL už oxidovaných indukujúcich procesy od dysfunkcie endotelu až po vznik penových buniek je základom v prevencii a liečbe aterosklerózy (Khatana et al., 2020).

2.1.3.1. Imunitná reakcia stimulovaná oxidovanými lipoproteínmi s nízkou hustotou

V dôsledku oxidačnej modifikácie vznikajú na povrchu ox-LDL rôzne štruktúry fungujúce ako nové antigény (neoantigény), ktoré môžu byť rozpoznané T a B lymfocytmi (chemotakticky privolanými do intimy), čo vedie k vzniku niekoľkých klonov týchto buniek reagujúcich na špecifické epitopy prítomné v ox-LDL. Jedná sa najmä o T bunky s povrchovým receptorom CD4⁺ (pomocné Th lymfocyty), ktoré sa po špecifickej aktivácii ox-LDL funkčne rozdeľujú na dva typy a to Th1 a Th2 lymfocyty. Th2 bunky sú zodpovedné za sekréciu interleukínu 4, ktorý indukuje diferenciáciu B lymfocytov a syntézu protilátok, zatiaľ čo Th1 bunky sekrétujú interferón gamma aktivujúci makrofágy, čo vedie k zápalovým reakciám. V aterosklerotickom pláte sú prítomné pomerne nízke hladiny B buniek a naopak veľké množstvo T buniek a aktivovaných makrofágov, z čoho vyplýva, že T bunky (konkrétne Th1), sú významnou bunkovou zložkou zapojenou do aterosklerotického procesu (Stemme et al., 1995).

2.1.4. Tvorba aterosklerotického plátu

Počiatočným štádiom je takzvaný lipidový pás (prúžok), ktorý vzniká na vnútornej strane ciev vzájomným pôsobením vyššie spomínaných procesov, (Batty et al., 2022) ktorými sú dysfunkcia endotelu, lokálna zápalová reakcia, oxidácia LDL, premena makrofágov na penové bunky, akumulácia hladkých svalových buniek v intime a remodelácia ECM (Kowara & Cudnoch-Jedrzejewska, 2021). Progresiou sa lipidový pás postupne vyvíja do komplexnejšieho aterosklerotického plátu zloženého z veľkého nekrotického jadra na povrchu obklopeného fibromuskulárnou čiapočkou, (Batty et al., 2022) ktorá slúži ako ochranná bariéra medzi lumenom cievy a protrombotickým jadrom plátu (Jebari-Benslaiman et al., 2022). Jej stavebným základom sú nahromadené

hladkosvalové bunky ciev, diferencované z kontraktilného na syntetický fenotyp, a nimi sekretovaný kolagén, elastín a fibronektín (Batty et al., 2022). Nekrotické jadro plaku je tvorené odumretými penovými bunkami, odumretými bunkami hladkého svalstva ciev, soľami vápnika, lipidmi a ďalšími odpadnými látkami (Khatana et al., 2020). Postupným zväčšovaním aterosklerotického plátu sa znižuje prievit danej cievy, pričom môže dôjsť až k jej úplnému upchatiu s vážnymi kardiovaskulárnymi následkami.

Špecifickým typom výrazne zhoršujúcim prognózu ochorenia je nestabilný aterosklerotický plát, ktorý je náchylnejší na prasknutie a predstavuje tak riziko tvorby krvnej zrazeniny. Je preň charakteristická tenká fibromuskulárna čiapočka, rozsiahle tukové jadro a zvýšená imunitná a zápalová aktivita spojená s infiltráciou a degranuláciou leukocytov (najmä neutrofilov), ktoré prostredníctvom myeloperoxidáz spôsobujú rozklad ECM. Produktom myeloperoxidáz je kyselina hypochlórová (zástupca ROS), ktorá aktivuje matrixové metaloproteinázy a priamou degradáciou kolagénu prispieva k rozrušeniu ochrannej fibromuskulárnej čiapočky (Chen et al., 2023). K nestabilite aterosklerotického plátu prispievajú aj ox-LDL, ktoré indukujú apoptózu hladkosvalových buniek (väzbou na týmito bunkami exprimovaný LOX1), čím zväčšujú oblasť nekrotického jadra (Kataoka et al., 2001). Ruptúra aterosklerotického plátu vedie k závažným kardiovaskulárnym komplikáciám (Chen et al., 2023).

2.1.5. Trombóza

Ruptúrou plaku dochádza k vyplaveniu trombogénnych faktorov v ňom obsiahnutých, ktoré aktivujú proces tvorby krvnej zrazeniny (Chen et al., 2023). Tento proces zahŕňa privolanie trombocytov do miesta prasknutia, aktiváciu koagulačnej kaskády, tvorbu fibrínovej siete a vznik stabilnej štruktúry pripevnenej k cievnej stene označovanej ako trombus. Vytvorený trombus sa môže zo steny kedykoľvek uvoľniť, čím sa mení na embólus prúdiaci v cievnom systéme, schopný uzavrieť artérie a prerušiť krvný tok k životne dôležitým orgánom ako sú mozog alebo srdce. Klinickými následkami sú ischemia periférnych artérií, mŕtvica či infarkt myokardu (van Gestel et al., 2003).

2.2. Hypertenzia

Krvný tlak je vyjadrený dvomi hodnotami. Prvá hodnota je systolická – reprezentuje tlak v cievach počas srdcového sťahu a druhá hodnota je diastolická popisujúca tlak počas srdcovej relaxácie medzi sťahmi. Za normálny krvný tlak sa považuje hodnota okolo 120/80 mmHg (milimetrov ortuťového stĺpca). Pokiaľ tlak krvi v tepnách dlhodobo presahuje normálnu hodnotu pre udržanie fyziologickej činnosti orgánov v tele, hovoríme o vysokom krvnom tlaku, odborne nazývanom hypertenzia (World health organization, n.d.). Hypertenzia je diagnostikovaná u jedincov, ktorých výška systolického tlaku opakovane presahuje 140 mmHg a/alebo výška diastolického tlaku opakovane presahuje 90mmHg. Jedná sa o chronickú multifaktoriálnu poruchu, ktorá je zároveň hlavným rizikovým faktorom vedúcim k rozvoju KVO (Korsager Larsen & Matchkov, 2016). Rozlišujeme hypertenziu primárnu (esenciálnu), u ktorej je konkrétna príčina jej rozvoja neznáma, väčšinou ide o súhru viacerých faktorov (genetická predispozícia, enviromentálne faktory) (McBride et al., 2005) a sekundárnu, ktorá je dôsledkom iného zdravotného stavu ako je ochorenie obličiek alebo nádorové ochorenie. U 95% prípadov sa jedná o esenciálnu hypertenziu (Korsager Larsen & Matchkov, 2016). Hlavnými mechanizmami zodpovednými za vznik hypertenzie sú dysfunkcia endotelu, nerovnováha medzi vazokonstriktormi a vazodilatátormi, prestavba makro aj mikrocirkulácie, zatvrdnutie artérií (Franco et al., 2022) a aktivácia renin-angiotenzín-aldosteronového systému. Oxidačný stres a s ním zvýšená zápalová a imunitná reakcia sa výrazne podieľa na aktivácii týchto mechanizmov a je preto považovaný za významný faktor rozvoja hypertenzie (Zhang et al., 2023).

2.2.1. Vzťah medzi hypertenziou a oxidačným stresom

Zvýšený oxidačný stres je označovaný za rizikový faktor hypertenzie z niekoľkých dôvodov. Jedným z nich je indukcia zápalovej reakcie, pričom chronický zápal spôsobený oxidačným stresom negatívne ovplyvňuje elasticitu a štruktúru cievnej steny a zároveň aktivuje endotelové bunky, ktoré začnú uvoľňovať množstvo vazoaktívnych faktorov spôsobujúcich vazokonstrikciiu. Tento proces vedie k zvýšenému odporu prúdenia krvi v cievach, čím sa následne zvyšuje aj krvný tlak (Zhang et al., 2023).

Endotelová dysfunkcia sprostredkovaná oxidačným stresom je aj v prípade hypertenzie významným iniciačným faktorom. Ako som už spomínala vyššie endotel je dôležitým vazomotorickým regulátorom a pri jeho oxidačnom poškodení dochádza k zníženiu

produkcie hlavného vazodilatátora oxidu dusnatého a zmene štruktúry a funkcie buniek hladkého svalstva ciev, ktoré svojimi sťahovacími schopnosťami takisto pôsobia na reguláciu krvného tlaku (González, 2014).

S hypertenziou je významne spojená aj zvýšená aktivita NOX v obličkách spôsobujúca rozvinutie ROS indukovaného renálneho oxidačného stresu, ktorý prostredníctvom cievnych a tubulárnych mechanizmov pôsobí na krvný tlak. Z hľadiska ciev prispieva k zvýšenej citlivosti aferentných arteriol na angiotenzín II a podporuje kontrakciu svalových buniek mikrociev obličiek, čo vedie k zvýšeniu renálnej vaskulárnej rezistencie a následnému rozvoju hypertenzie. Tubulárnym účinkom ROS je zvýšenie reabsorpcie sodíka a vody prostredníctvom zvýšenia aktivity kotransportéra $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, nachádzajúceho sa vo vzostupnom ramene. Týmto spôsobom dochádza k nárastu objemu krvi, čo je ďalší faktor zvyšujúci krvný tlak (Mathis et al., 2012). V ďalšom procese môže oxidačný stres poškodiť aj β -bunky pankreasu, ktoré sú naň citlivejšie než iné bunky a spôsobiť tak inzulínovú rezistenciu, ako ďalšiu potenciálnu príčinu nárastu krvného tlaku (Moon & Won, 2017).

