

**Profilaktyka chorób przewlekłych, u podłoża których jako przyczyny  
rozpatrywane są między innymi zaburzenia równowagi procesów  
oksydacyjnych- materiały informacyjne**

***Autorzy: Bartłomiej Konrad Sołtysik, Tomasz Kostka***

Materiały informacyjne opracowano na podstawie wyników III etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2014-2016 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Łódź, 2016r.

## 1. Wstęp

Zjawisko stresu oksydacyjnego powstaje w sytuacji dysregulacji pomiędzy działaniem RFT a mechanizmami antyoksydacyjnymi, czyli detoksykacji reaktywnych produktów pośrednich. Do cząstek reaktywnych należą: rodnik hydroksylowy ( $\bullet\text{OH}$ ), nadtlenny ( $\text{LOO}\bullet$ ), alkoksylowy ( $\text{LO}\bullet$ ) alkilowy ( $\text{L}\bullet$ ), ozon, tlenek i dwutlenek azotu, dwutlenki siarki i podchloryn. W warunkach fizjologicznych wolne rodniki powstają głównie w reakcjach mitochondrialnego łańcucha oddechowego i uczestniczą w naturalnych procesach komórkowych jak wzrost, proliferacja, różnicowanie czy apoptoza, a także stanowią składową enzymatycznych i nieenzymatycznych mechanizmów obronnych organizmu. Wg Ristowa i wsp. utrzymujący się niski poziom stresu oksydacyjnego indukuje endogenne antyoksydacyjne mechanizmy obronne, które mogą paradoksalnie prowadzić do poprawy stanu zdrowia i długowieczności. W stanie zaburzenia naturalnie redukującego środowiska komórkowego jak niedokrwienie dochodzi do nadprodukcji nadtlenników i wolnych rodników, co dalej skutkuje uszkodzeniem struktur komórkowych- białek, lipidów, DNA. Głównym źródłem RFT są reakcje oksydazy NADPH, oksydazy ksantynowej, syntazy tlenku azotu (NOS), lipooksygenazy i mitochondrialnej oksydazy w układzie krążenia produkowane przez śródbłonek naczyniowy, komórki mięśni gładkich naczyń, fibroblasty i leukocyty. W przypadku nienasyconych kwasów tłuszczowych czy fosfolipidów, RFT wywołują proces peroksydacji, skutkujący powstawaniem nadtlenników tych związków. Przemiany produktów peroksydacji prowadzą do powstawania kilku- i kilkunastowęglowych fragmentów, takich jak dialdehyd malonowy (MDA), 4-hydroksyalkenal, 2-alkenal, 5-hydroksyoktanal. Ich stężenie koreluje dodatnio ze RFT, a wśród efektów wymienia się działanie cytotoksyczne, mutagenne i kancerogenne, destabilizację błon komórkowych. Jednym z istotniejszych może okazać się indukcja ekspresji COX-2 (cyklooksygenaza 2) w makrofagach, co zwiększa potencjał zapalny tych komórek.

Zmiany oksydacyjne białek zaburzają funkcjonowanie komórki, doprowadzając w efekcie końcowym do apoptozy. Utlenianie białkowych grup -SH przez rodnik ponadtlenny, nadtlenek wodoru czy rodnik wodorotlenkowy doprowadza do inaktywacji biologicznej białka, a utlenianie błonowych grup tiolowych prowadzi do rozszczelnienia i dezintegracji bariery komórkowej. Do mechanizmów obrony należy min. glutation, którego zadaniem jest utrzymanie grup -SH w stanie zredukowanym czy regeneracja antyoksydantów, takich jak tokoferol. Aktywność antyoksydacyjną ponadto wykazują:

reakcje inaktywujące wzbudzone cząsteczki, mechanizmy nieenzymatyczne (ceruloplazmina, transferyna, kwas moczowy, kwas liponowy koenzym Q, witamina C, E, karotenoidy, polifenole), mechanizmy enzymatyczne (dysmutaza nadtlenkowa, katalazy, fosfolipazy wydzielnicze A<sub>2</sub>), oraz reakcje z udziałem białek szoku cieplnego. Fosfolipazy A<sub>2</sub> indukują powstawanie lizofosfolipidów, kwasu arachidonowego i ich pochodnych. Enzymy uwalniane są do matryks pozakomórkowego, gdzie po związaniu z błoną komórkową i aktywacji przez RFT indukują syntezę prostaglandyn. Askorbinian hamuje odpowiedź zapalną obecną podczas aterogenezy, zapobiega agregacji i adhezji leukocytów do endothelium, indukowaną przez dym tytoniowy in vitro, hamuje peroksydację LDL. Tokoferol hamuje adhezję monocytów do śródbłonna, zmniejsza ekspresję VCAM-1 i ICAM-1 na komórkach endothelium stymulowanych przez OX-LDL, a także poprzez zmniejszenie aktywności białkowej kinazy C zmniejsza proliferację komórek naczyniowej mięśniówki gładkiej. Karotenoidy w badaniach in vitro obniżają stężenie cholesterolu poprzez hamowanie HMG-CoA reduktazy, zwiększają aktywność receptorów LDL na powierzchni makrofagów.