3. Klasifikácia a mechanizmy účinku antioxidantov

Na to, aby bola tvorba voľných radikálov v našom tele pod neustálou kontrolou a nedochádzalo k rozvoju oxidačného stresu, bunky vyvinuli antioxidantné systémy. Antioxidanty sú látky, ktoré chránia bunky pred oxidačným poškodením tak, že voľným radikálom darujú alebo odoberú elektróny, čím ich neutralizujú, znížia ich reaktivitu, alebo zastavujú ich premenu z neaktívnych molekúl na škodlivé formy. Kľúčovým regulátorom antioxidantnej odpovede, modulujúcim expresiu mnohých génov, vrátane antioxidantných enzýmov je nukleárny transkripčný faktor 2 podobný erytroidnému faktoru 2 (Nrf2) (Hybertson et al., 2011). Niektoré antioxidanty sú hydrofilné a nachádzajú sa preto hlavne v cytosole, zatiaľ čo iné sú lipofilné, pôsobiace v bunkových membránach a lipoproteínoch. Z toho vyplýva, že každý z antioxidantov znižuje oxidačný stres v rôznych častiach bunky aj mimo nej (Chaudière & Ferrari-Iliou, 1999). Podľa pôvodu rozlišujeme antioxidanty na endogénne, produkované v tele a exogénne, ktoré túto ochranu proti voľným radikálom dopĺňajú z vonku (Higgins et al., 2020).

3.1. Endogénne antioxidanty

Endogénne antioxidanty sú látky syntetizované v organizme ako súčasť prirodzeného obranného systému. Podľa mechanizmu účinku môžeme endogénne antioxidanty rozdeliť na enzymatické a neenzymatické (Higgins et al., 2020).

3.1.1. Enzymatické antioxidanty

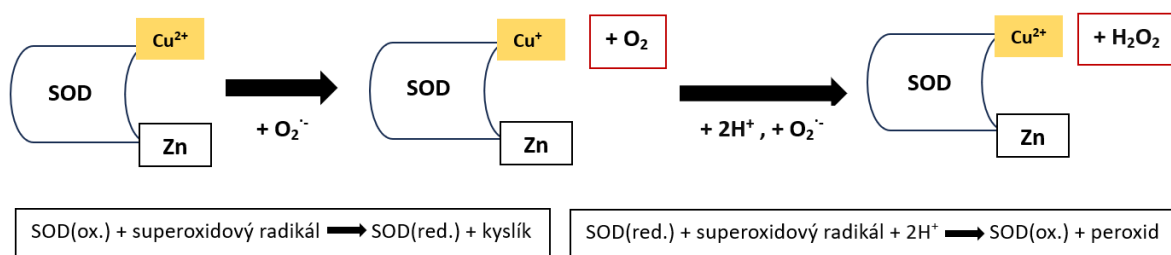
Enzymatické antioxidanty odstraňujú voľné radikály tak, že katalyzujú chemické reakcie, ktoré ich v niekoľkých krokoch premieňajú na peroxid vodíka a následne na vodu za prítomnosti určitých kofaktorov (Moussa et al., 2020).

3.1.1.1. Superoxiddismutáza

SOD je kľúčový antioxidačný enzým, ktorý predstavuje prvú líniu obrany organizmu proti ROS. Jeho úlohou je katalyzovať rozklad vysoko reaktívneho aniónu superoxidového radikálu na molekulárny kyslík a peroxid vodíka, ktorý je v ďalšom kroku odbúraný katalázou a glutationperoxidázou (GPx) na vodu (Rosa et al., 2021). V prípade nedostatku týchto koordinačných enzýmov, môže SOD nadmernou tvorbou peroxidu vodíka pôsobiť ako pro-oxidant vyvolávajúci v organizme oxidačný stres (Batty et al., 2022). Jedná sa o metaloproteín ktorý na likvidáciu voľných radikálov potrebuje kofaktory v podobe kovových iónov. Tieto ióny slúžia ako centrum pre prenos nadbytočného elektrónu zo superoxidu počas tvorby reakčného intermediátu. Nevýhodou je ich afinita k niektorým aniónom (F^- , CN^- , N_3^-), ktoré väzbou na kofaktor kompetitívne inhibujú aktivitu SOD (Rajput et al., 2021; Zheng et al., 2023). Reakčný proces, ktorý SOD katalyzuje sa označuje ako dismutácia (Obr. 1), pretože jeden reaktant, ktorým je v tomto prípade radikál superoxidu podstupuje zároveň oxidáciu aj redukciu pričom vznikajú dve zlúčeniny s rozdielnym oxidačným stavom – kyslík s vyšším a peroxid vodíka s nižším (Rajput et al., 2021).

Obrázok 1

Katalytická reakcia SOD (dismutácia)



Upravené podľa Younus (2018)

Na základe kofaktorov v aktívnom centre SOD rozlišujeme u ľudí tri základné izoformy, ktoré sú vysoko kompartmentalizované: cytoplazmatická SOD viažuca meď a zinok, mitochondriálna SOD obsahujúca mangán a extracelulárna SOD (ECSOD), ktorá je tiež spojená s meďou a zinkom ale lokalizovaná mimo bunky v extracelulárnom priestore (Rajput et al., 2021; Zheng et al., 2023).

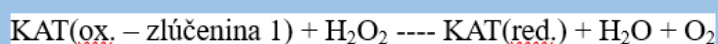
Práve ECSOD produkovaná najmä hladkými svalovými bunkami ciev je podľa zistení niekoľkých štúdií spojená so zníženým rizikom KVO. Hlavným podkladom pre toto tvrdenie je jej schopnosť ničiť superoxidový radikál a zabrániť tak jeho reakcii s NO, čo by viedlo k strate vazoaktívnych funkcií NO a k tvorbe peroxynitritu, ktorý v cievnej stene peroxidáciou lipidov a poškodením membrán prispieva k rozvoju aterosklerózy (Fukai, 2002). Kardioprotektívne účinky ECSOD potvrdili vo svojej štúdii Wang a kolegovia (1998), ktorí zistili, že namerané plazmatické hodnoty ECSOD boli výrazne nižšie u mužov než u žien, u pacientov po prekonaní infarktu myokardu oproti pacientom bez tejto histórie, a bez ohľadu na pohlavie boli hladiny ECSOD nižšie aj u fajčiarov. To môže byť dôsledkom zvýšenej produkcie superoxidu, ktorý priamo reauje s ECSOD a „míňa“ jej plazmatické zásoby (Wang et al., 1998). Znížené hladiny tohto enzýmu zhoršujú vazomotoriku ciev v dôsledku inaktivácie NO, čo môže byť jedným z dôvodov namerania nízkej aktivity SOD aj u hypertenzných pacientov (Landmesser et al., 2000; Pellegrino, 2016). Zvýšená aktivita ECSOD bola odhalená v penových bunkách aterosklerotických lézií myší (Fukai, 2002).

3.1.1.2. Kataláza

Kataláza ako ďalší nevyhnutný antioxidantný enzým prítomný najmä v peroxizómoch, hrá kľúčovú úlohu v ochrane buniek pred škodlivými účinkami H₂O₂, pretože katalyzuje jeho rozklad na vodu a molekulárny kyslík. Táto enzymatická reakcia prebieha v dvoch za sebou idúcich krokoch (Obr 2.). V prvom kroku je železo viazané v kataláze (vo forme prostetickej hemovej skupiny) oxidované jednou molekulou peroxidu vodíka, za vzniku medziproduktu v podobe oxoferrylného porfyrínového kationového radikálu označovaného ako zlúčenina 1 a vody. V ďalšom kroku reakcie je vzniknutý intermediát zredukovaný späť na aktívnu formu enzýmu druhou molekulou peroxidu vodíka, čím sa uvoľňuje kyslík a voda (Glorieux & Calderon, 2017).

Obrázok 2

Mechanizmus reakcie katalázy



Upravené podľa Glorieux & Calderon (2017)

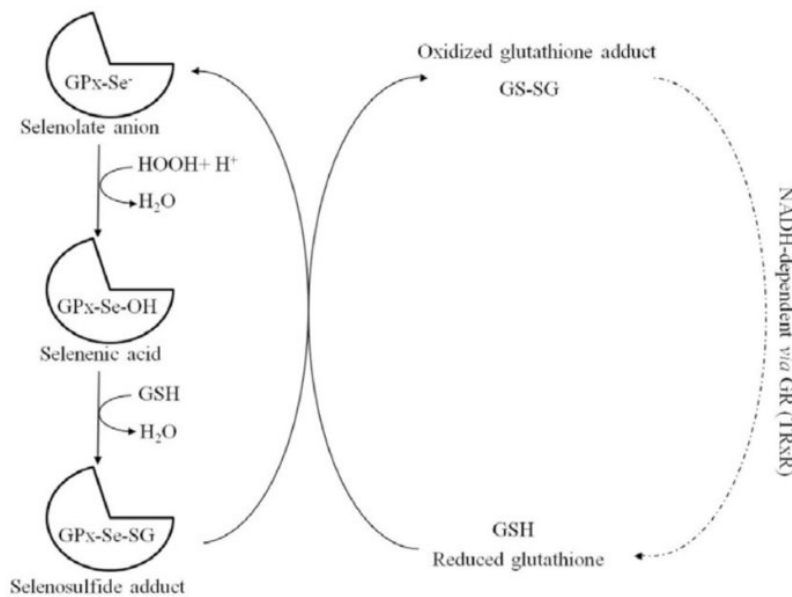
Pozitívne účinky katalázy v ochrane pred KVO boli popísané v štúdiu od Yanga a kolegov (2004) na modeloch geneticky modifikovaných myší, ktorým sa v cievnej stene kvôli deficitu apolipoproteínu E tvorili aterosklerotické pláty aj pri normálnej strave. Nadmerná expresia katalázy v týchto myších modeloch znížila plazmatické hladiny F2-izoprostánov (indikátory lipidovej peroxidácie) v aorte a inhibovala celkovú aterogénu (Yang et al., 2004). Ďalej bolo dokázané, že nadmerná aktivita katalázy výrazne znižuje proliferáciu svalových buniek artérií potenciálne vyvolanú H₂O₂ oxidovanými lipidmi. Okrem toho bol pozorovaný pokles apoptózy a oxidačného stresu v endotelových bunkách ciev (Lin et al., 2007). Zvýšenie hladiny katalázy alebo zlepšenie jej funkcie by teda mohlo byť jednou zo stratégií v prevencii KVO.

3.1.1.3. *Glutathionperoxidáza*

GPx v tele katalyzuje redukciu peroxidu vodíka a lipidových hydroperoxidov na vodu a príslušné alkoholy za prítomnosti glutatiónu (GSH) ako redukčného činidla. U ľudí existuje 5 izoenzýmov GPx s antioxidačnými vlastnosťami (1,2,3,4,6). Jedná sa o selenoproteíny, pretože vo svojom aktívnom mieste obsahujú selén (v podobe selenocysteínu), ktorý je nutný pre ich katalytickú aktivitu. Mechanizmus účinku GPx znázornený na obrázku 3 sa skladá z niekoľko-stupňovej reakcie (Obr. 3). Na začiatku je selenol (-Se-H), ako súčasť aktívneho miesta GPx, oxidovaný peroxidom (ROOH) za vzniku selénovej kyseliny (-Se-OH). Do reakcie následne vstupuje prvá molekula GSH, ktorá redukciami premieňa selénovú kyselinu (-Se-OH) na glutatiónovaný selenolový intermediát (-Se-SG), pričom sa uvoľňuje voda (H₂O). V ďalšom kroku je tento intermediát opäť zredukovaný druhou molekulou GSH, čo vedie k obnove pôvodného aktívneho miesta enzýmu (-Se-H) a tvorbe oxidovaného glutatiónu (GSSG). V tomto momente do reakcie vstupuje ďalší enzým, a to NADPH-závislá glutatiónereduktáza (GR), ktorá je zodpovedná za redukciu GSSG na aktívny GSH uvoľňujúc NADP⁺. Celý proces uzatvára glukóza-6-fosfát dehydrogenáza, ktorá premieňa NADP⁺ späť na NADPH (Pei et al., 2023).

Obrázok 3

Mechanizmus reakcie katalyzovanej GPx



Prevzaté z Mangiapane et al. (2014)

GPx1 je jedným z kľúčových enzýmov znižujúcich riziko kardiovaskulárnych udalostí. Znížená aktivita tohto enzýmu zvyšuje oxidáciu LDL v bunkách, expresiu adhézných a ďalších molekúl zapojených do vývoja aterosklerózy, a naopak znižuje biodostupnosť NO vedúc k endotelovej dysfunkcii. Z toho vyplýva, že zvýšená expresia GPx1 chráni cievy pred oxidačným stresom a aterogenezou a bolo dokázané, že tento účinok je ešte silnejší u diabetických pacientov (Lewis et al., 2007). Gpx1 hrá dôležitú úlohu aj v ochrane srdca, a to prostredníctvom neutralizácie H₂O₂. H₂O₂ stimulovaný angiotenzínom II je považovaný za významné činidlo vyvolávajúce hypertrofiu v kardiomyocytoch. Na myších modeloch bolo dokázané, že nedostatok Gpx1 podporuje hypertrofiu komôr, dilatáciu a následnú srdcovú dysfunkciu. Na základe spomínaných kardioprotektívnych vlastností by GPx1 mohla byť účinným terapeutickým cieľom (Ardanaz et al., 2010).

3.1.2. Neenzymatické antioxidanty

Táto skupina antioxidantov eliminuje voľné radikály mechanizmom prerušenia ich reťazových reakcií, čím bráni aj tvorbe ďalších vysoko reaktívnych látok. Zároveň tieto antioxidanty slúžia ako dôležité kofaktory enzymatických antioxidantov (Moussa et al., 2020).

3.1.2.1. Glutatión

GSH je tripeptidový tiol vznikajúci kombináciou troch aminokyselín, ktorými sú glutamát, cysteín a glycín. Je považovaný za hlavnú neproteínovú sulfhydrylovú zlúčeninu, ktorá okrem svojej úlohy v GPx (Adeoye et al., 2017), chelatuje a eliminuje ťažké kovy (Salehi et al., 2019), obnovuje funkcie exogénnych antioxidantov (vitamíny C a E) alebo priamo neutralizuje ROS. Napriek tomu, že je GSH syntetizovaný v tele, jeho hladiny môžeme podporiť a zvýšiť konzumáciou potravín obsahujúcich dostatočné množstvo síry ako sú cesnak, cibuľa, či brokolica (Adeoye et al., 2017).

U GSH boli pozorované účinky zlepšujúce funkciu endotelu a to najmä zvýšením biodostupnosti NO. Tú zvyšuje prostredníctvom svojej antioxidačnej aktivity, ktorou bráni inaktivácii NO voľnými radikálmi. Dôkazom toho je zníženie oxidačného stresu v lumen ciev a zároveň zvýšenie aktivity NO po podaní exogénneho GSH u pacientov s endotelovou dysfunkciou. Okrem toho, keďže NO je molekula s veľmi krátkym poločasom, jej reakciu

s GSH ako hlavným intracelulárnym zdrojom SH-skupiny vzniká stabilnejší biologicky aktívny S-nitrozoglutatión, ktorý je významným distribútorom a zdrojom NO v bunkách. Aplikácia GSH by preto mohla byť prospešná aj v klinickej praxi na pomoc pacientom s aterosklerózou (Prasad et al., 1999).

3.1.2.2. Koenzým Q10

Koenzým Q10 je organická zlúčenina, prirodzene sa vyskytujúca v bunkových membránach všetkých tkanív. Jej hladiny sú najvyššie v orgánoch s vysokou metabolickou aktivitou (Raizner, 2019) ako sú srdce, svaly, pečeň a obličky, ktorým zabezpečuje prísun energie vďaka svojej úlohe v dýchacom reťazci, kde ako prenášač elektrónov uľahčuje produkciu adenozíntrifosfátu (Testai et al., 2021). Koenzým Q10 existuje v troch redoxných formách, pričom za silné antioxidantné vlastnosti zodpovedá hlavne v tukoch rozpustná ubichinolová forma (Raizner, 2019), ktorá priamo neutralizuje voľné radikály, recykluje vitamínové antioxidanty C a E alebo spomínanou účasťou na prenose elektrónov bráni ich nekontrolovaným stratám vedúcim k tvorbe ďalších reaktívnych škodlivých molekúl (Gutierrez-Mariscal et al., 2020). Aj keď je koenzým Q10 produkovaný endogénne, jeho zásoby s vekom klesajú a preto je vhodné ich doplniť z vonkajších zdrojov, ktorými sú masné ryby, orechy a špenát (Raizner, 2019; Testai et al., 2021).

Zo spomínaných antioxidantných účinkov ubichinolu vyplývajú aj jeho kardioprotektívne vlastnosti účinného blokátora oxidácie lipoproteínov. Týmto spôsobom chráni cievy pred aterosklerotickým procesom, čo bolo preukázané aj na modeloch geneticky modifikovaných myší s predispozíciou k ateroskleróze, u ktorých toto ochorenie inhiboval (Choy et al., 2003).

3.1.2.3. Kyselina alfa-lipoová

Kyselina alfa-lipoová (ALA) je vďaka svojej rozpustnosti vo vode aj tukoch považovaná za univerzálny antioxidant schopný eliminovať ROS v celom tele (Kim et al., 2018; Salehi et al., 2019). Okrem priamej neutralizácie môže podporovať odstránenie ROS aj aktiváciou Nrf2, čo vedie k zvýšenej produkcii antioxidantných enzýmov (SOD, GPx) (Guarano et al., 2023). ALA je v tele produkovaná v pomerne malom množstve a musí byť preto získavaná aj z potravy a to hlavne z mäsa a zeleniny (Salehi et al., 2019).

Pozitívne účinky ALA na kardiovaskulárny systém boli skúmané na myšiach chronicky kŕmených glukózou. Výsledky ukázali, že zvýšené hladiny ALA zabránili nárastu krvného tlaku, poklesu aktivity GPx v plazme a znížili produkciu superoxidového radikálu. Z toho vyplýva, že ALA výrazne inhibuje oxidačný stres v cievach, čomu sa pripisujú aj jej antihypertenzívne a antiaterogénne vlastnosti (Midaoui & de Champlain, 2002; Ying et al., 2010).

3.1.2.4. Melatonín

Melatonín, chemicky N-acetyl-5-metoxitryptamín, je hormón produkovaný v šišinke mozgu odkiaľ je uvoľňovaný ako reakcia na zaznamenanie tmy sietnicou oka. To znamená, že jeho hladina v tele stúpa v noci a preto sa označuje aj ako hormón tmy (Minich et al., 2022). Jeho špecifickou vlastnosťou, ktorá ho odlišuje od ostatných antioxidantov je, že po interakcii melatonínu s voľným radikálom vznikajú sekundárne, terciárne aj kvartérne metabolity, ktoré majú rovnakú alebo ešte lepšiu antioxidačnú schopnosť ako melatonín. Týmto spôsobom reťazovej reakcie dokáže jedna molekula melatonínu neutralizovať až 10 ROS alebo RNS, čo sa označuje ako melatonínová antioxidantová kaskáda (Minich et al., 2022; Reiter et al., 2018).

Bolo preukázané, že melatonín (najmä v noci) znižuje krvný tlak, znižuje agregáciu trombocytov, a svojimi antioxidačnými účinkami naopak zvyšuje biodostupnosť NO, čím chráni endotel pred aterogénnym poškodením. Jeho znížené hladiny boli namerané u pacientov s hypertenziou, ischemickou chorobou srdca, koronárnou arteriálnou chorobou či u pacientov po infarkte myokardu (Pandi-Perumal et al., 2017; Sezgin et al., 2023).

3.2. Exogénne antioxidanty

Exogénne antioxidanty sú látky, ktoré získavame z vonkajších zdrojov, to znamená z potravy alebo potravinových doplnkov (Higgins et al., 2020). Patria sem štyri základné skupiny látok, a to vitamíny, karotenoidy, minerály a polyfenolové zlúčeniny (flavonoidy).

3.2.1. Vitamín C

Vitamín C alebo kyselina askorbová, je organická vo vode rozpustná zlúčenina, ktorá zastáva dôležité fyziologické a metabolické funkcie v organizme ale ľudského telo si ju z dôvodu absencie enzýmu L-gulono-1,4-lakton oxidázy nedokáže samo syntetizovať. V dôsledku toho musí byť vitamín C do tela dodávaný prostredníctvom stravy s jeho vysokým obsahom, ktorou sú najmä citrusové plody (Caritá et al., 2020).

Hlavnou antioxidantnou úlohou vitamínu C v prevencii KVO je regenerácia vitamínu E zo škodlivého radikálu späť na biologicky aktívnu formu, ktorá účinne bojuje s ROS. Bolo preukázané, že kombinovaným pôsobením týchto dvoch vitamínov, dochádza k výraznému spomaleniu rozvoja aterosklerózy u osôb s hypercholesterolémiou (Salonen et al., 2003). Navyše Rössig a kolegovia (2001) naznačili, že Vitamín C zlepšuje funkciu endotelu u pacientov so srdcovým zlyhaním, a to inhibíciou apoptózy endotelových buniek v dôsledku zvyšovania dostupnosti NO (Rössig et al., 2001).

3.2.2. Vitamín E

Vitamín E je spoločný názov pre osem rôznych foriem tohto vitamínu, vrátane štyroch tokoferolov (α -, β -, γ -, a δ) a štyroch tokotrienolov (α -, β -, γ -, a δ). Napriek tomu že všetky formy majú antioxidantné účinky, α -tokoferol je biologicky najdostupnejší (Lee & Han, 2018). Je to vitamín rozpustný v tukoch, takže slúži ako účinný antioxidant v lipoproteínoch (LDL) a bunčných membránach. Cieľom jeho pôsobenia sú lipidové peroxyl radikály (LOO^\cdot), ktorých neutralizáciou preruší reťazovú reakciu peroxidácie lipidov (Nimse & Pal, 2015). Primárnymi zdrojmi vitamínu E v potrave sú orechy a rastlinné oleje (Lee & Han, 2018).

Alfa-tokoferol prispieva ku kardiovaskulárnemu zdraviu najmä výrazným obmedzením peroxidácie LDL (Honarbakhsh & Schachter, 2008). Zároveň zvyšuje dostupnosť NO a naopak inhibuje zápal, agregáciu trombocytov, adhéziu buniek a expresiu proteinkinázy C, následkom čoho je potlačená aj proliferácia hladkých svalových buniek. Túto ochrannú funkciu vykazuje len vo svojej redukovanej forme a z toho dôvodu pôsobí v organizme účinnejšie za prítomnosti spomínaného vitamínu C (Salonen et al., 2003).

3.2.3. Karotenoidy

Karotenoidy sú organické zlúčeniny, ktoré sa na základe prítomnosti funkčných skupín v štruktúre rozdeľujú na xantofyly (obsahujú aj funkčné skupiny kyslíka) a karotény (len atómy uhlíka a vodíka). Niektoré z nich sú tiež prekursorami vitamínu A (β -karotén, α -karotén a β -kryptoxantín), čo znamená, že môžu byť v tele premenené na jeho aktívnu formu (Milani et al., 2017). Karotenoidy sú ako prírodné pigmenty obsiahnuté v rôznom farebnom ovocí a zelenine, ktoré sú zároveň ich hlavnými zdrojmi pre organizmus (Tan & Norhaizan, 2019). Ich antioxidantné účinky spočívajú v premene ROS na menej reaktívne molekuly prenosom elektrónov (CAR^- / CAR^+), vodíka (ROOH) alebo adíciou (ROO-CAR) (Milani et al., 2017).

Jedným z karotenoidov slúžiacich ako prevencia proti KVO je luteín, ktorý znižuje hladiny lipoproteínov s veľmi nízkou alebo strednou hustotou a svojimi antioxidantnými vlastnosťami redukuje oxidačný stres aj zápalovú reakciu v cievnej stene (Dwyer et al., 2001). Ďalší, ktorý prispieva k antiaterogénnej schopnosti karotenoidov, je β -karotén, ktorý bol preukázaný ako významný inhibítor oxidácie LDL in vivo (Dugas et al., 1999).

3.2.4. Selén

Selén je minerálny stopový prvok, ktorý sa prirodzene vyskytuje v niektorých potravinách ako sú morské plody, brokolica, vajcia či červené mäso. Po prijatí do organizmu sa vo forme selenocysteínu účastní antioxidantnej ochrany ako dôležitý kofaktor selenoproteínových enzýmov, ktorými sú GPx či thioredoxinreduktáza (Bjørklund et al., 2022). Selén podporuje správnu funkciu endotelu inhibíciou oxidačného stresu, zápalu či apoptózy endotelových buniek a prispieva tak k zdravému kardiovaskulárnemu systému. Tieto vlastnosti prejavuje v podobe selenoproteínov vyskytujúcich sa v cievnej stene (Liu et al., 2017).

3.2.5. Zinok

Zinok je esenciálny stopový prvok, ktorý je pre protizápalovú a antioxidantnú aktivitu organizmu nevyhnutnou súčasťou. Keďže si ho organizmus nedokáže sám produkovať musí byť získavaný z potravy, najmä z ustríc a ďalších morských plodov ale aj z červeného mäsa či celozrnných výrobkov (Maywald & Rink, 2022). Proti oxidačnému stresu bojuje zvýšenou aktivitou Nrf2, čím zvyšuje produkciu SOD (kde je zároveň kofaktorom) aj ďalších

antioxidačných enzýmov, alebo naopak zníženou aktivitou enzýmu NOX (katalyzujúceho tvorbu superoxidového radikálu v bunkách). Okrem toho posilňuje expresiu metalothioneínov, ktoré neutralizujú hydroxylový radikál (Jarosz et al., 2017; Prasad, 2014).

Podľa Jennera a kolegov (2007) doplnenie zinku významne znižuje peroxidáciu lipidov v plazme aj v stene artérií, s čím súvisí aj pokles hladín plazmatických biomarkerov oxidačného poškodenia. Zároveň v cievach znižuje akumuláciu cholesterolu a s ním spojenú tvorbu aterómu. Tieto vazoprotektívne účinky zinku sa pripisujú najmä jeho schopnosti pôsobiť ako nepriamy antioxidant, tým, že kompetitívne vytláča prooxidantné kovy ako je železo z väzobných miest proteínov alebo lipidov, čím redukuje dostupnosť železa v aterosklerotických léziách a znižuje železom katalyzované reakcie tvorby ROS. Doplnenie stravy zinkom by preto mohlo byť u ľudí s rizikom aterosklerózy dôležitou prevenciou (Jenner et al., 2007).

3.2.6. Flavonoidy

Flavonoidy sú prírodné rastlinami syntetizované antioxidanty, ktoré ľudské telo získava z ovocia, zeleniny, rastlinných semien, vína alebo čaju. Na základe odlišnej polyfenolovej štruktúry sa delia do niekoľkých tried, zahŕňajúc flavóny, flavonoly, flavanóny, izoflavóny, antokyány a ďalšie. Flavonoidy chránia bunky pred oxidačným poškodením štyrmi základnými mechanizmami, ktorými sú priama redukcia škodlivých radikálov, inhibícia prooxidantov (XO, NOX), chelatácia kovov (inhibícia Fentonovej reakcie) alebo aktivácia iných antioxidantov (Dias et al., 2021).

Mnohé štúdie naznačujú, že strava bohatá na flavonoidy u konzumentov výrazne znižuje riziko KVO. Najvýraznejší účinok má kvercetín nachádzajúci sa najmä v cibuli, jablkách, čaji alebo červenom víne. Vďaka svojej aktivite redukuje oxidáciu aj kumuláciu LDL, zvyšuje reverzný transport cholesterolu, zlepšuje dostupnosť NO, zmiernuje zápal a znižuje krvný tlak. Dôležitým flavonoidom získavaným z kakaových bôbov je epikatechín, ktorý podobne ako kvercetín zlepšuje endotelovú funkciu a bráni rozvoju aterosklerózy (Loke et al., 2010; Reed, 2002).

4. Fyzická aktivita ako ďalší mechanizmus prevencie kardiovaskulárnych ochorení

Pravidelná fyzická aktivita je kľúčová pre zdravie srdca a ciev a je spojená so zníženým rizikom kardiovaskulárnej úmrtnosti (Wannamethee & Shaper, 2001). Aj napriek tomu, že intenzívna fyzická záťaž vyvoláva v tele oxidačný stres, pravidelné cvičenie významne zvyšuje celkovú plazmatickú antioxidačnú kapacitu čoho dôkazom boli zvýšené namerané hladiny endogénnych antioxidantov (ECSOD) u skupiny športovcov (Brites et al., 1999). Okrem toho pravidelným cvičením dochádza u tkanív k adaptácii na voľné radikály, vďaka čomu ich môžu rýchlo a účinne detoxikovať (Brooks et al., 2008). Týmto mechanizmom môže pravidelný športový tréning znižovať oxidačný stres a prispievať k ochrane pred KVO.

5. Antioxidanty ako potravinové doplnky

Súčasná vedecká štúdia zdôrazňujú, že zvýšená konzumácia rastlinných potravín (ovocia, zeleniny, čajov, celozrnných obilnín, strukovín a orechov) znižuje riziko KVO a to hlavne vďaka antioxidantom v nich obsiahnutých (Lourenço et al., 2019). Naopak pri podávaní antioxidantov ako potravinových doplnkov nepreukázali pri prevencii alebo terapii KVO jednoznačný prínos. To znamená, že mikronutrientová suplementácia presahujúca úroveň príjmu antioxidantov zo správne vyváženej stravy už ďalej nezvyšuje kardioprotektívny účinok (Kris-Etherton et al., 2004). Z toho vyplýva aj doporučenie Európskeho úradu pre bezpečnosť potravín, ktorý udáva, že potravinové doplnky nesmú byť označené informáciami o ich potenciálnej preventívnej alebo liečebnej funkcii (European Parliament & Council of the European Union, 2002).

6. Antioxidanty v liečbe kardiovaskulárnych ochorení

Farmakologická liečba KVO zahŕňa široké spektrum liekov, vrátane tých, ktoré ako mechanizmus účinku využívajú svoju antioxidačnú aktivitu.

6.1. Nebivolol

Nebivolol je liek patriaci do skupiny β 1-adrenoreceptorových blokátorov, ktorý sa vďaka svojim priamym vazodilatačným vlastnostiam používa na liečbu hypertenzie a chronického srdcového zlyhania. Mechanizmus jeho vazodilatačného účinku spočíva vo zvýšenej produkcii a sekrécii NO prostredníctvom stimulácie eNOS a v priamej redukcii ROS poškodzujúcich endotel, čo vedie k zvýšeniu cievnej relaxácie (de Groot et al., 2004; Mason et al., 2006).

6.2. Carvedilol

Carvedilol ako ďalší liek z kategórie β -blokátorov svojimi antioxidantnými vlastnosťami zabraňuje toxickému pôsobeniu ROS, inhibuje tvorbu oxidovaných aterogénnych LDL, znižuje akumuláciu lipidov a penových buniek v aorte a potláča zápalové procesy. Tieto účinky carvediolu udržujú správnu integritu a funkciu endotelu, vďaka čomu sa používa pri liečbe hypertenzie alebo koronárnej arteriálnej choroby (Ruffolo & Feuerstein, 1997).

6.3. Probucol

Probucol je antioxidantný liek, ktorý sa predpisuje k liečbe aterosklerózy v počiatočnom štádiu. Pôsobí ako výrazný inhibítor rozvoja tohto ochorenia a to prostredníctvom ochrany LDL pred oxidáciou a znížením adhézie a následnej infiltrácie monocytov do subendotelu ciev (Niimi et al., 2013).

ZÁVER

Získané poznatky odprezentované v tejto práci zdôrazňujú, že oxidačný stres vytvorený nerovnováhou medzi ROS a antioxidantmi je kľúčovým faktorom v patogenéze KVO. Nadmernou produkciou ROS dochádza k oxidačnému poškodeniu lipidov, proteínov a DNA. Tento proces podporuje endotelovú dysfunkciu, ktorá predstavuje iniciačné štádium rozvoja aterosklerózy a hypertenzie.

Ateroskleróza, charakterizovaná tvorbou aterosklerotických plátov v stenách artérií začína zvýšenou permeabilitou dysfunkčného endotelu, ktorý umožňuje kumuláciu oxidačne modifikovaných LDL v subendotele cievy. Makrofágy prostredníctvom povrchových receptorov rozpoznávajú oxidáciu vzniknuté štruktúry na povrchu týchto molekúl a fagocytujú ich za súčasnej premeny na penové bunky. Tieto bunky spolu s ďalšími zápalovými bunkami tvoria základ aterosklerotického plátu. Oxidačný stres prispieva k destabilizácii tohto plátu, čo môže viesť k jeho ruptúre a k následným tromboembolickým stavom.

Hypertenzia je tiež jedným z klinických dôsledkov zvýšeného oxidačného stresu. ROS spôsobujú zvýšenie krvného tlaku dysfunkciou endotelu a znížením biodostupnosti NO čím zabraňujú vaskulárnej relaxácii. Ich prohypertenzívne účinky boli popísané aj v obličkách kde zvyšujú reabsorpciu sodíka a vody, a v dôsledku zvýšeného objemu krvi rastie aj krvný tlak.

V tejto práci bol popísaný mechanizmus účinku jednotlivých antioxidantov ako potenciálny terapeutický cieľ v prevencii a liečbe kardiovaskulárnych ochorení. Antioxidanty pôsobia priamou neutralizáciou ROS, aktiváciou antioxidantných alebo inhibíciou prooxidantných enzýmov, recykláciou iných antioxidantov a mnohými ďalšími účinkami, ktorými chránia LDL pred oxidáciou, endotel pred dysfunkciou a cievy pred proaterogénnym procesom.

Antioxidanty, ktoré sú súčasťou prirodzenej obrany organizmu sú dopĺňané antioxidantmi z exogénnych zdrojov (vitamíny, flavonoidy,...), nachádzajúcimi sa najmä v ovocí a zelenine. Rôzne štúdie priniesli výsledky naznačujúce, že dôraz na vyváženú stravu s vysokým príjmom antioxidantov môže predstavovať efektívnu prevenciu KVO. Naopak suplementácia potravinovými doplnkami nepreukázala v tomto smere významný prínos.

Antioxidačné vlastnosti látok sú využívané aj vo farmakologickej liečbe k potlačeniu klinických príznakov aterosklerózy alebo hypertenzie. Budúce výskumy zamerané na

optimalizáciu dávkovania, skúmanie synergických účinkov medzi antioxidantmi a mechanizmov ich pôsobenia in vivo, by preto mohli viesť k vývoju ďalších liečebných stratégií zameraných na elimináciu oxidačného stresu a zlepšení kardiovaskulárneho zdravia.

POUŽITÉ SKRATKY

ALA = kyselina alfa-lipoová

ECM = extracelulárna matrix

ECSOD = extracelulárna SOD

eNOS = endotelová NO syntáza

GPx = glutationperoxidáza

GSH = glutatión

GSSG = oxidovaný glutatión

HDL = vysoko hustotný lipoproteín

ICAM-1 = intercelulárna adhézna molekula 1

KVO = kardiovaskulárne ochorenia

LDL = lipoproteíny s nízkou hustotou

LOX1 = lektínu podobný ox-LDL receptor 1

NF- κ B = nukleárny transkripčný faktor kappa B

NOX = NADPH oxidáza

Nrf2 = nukleárny transkripčný faktor 2 podobný erytroidnému faktoru 2

Ox-LDL = oxidované LDL

RNS = reaktívne formy dusíka

ROS = reaktívne formy kyslíka

SOD = superoxiddismutáza

TNF- α = tumor nekrotizujúci faktor- α

VCAM-1 = vaskulárna bunková adhézna molekula 1

XO = xantínoxidáza

ZOZNAM OBRÁZKOV

Obrázok 1 : Katalytická reakcia SOD (dismutácia), (upravené podľa Younus (2018))	25
Obrázok 2 : Mechanizmus reakcie katalázy, (upravené podľa Glorieux & Calderon (2017))	26
Obrázok 3 : Mechanizmus reakcie katalyzovanej GPx, (prevzaté z Mangiapane et al. (2014))	27

ZDROJE

1. Abbasi, A., Corpeleijn, E., Postmus, D., Gansevoort, R. T., de Jong, P. E., Gans, R. O. B., Struck, J., Schulte, J., Hillege, H. L., van der Harst, P., Peelen, L. M., Beulens, J. W. J., Stolk, R. P., Navis, G., & Bakker, S. J. L. (2012). Peroxiredoxin 4, A Novel Circulating Biomarker for Oxidative Stress and the Risk of Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality. *Journal of the American Heart Association*, *1*(5). <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.002956>
2. Adeoye, O., Olawumi, J., Opeyemi, A., & Christiania, O. (2017). Review on the role of glutathione on oxidative stress and infertility. *JBRA Assisted Reproduction*. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20180003>
3. Ardanaz, N., Yang, X.-P., Cifuentes, M. E., Haurani, M. J., Jackson, K. W., Liao, T.-D., Carretero, O. A., & Pagano, P. J. (2010). Lack of Glutathione Peroxidase 1 Accelerates Cardiac-Specific Hypertrophy and Dysfunction in Angiotensin II Hypertension. *Hypertension*, *55*(1), 116–123. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.135715>
4. Ashfaq, S., Abramson, J. L., Jones, D. P., Rhodes, S. D., Weintraub, W. S., Hooper, W. C., Vaccarino, V., Alexander, R. W., Harrison, D. G., & Quyyumi, A. A. (2008). Endothelial Function and Aminothioli Biomarkers of Oxidative Stress in Healthy Adults. *Hypertension*, *52*(1), 80–85. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.097386>
5. Batty, M., Bennett, M. R., & Yu, E. (2022). The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Cells*, *11*(23), 3843. <https://doi.org/10.3390/cells11233843>
6. Bevers, L. M., Braam, B., Post, J. A., van Zonneveld, A. J., Rabelink, T. J., Koomans, H. A., Verhaar, M. C., & Joles, J. A. (2006). Tetrahydrobiopterin, but Not L-Arginine , Decreases NO Synthase Uncoupling in Cells Expressing High Levels of Endothelial NO Synthase. *Hypertension*, *47*(1), 87–94. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000196735.85398.0e>
7. Bjørklund, G., Shanaida, M., Lysiuk, R., Antonyak, H., Klishch, I., Shanaida, V., & Peana, M. (2022). Selenium: An Antioxidant with a Critical Role in Anti-Aging. *Molecules*, *27*(19), 6613. <https://doi.org/10.3390/molecules27196613>

8. Bouma, B. J., & Mulder, B. J. M. (2017). Changing Landscape of Congenital Heart Disease. *Circulation Research*, *120*(6), 908–922. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309302>
9. Brites, F. D., Evelson, P. A., Christiansen, M. G., Nicol, M. F., Basílico, M. J., Wikinski, R. W., & Llesuy, S. F. (1999). Soccer players under regular training show oxidative stress but an improved plasma antioxidant status. *Clinical Science*, *96*(4), 381–385. <https://doi.org/10.1042/cs0960381>
10. Brooks, S. V., Vasilaki, A., Larkin, L. M., McArdle, A., & Jackson, M. J. (2008). Repeated bouts of aerobic exercise lead to reductions in skeletal muscle free radical generation and nuclear factor κ B activation. *The Journal of Physiology*, *586*(16), 3979–3990. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.155382>
11. Caritá, A. C., Fonseca-Santos, B., Shultz, J. D., Michniak-Kohn, B., Chorilli, M., & Leonardi, G. R. (2020). Vitamin C: One compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, *24*, 102117. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102117>
12. Cervantes Gracia, K., Llanas-Cornejo, D., & Husi, H. (2017). CVD and Oxidative Stress. *Journal of Clinical Medicine*, *6*(2), 22. <https://doi.org/10.3390/jcm6020022>
13. Chaudière, J., & Ferrari-Iliou, R. (1999). Intracellular Antioxidants: from Chemical to Biochemical Mechanisms. *Food and Chemical Toxicology*, *37*(9–10), 949–962. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(99\)00090-3](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(99)00090-3)
14. Chen, W., Tumanov, S., Stanley, C. P., Kong, S. M. Y., Nadel, J., Vigder, N., Newington, D. L., Wang, X. S., Dunn, L. L., & Stocker, R. (2023). Destabilization of Atherosclerotic Plaque by Bilirubin Deficiency. *Circulation Research*, *132*(7), 812–827. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.322418>
15. Choy, K. J., Deng, Y.-M., Hou, J. Y., Wu, B., Lau, A., Witting, P. K., & Stocker, R. (2003). Coenzyme Q10 supplementation inhibits aortic lipid oxidation but fails to attenuate intimal thickening in balloon-injured New Zealand white rabbits. *Free Radical Biology and Medicine*, *35*(3), 300–309. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(03\)00304-6](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(03)00304-6)
16. de Groot, A. A., Mathy, M.-J., van Zwieten, P. A. M. P., & Peters, S. L. M. PhD. (2004). Antioxidant Activity of Nebivolol in the Rat Aorta. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, *43*(1), 148–153.
17. de Lamirande, E. (1997). Reactive oxygen species and sperm physiology. *Reviews of Reproduction*, *2*(1), 48–54. <https://doi.org/10.1530/ror.0.0020048>

18. Deaton, C., Froelicher, E. Sivaraja., Wu, L. Ha., Ho, C., Shishani, K., & Jaarsma, T. (2011). The Global Burden of Cardiovascular Disease. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 10(2_suppl), S5–S13. [https://doi.org/10.1016/S1474-5151\(11\)00111-3](https://doi.org/10.1016/S1474-5151(11)00111-3)
19. Dias, M. C., Pinto, D. C. G. A., & Silva, A. M. S. (2021). Plant Flavonoids: Chemical Characteristics and Biological Activity. *Molecules*, 26(17), 5377. <https://doi.org/10.3390/molecules26175377>
20. Dugas, T. R., Morel, D. W., & Harrison, E. H. (1999). Dietary supplementation with β -carotene, but not with lycopene, inhibits endothelial cell-mediated oxidation of low-density lipoprotein. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(9–10), 1238–1244. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00321-9](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00321-9)
21. Dwyer, J. H., Navab, M., Dwyer, K. M., Hassan, K., Sun, P., Shircore, A., Hama-Levy, S., Hough, G., Wang, X., Drake, T., Merz, C. N. B., & Fogelman, A. M. (2001). Oxygenated Carotenoid Lutein and Progression of Early Atherosclerosis. *Circulation*, 103(24), 2922–2927. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.24.2922>
22. Elliott, P., Andersson, B., Arbustini, E., Bilinska, Z., Cecchi, F., Charron, P., Dubourg, O., Kuhl, U., Maisch, B., McKenna, W. J., Monserrat, L., Pankuweit, S., Rapezzi, C., Seferovic, P., Tavazzi, L., & Keren, A. (2007). Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal*, 29(2), 270–276. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342>
23. Eske, J. (2019). *Medical news today* [online]. How does oxidative stress affect the body? [cit. 02.12.2023]. Dostupné z: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/324863#summary>
24. European Parliament, & Council of the European Union. (2002). [online]. *Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements*. [cit. 02.03.2024]. Dostupné z: <http://data.europa.eu/eli/dir/2002/46/oj>
25. Franco, C., Sciatti, E., Favero, G., Bonomini, F., Vizzardi, E., & Rezzani, R. (2022). Essential Hypertension and Oxidative Stress: Novel Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), 14489. <https://doi.org/10.3390/ijms232214489>
26. Fu, D. (2015). Cardiac Arrhythmias: Diagnosis, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 73(2), 291–296. <https://doi.org/10.1007/s12013-015-0626-4>

27. Fukai, T. (2002). Extracellular superoxide dismutase and cardiovascular disease. *Cardiovascular Research*, 55(2), 239–249. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(02\)00328-0](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(02)00328-0)
28. Glorieux, C., & Calderon, P. B. (2017). Catalase, a remarkable enzyme: targeting the oldest antioxidant enzyme to find a new cancer treatment approach. *Biological Chemistry*, 398(10), 1095–1108. <https://doi.org/10.1515/hsz-2017-0131>
29. González, J. (2014). Essential hypertension and oxidative stress: New insights. *World Journal of Cardiology*, 6(6), 353. <https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i6.353>
30. Gradinaru, D., Borsari, C., Ionescu, C., & Prada, G. I. (2015). Oxidized LDL and NO synthesis—Biomarkers of endothelial dysfunction and ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*, 151, 101–113. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.03.003>
31. Guarano, A., Capozzi, A., Cristodoro, M., Di Simone, N., & Lello, S. (2023). Alpha Lipoic Acid Efficacy in PCOS Treatment: What Is the Truth? *Nutrients*, 15(14), 3209. <https://doi.org/10.3390/nu15143209>
32. Gutierrez-Mariscal, F. M., Arenas-de Larriva, A. P., Limia-Perez, L., Romero-Cabrera, J. L., Yubero-Serrano, E. M., & López-Miranda, J. (2020). Coenzyme Q10 Supplementation for the Reduction of Oxidative Stress: Clinical Implications in the Treatment of Chronic Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 7870. <https://doi.org/10.3390/ijms21217870>
33. Hajam, Y. A., Rani, R., Ganie, S. Y., Sheikh, T. A., Javaid, D., Qadri, S. S., Pramodh, S., Alsulimani, A., Alkhanani, M. F., Harakeh, S., Hussain, A., Haque, S., & Reshi, M. S. (2022). Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives. *Cells*, 11(3), 552. <https://doi.org/10.3390/cells11030552>
34. Havelková, A. *Oxidační stres, lidské choroby a biomarkery*, 24-25. Bulletin biotechnologické společnosti zakládajícího člena Českého svazu vědeckotechnických společností (ČSVTS) a člena „European Federation of Biotechnology“ (EFB). 166 28 Praha 6, Technická 3, 2006. 28 s. ISSN 1210-1737. Dostupné z: http://bts.vscht.cz/sites/default/files/Bioprospect_3a4.pdf
35. Higgins, M., Izadi, A., & Kaviani, M. (2020). Antioxidants and Exercise Performance: With a Focus on Vitamin E and C Supplementation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(22), 8452. <https://doi.org/10.3390/ijerph17228452>
36. Honarbakhsh, S., & Schachter, M. (2008). Vitamins and cardiovascular disease. *British Journal of Nutrition*, 101(8), 1113–1131. <https://doi.org/10.1017/S000711450809123X>

37. Hybertson, B. M., Gao, B., Bose, S. K., & McCord, J. M. (2011). Oxidative stress in health and disease: The therapeutic potential of Nrf2 activation. *Molecular Aspects of Medicine*, 32(4–6), 234–246. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.10.006>
38. Jarosz, M., Olbert, M., Wyszogrodzka, G., Młyniec, K., & Librowski, T. (2017). Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-κB signaling. *Inflammopharmacology*, 25(1), 11–24. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0309-4>
39. Jebari-Benslaiman, S., Galicia-García, U., Larrea-Sebal, A., Olaetxea, J. R., Alloza, I., Vandebroek, K., Benito-Vicente, A., & Martín, C. (2022). Pathophysiology of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6), 3346. <https://doi.org/10.3390/ijms23063346>
40. Jenner, A., Ren, M., Rajendran, R., Ning, P., Huat, B., Watt, F., & Halliwell, B. (2007). Zinc supplementation inhibits lipid peroxidation and the development of atherosclerosis in rabbits fed a high cholesterol diet. *Free Radical Biology and Medicine*, 42(4), 559–566. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.11.024>
41. Kataoka, H., Kume, N., Miyamoto, S., Minami, M., Morimoto, M., Hayashida, K., Hashimoto, N., & Kita, T. (2001). Oxidized LDL Modulates Bax/Bcl-2 Through the Lectinlike Ox-LDL Receptor-1 in Vascular Smooth Muscle Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 21(6), 955–960. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.21.6.955>
42. Khatana, C., Saini, N. K., Chakrabarti, S., Saini, V., Sharma, A., Saini, R. V., & Saini, A. K. (2020). Mechanistic Insights into the Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2020/5245308>
43. Kim, K.-H., Lee, B., Kim, Y.-R., Kim, M.-A., Ryu, N., Jung, D. J., Kim, U.-K., Baek, J.-I., & Lee, K.-Y. (2018). Evaluating protective and therapeutic effects of alpha-lipoic acid on cisplatin-induced ototoxicity. *Cell Death & Disease*, 9(8), 827. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0888-z>
44. Kim, Y. M., Guzik, T. J., Zhang, Y. H., Zhang, M. H., Kattach, H., Ratnatunga, C., Pillai, R., Channon, K. M., & Casadei, B. (2005). A Myocardial Nox2 Containing NAD(P)H Oxidase Contributes to Oxidative Stress in Human Atrial Fibrillation. *Circulation Research*, 97(7), 629–636. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000183735.09871.61>
45. Kobayashi, S., Inoue, N., Ohashi, Y., Terashima, M., Matsui, K., Mori, T., Fujita, H., Awano, K., Kobayashi, K., Azumi, H., Ejiri, J., Hirata, K., Kawashima, S., Hayashi, Y., Yokozaki, H., Itoh, H., & Yokoyama, M. (2003). Interaction of Oxidative Stress and

- Inflammatory Response in Coronary Plaque Instability. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23(8), 1398–1404.
<https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000081637.36475.BC>
46. Korsager Larsen, M., & Matchkov, V. V. (2016). Hypertension and physical exercise: The role of oxidative stress. *Medicina*, 52(1), 19–27.
<https://doi.org/10.1016/j.medic.2016.01.005>
47. Kowara, M., & Cudnoch-Jedrzejewska, A. (2021). Pathophysiology of Atherosclerotic Plaque Development-Contemporary Experience and New Directions in Research. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3513.
<https://doi.org/10.3390/ijms22073513>
48. Kris-Etherton, P. M., Lichtenstein, A. H., Howard, B. V., Steinberg, D., & Witztum, J. L. (2004). Antioxidant Vitamin Supplements and Cardiovascular Disease. *Circulation*, 110(5), 637–641. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000137822.39831.F1>
49. Kusters, P. J. H., Seijkens, T. T. P., Beckers, L., Lievens, D., Winkels, H., de Waard, V., Duijvestijn, A., Lindquist Liljeqvist, M., Roy, J., Daugherty, A., Newby, A., Gerdes, N., & Lutgens, E. (2018). CD40L Deficiency Protects Against Aneurysm Formation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 38(5), 1076–1085.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310640>
50. Landmesser, U., Merten, R., Spiekermann, S., Büttner, K., Drexler, H., & Hornig, B. (2000). Vascular Extracellular Superoxide Dismutase Activity in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*, 101(19), 2264–2270.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.19.2264>
51. Lavi, S., Yang, E. H., Prasad, A., Mathew, V., Barsness, G. W., Rihal, C. S., Lerman, L. O., & Lerman, A. (2008). The Interaction Between Coronary Endothelial Dysfunction, Local Oxidative Stress, and Endogenous Nitric Oxide in Humans. *Hypertension*, 51(1), 127–133. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.099986>
52. Lawrence, J. G., Carapetis, J. R., Griffiths, K., Edwards, K., & Condon, J. R. (2013). Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. *Circulation*, 128(5), 492–501.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001477>
53. Lee, G., & Han, S. (2018). The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients*, 10(11), 1614.
<https://doi.org/10.3390/nu10111614>
54. Lee, S.-W., Antiga, L., Spence, J. D., & Steinman, D. A. (2008). Geometry of the Carotid Bifurcation Predicts Its Exposure to Disturbed Flow. *Stroke*, 39(8), 2341–2347.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.510644>

55. Lewis, P., Stefanovic, N., Pete, J., Calkin, A. C., Giunti, S., Thallas-Bonke, V., Jandeleit-Dahm, K. A., Allen, T. J., Kola, I., Cooper, M. E., & de Haan, J. B. (2007). Lack of the Antioxidant Enzyme Glutathione Peroxidase-1 Accelerates Atherosclerosis in Diabetic Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Circulation*, *115*(16), 2178–2187. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.664250>
56. Li, L., & Frei, B. (2006). Iron Chelation Inhibits NF- κ B-Mediated Adhesion Molecule Expression by Inhibiting p22^{phox} Protein Expression and NADPH Oxidase Activity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *26*(12), 2638–2643. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000245820.34238.da>
57. Lin, S.-J., Shyue, S.-K., Shih, M.-C., Chu, T.-H., Chen, Y.-H., Ku, H.-H., Chen, J.-W., Tam, K.-B., & Chen, Y.-L. (2007). Superoxide dismutase and catalase inhibit oxidized low-density lipoprotein-induced human aortic smooth muscle cell proliferation: Role of cell-cycle regulation, mitogen-activated protein kinases, and transcription factors. *Atherosclerosis*, *190*(1), 124–134. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.02.044>
58. Liu, H., Xu, H., & Huang, K. (2017). Selenium in the prevention of atherosclerosis and its underlying mechanisms. *Metallomics*, *9*(1), 21–37. <https://doi.org/10.1039/C6MT00195E>
59. Loke, W. M., Proudfoot, J. M., Hodgson, J. M., McKinley, A. J., Hime, N., Magat, M., Stocker, R., & Croft, K. D. (2010). Specific Dietary Polyphenols Attenuate Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Knockout Mice by Alleviating Inflammation and Endothelial Dysfunction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *30*(4), 749–757. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.199687>
60. López-Franco, O., Hernández-Vargas, P., Ortiz-Muñoz, G., Sanjuán, G., Suzuki, Y., Ortega, L., Blanco, J., Egido, J., & Gómez-Guerrero, C. (2006). Parthenolide Modulates the NF- κ B-Mediated Inflammatory Responses in Experimental Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *26*(8), 1864–1870. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000229659.94020.53>
61. Lourenço, S. C., Moldão-Martins, M., & Alves, V. D. (2019). Antioxidants of Natural Plant Origins: From Sources to Food Industry Applications. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *24*(22). <https://doi.org/10.3390/molecules24224132>
62. Lu, W., Park, S., Meng, Z., Wang, F., & Zhou, C. (2019). Deficiency of Adipocyte IKK β Affects Atherosclerotic Plaque Vulnerability in Obese LDLR Deficient Mice. *Journal of the American Heart Association*, *8*(12). <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012009>

63. Mangiapane, E., Pessione, A., & Pessione, E. (2014). Selenium and Selenoproteins: An Overview on Different Biological Systems. *Current Protein & Peptide Science*, 15(6), 598–607. <https://doi.org/10.2174/1389203715666140608151134>
64. Marchio, P., Guerra-Ojeda, S., Vila, J. M., Aldasoro, M., Victor, V. M., & Mauricio, M. D. (2019). Targeting Early Atherosclerosis: A Focus on Oxidative Stress and Inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1–32. <https://doi.org/10.1155/2019/8563845>
65. Mason, R. P., Kalinowski, L., Jacob, R. F., Jacoby, A. M., & Malinski, T. (2005). Nebivolol Reduces Nitroxidative Stress and Restores Nitric Oxide Bioavailability in Endothelium of Black Americans. *Circulation*, 112(24), 3795–3801. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556233>
66. Mason, R. P., Kubant, R., Jacob, R. F., Walter, M. F., Boychuk, B., & Malinski, T. (2006). Effect of Nebivolol on Endothelial Nitric Oxide and Peroxynitrite Release in Hypertensive Animals: Role of Antioxidant Activity. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 48(1), 862–869. <https://doi.org/10.1097/01.fjc.0000238593.67191.e2>
67. Mathis, K. W., Venegas-Pont, M., Masterson, C. W., Stewart, N. J., Wasson, K. L., & Ryan, M. J. (2012). Oxidative Stress Promotes Hypertension and Albuminuria During the Autoimmune Disease Systemic Lupus Erythematosus. *Hypertension*, 59(3), 673–679. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190009>
68. Maywald, M., & Rink, L. (2022). Zinc in Human Health and Infectious Diseases. *Biomolecules*, 12(12), 1748. <https://doi.org/10.3390/biom12121748>
69. McBride, M. W., Brosnan, M. J., Mathers, J., McLellan, L. I., Miller, W. H., Graham, D., Hanlon, N., Hamilton, C. A., Polke, J. M., Lee, W. K., & Dominiczak, A. F. (2005). Reduction of *Gstm1* Expression in the Stroke-Prone Spontaneously Hypertension Rat Contributes to Increased Oxidative Stress. *Hypertension*, 45(4), 786–792. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000154879.49245.39>
70. Mertinková, J. *Edukační postupy u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním a překážky v jejich realizaci*. Plzeň, 2016. 122 s. Diplomová práce na Fakultě zdravotnických studií na katedře ošetrovatelství a porodní asistence. Vedoucí diplomové práce Mgr. Jaroslava Nováková.
71. Midaoui, A. EL, & de Champlain, J. (2002). Prevention of Hypertension, Insulin Resistance, and Oxidative Stress by α -Lipoic Acid. *Hypertension*, 39(2), 303–307. <https://doi.org/10.1161/hy0202.104345>

72. Milani, A., Basirnejad, M., Shahbazi, S., & Bolhassani, A. (2017). Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment. *British Journal of Pharmacology*, *174*(11), 1290–1324. <https://doi.org/10.1111/bph.13625>
73. Minich, D. M., Henning, M., Darley, C., Fahoum, M., Schuler, C. B., & Frame, J. (2022). Is Melatonin the “Next Vitamin D”? A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients*, *14*(19), 3934. <https://doi.org/10.3390/nu14193934>
74. Moon, J. S., & Won, K. C. (2017). Oxidative stress: link between hypertension and diabetes. *The Korean Journal of Internal Medicine*, *32*(3), 439–441. <https://doi.org/10.3904/kjim.2017.153>
75. Moussa, Z., M.A. Judeh, Z., & A. Ahmed, S. (2020). Nonenzymatic Exogenous and Endogenous Antioxidants. In *Free Radical Medicine and Biology*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.87778>
76. Niimi, M., Keyamura, Y., Nozako, M., Koyama, T., Kohashi, M., Yasufuku, R., Yoshikawa, T., & Fan, J. (2013). Probucol inhibits the initiation of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Lipids in Health and Disease*, *12*(1), 166. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-12-166>
77. Nimse, S. B., & Pal, D. (2015). Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Advances*, *5*(35), 27986–28006. <https://doi.org/10.1039/C4RA13315C>
78. Pandi-Perumal, S. R., BaHammam, A. S., Ojike, N. I., Akinseye, O. A., Kendzerska, T., Buttoo, K., Dhandapany, P. S., Brown, G. M., & Cardinali, D. P. (2017). Melatonin and Human Cardiovascular Disease. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, *22*(2), 122–132. <https://doi.org/10.1177/1074248416660622>
79. Patel, K. M., Strong, A., Tohyama, J., Jin, X., Morales, C. R., Billheimer, J., Millar, J., Kruth, H., & Rader, D. J. (2015). Macrophage Sortilin Promotes LDL Uptake, Foam Cell Formation, and Atherosclerosis. *Circulation Research*, *116*(5), 789–796. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305811>
80. Pei, J., Pan, X., Wei, G., & Hua, Y. (2023). Research progress of glutathione peroxidase family (GPX) in redoxidation. *Frontiers in Pharmacology*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1147414>
81. Pellegrino, D. (2016). Antioxidants and Cardiovascular Risk Factors. *Diseases*, *4*(1), 11. <https://doi.org/10.3390/diseases4010011>

82. Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1), 11–26. <https://doi.org/10.1007/s12291-014-0446-0>
83. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V.-P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., ... van der Meer, P. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 37(27), 2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
84. Prasad, A., Andrews, N. P., Padder, F. A., Husain, M., & Quyyumi, A. A. (1999). Glutathione reverses endothelial dysfunction and improves nitric oxide bioavailability. *Journal of the American College of Cardiology*, 34(2), 507–514. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00216-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00216-8)
85. Prasad, A. S. (2014). Zinc is an Antioxidant and Anti-Inflammatory Agent: Its Role in Human Health. *Frontiers in Nutrition*, 1. <https://doi.org/10.3389/fnut.2014.00014>
86. Raizner, A. E. (2019). Coenzyme Q₁₀; *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, 15(3), 185. <https://doi.org/10.14797/mdcj-15-3-185>
87. Rajput, V. D., Harish, Singh, R. K., Verma, K. K., Sharma, L., Quiroz-Figueroa, F. R., Meena, M., Gour, V. S., Minkina, T., Sushkova, S., & Mandzhieva, S. (2021). Recent Developments in Enzymatic Antioxidant Defence Mechanism in Plants with Special Reference to Abiotic Stress. *Biology*, 10(4), 267. <https://doi.org/10.3390/biology10040267>
88. Reed, J. (2002). Cranberry Flavonoids, Atherosclerosis and Cardiovascular Health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 42(sup3), 301–316. <https://doi.org/10.1080/10408390209351919>
89. Reiter, R., Tan, D., Rosales-Corral, S., Galano, A., Zhou, X., & Xu, B. (2018). Mitochondria: Central Organelles for Melatonin's Antioxidant and Anti-Aging Actions. *Molecules*, 23(2), 509. <https://doi.org/10.3390/molecules23020509>
90. Roh, J., Rhee, J., Chaudhari, V., & Rosenzweig, A. (2016). The Role of Exercise in Cardiac Aging. *Circulation Research*, 118(2), 279–295. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.305250>
91. Rosa, A. C., Corsi, D., Cavi, N., Bruni, N., & Dosio, F. (2021). Superoxide Dismutase Administration: A Review of Proposed Human Uses. *Molecules*, 26(7), 1844. <https://doi.org/10.3390/molecules26071844>

92. Rössig, L., Hoffmann, J., Hugel, B., Mallat, Z., Haase, A., Freyssinet, J.-M., Tedgui, A., Aicher, A., Zeiher, A. M., & Dimmeler, S. (2001). Vitamin C Inhibits Endothelial Cell Apoptosis in Congestive Heart Failure. *Circulation*, *104*(18), 2182–2187. <https://doi.org/10.1161/hc4301.098284>
93. Ruffolo, Jr., R. R., & Feuerstein, G. Z. (1997). Pharmacology of Carvedilol: Rationale for Use in Hypertension, Coronary Artery Disease, and Congestive Heart Failure. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, *11*(1+), 247–256. <https://doi.org/10.1023/A:1007735729121>
94. Salehi, B., Berkay Yılmaz, Y., Antika, G., Boyunegmez Tumer, T., Fawzi Mahomoodally, M., Lobine, D., Akram, M., Riaz, M., Capanoglu, E., Sharopov, F., Martins, N., C. Cho, W., & Sharifi-Rad, J. (2019). Insights on the Use of α -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules*, *9*(8), 356. <https://doi.org/10.3390/biom9080356>
95. Salonen, R. M., Nyyssönen, K., Kaikkonen, J., Porkkala-Sarataho, E., Voutilainen, S., Rissanen, T. H., Tuomainen, T.-P., Valkonen, V.-P., Ristonmaa, U., Lakka, H.-M., Vanharanta, M., Salonen, J. T., & Poulsen, H. E. (2003). Six-Year Effect of Combined Vitamin C and E Supplementation on Atherosclerotic Progression. *Circulation*, *107*(7), 947–953. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000050626.25057.51>
96. Sezgin, D., Aslan, G., Sahin, K., Tuzcu, M., İlhan, N., & Sahna, E. (2023). The effects of melatonin against atherosclerosis-induced endothelial dysfunction and inflammation in hypercholesterolemic rats. *Archives of Physiology and Biochemistry*, *129*(2), 476–483. <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1838550>
97. Shaito, A., Aramouni, K., Assaf, R., Parenti, A., Orekhov, A., Yazbi, A. El, Pintus, G., & Eid, A. H. (2022). Oxidative Stress-Induced Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, *27*(3), 0105. <https://doi.org/10.31083/j.fb12703105>
98. Slika, H., Mansour, H., Wehbe, N., Nasser, S. A., Iratni, R., Nasrallah, G., Shaito, A., Ghaddar, T., Kobeissy, F., & Eid, A. H. (2022). Therapeutic potential of flavonoids in cancer: ROS-mediated mechanisms. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *146*, 112442. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112442>
99. Stemme, S., Faber, B., Holm, J., Wiklund, O., Witztum, J. L., & Hansson, G. K. (1995). T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *92*(9), 3893–3897. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.9.3893>

100. Tan, B. L., & Norhaizan, M. E. (2019). Carotenoids: How Effective Are They to Prevent Age-Related Diseases? *Molecules*, 24(9), 1801. <https://doi.org/10.3390/molecules24091801>
101. van Gestel, M. A., Heemskerk, J. W. M., Slaaf, D. W., Heijnen, V. V. T., Reneman, R. S., & oude Egbrink, M. G. A. (2003). In Vivo Blockade of Platelet ADP Receptor P2Y₁₂ Reduces Embolus and Thrombus Formation but Not Thrombus Stability. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23(3), 518–523. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000057809.32354.22>
102. Ververs, F. A., Eikendal, A. L. M., Kofink, D., Nuboer, R., Westenberg, J. J. M., Hovenkamp, G. T., Kemps, J. J. A., Coenen, I. C. J., Daems, J. J. N., Claus, L. R., Ju, Y., Wulffraat, N. M., van der Ent, C. K., Monaco, C., Boes, M., Leiner, T., Grotenhuis, H. B., & Schipper, H. S. (2022). Preclinical Aortic Atherosclerosis in Adolescents With Chronic Disease. *Journal of the American Heart Association*, 11(14). <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.024675>
103. Wang, X. L., Adachi, T., Sim, A. S., & Wilcken, D. E. L. (1998). Plasma Extracellular Superoxide Dismutase Levels in an Australian Population With Coronary Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 18(12), 1915–1921. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.18.12.1915>
104. Wannamethee, S. G., & Shaper, A. G. (2001). Physical Activity in the Prevention of Cardiovascular Disease. *Sports Medicine*, 31(2), 101–114. <https://doi.org/10.2165/00007256-200131020-00003>
105. World health organization [online]. *Cardiovascular diseases*. [cit. 02.12.2023]. Dostupné z: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
106. World health organization [online]. *Hypertension*. [cit. 02.12.2023]. Dostupné z: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
107. Yang, H., Roberts, L. J., Shi, M. J., Zhou, L. C., Ballard, B. R., Richardson, A., & Guo, Z. M. (2004). Retardation of Atherosclerosis by Overexpression of Catalase or Both Cu/Zn-Superoxide Dismutase and Catalase in Mice Lacking Apolipoprotein E. *Circulation Research*, 95(11), 1075–1081. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000149564.49410.0d>
108. Ying, Z., Kherada, N., Farrar, B., Kampfrath, T., Chung, Y., Simonetti, O., Deiliis, J., Desikan, R., Khan, B., Villamena, F., Sun, Q., Parthasarathy, S., & Rajagopalan, S. (2010). Lipoic acid effects on established atherosclerosis. *Life Sciences*, 86(3–4), 95–102. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.11.009>

109. Younus, H. (2018). Therapeutic potentials of superoxide dismutase. *International Journal of Health Sciences*, 12(3), 88–93.
110. Zhang, Z., Zhao, L., Zhou, X., Meng, X., & Zhou, X. (2023). Role of inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: New insights and potential therapeutic targets. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1098725>
111. Zheng, D., Liu, J., Piao, H., Zhu, Z., Wei, R., & Liu, K. (2022). ROS-triggered endothelial cell death mechanisms: Focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1039241>
112. Zheng, M., Liu, Y., Zhang, G., Yang, Z., Xu, W., & Chen, Q. (2023). The Applications and Mechanisms of Superoxide Dismutase in Medicine, Food, and Cosmetics. *Antioxidants*, 12(9), 1675. <https://doi.org/10.3390/antiox12091675>
113. Zorov, D. B., Filburn, C. R., Klotz, L.-O., Zweier, J. L., & Sollott, S. J. (2000). Reactive Oxygen Species (Ros-Induced) Ros Release. *The Journal of Experimental Medicine*, 192(7), 1001–1014. <https://doi.org/10.1084/jem.192.7.1001>