Grupa tiolowa homocysteiny łatwo ulega oksydacji, generując RFT i ograniczając dostępność NO. Dodatkowo homocysteina nasila produkcję dimethyl-L-argininy, naturalnego inhibitora NOS, oraz aktywuje białkową kinazę C, a poprzez indukcję IL 8, białka chemotaksji monocytów (MCP-1) nasila reakcję zapalną. Niskie stężenie witamin zaangażowanych w metabolizm homocysteiny jak folian, pirydoksyna, trans-kobalamina uznane jest za czynnik ryzyka udaru, choroby wieńcowej czy obwodowej choroby naczyniowej. Polifenole (flawonoidy, kwasy fenolowe, lignany) wykazują antyoksydacyjną aktywność poprzez zmniejszenie generacji rodnika nadtlenkowego w wyniku inaktywacji enzymów takich jak oksydaza ksantynowa, białkowa kinaza C. Do głównych zadań polifenoli należy prewencja oksydacji LDL oraz ochrona tlenku azotu (NO) przed oksydacją, a ich aktywność oksydacyjna stymuluje układ antyoksydacyjny. Wpływ polifenoli na układ sercowo-naczyniowy odnosi się do poprawy struktury śródbłonna, hamowania angiogenezy, migracji komórek, proliferacji naczyń krwionośnych, zmniejszenia agregacji płytek krwi i nadciśnienia, a także prawdopodobnie ścieżki ARE (antioxidant response element) wzmacniającej sygnał transkrypcji DNA zawierającego ponad 200 genów, w tym enzymów przeciwutleniających i detoksykacyjnych. Mimo udowodnionego wpływu wymienionych substancji w badaniach klinicznych suplementacja powyższych antyoksydantów nie ma istotnego wpływu na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego.

W przypadku reakcji antyoksydacyjnych mówi się o całkowitej zdolności antyoksydacyjnej osocza (Total antioxidative capacity- TAC) jako parametru określającego możliwości osoczowej inaktywacji wolnych rodników. Jest to istotne, gdyż wiele związków wykazuje synergizm działania antyoksydacyjnego np. glutation ma działanie regenerujące askorbinian, a askorbinian z kolei regeneruje  $\alpha$ -tokoferol. Współdziałanie między antyoksydantami skutkuje sumarycznie większą zdolnością antyoksydacyjną niż działanie każdego związku z osobna.

## **2. Stres oksydacyjny a ryzyko sercowo-naczyniowe.**

Obrazem działania stresu oksydacyjnego są czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. W kontekście nadciśnienia tętniczego działanie to dotyczy zwłaszcza monooksydazy NADPH. Do uznanych aktywatorów enzymu zalicza się angiotensynę II, trombinę, PDGF, TNF- $\alpha$ , a także siły ścinające. Angiotensyna II zwiększa aktywność oksydazy NADPH i produkcję  $O_2^-$  a także upośledza relaksację naczyń stymulowaną przez NO. Śródbłonkowa oksydaza ksantynowa uwalniając  $O_2^-$  hamuje działanie NO, skraca jego okres półtrwania, przez co wpływa na ciśnienie tętnicze. Dodatkowo wywiera wpływ na gospodarkę lipidową, reakcję zapalną i niedokrwienie. Nadtlenoazotyn ( $ONOO^-$ ) peroksydując kwas arachidonowy doprowadza do powstania F2-izoprostanów, niezależnych od cyklooksygenazy postanoidów o działaniu wazokonstrykcyjnym, zmniejszającym filtrację kłębuszkową, zwiększającym cewkowy wychwyty zwrotny sodu, stymulującym produkcję endoteliny przez śródbłonek, pobudzającym proliferację mięśniówki krwi czy wreszcie agregację płytek krwi. Zmiany te dotyczą m.in. nerek, gdzie rodnik  $O_2^{\bullet}$  wywołuje dysfunkcję komórek kłębuszkowych, retencję sodu, proteinurię, zwiększa uwalnianie reniny, co skutkuje podwyższeniem ciśnienia tętniczego. Dodatkowo stres oksydacyjny oraz dysfunkcja śródbłonkowa zaburzają kontrolę ciśnienia przez indukowanie reakcji zapalnej.

Miażdżyca jest procesem przewlekłym, składającym się z trzech etapów, formowania, włóknienia i stabilizacji blaszki miażdżycowej. Uszkodzony śródbłonek charakteryzuje się zwiększoną ekspresją białek powierzchniowych (VCAM-1) co prowadzi do diapedezy monocytów do przestrzeni podśródbłonkowej, różnicujących się następnie do makrofagów. Do tego etapu proces aterogenezy jest odwracalny. Do rozwoju przewlekłego procesu chorobowego kluczowym jest udział stresu oksydacyjnego. LDL-C naturalnie swobodnie przenikające przez śródbłonek ulegają peroksydacji do OX-LDL. Aktywowane makrofagi dokonują fagocytozy i jednocześnie uwięzienia OX-LDL w błonie wewnętrznej,

przekształcając się w tzw. komórki piankowate. Dalsze przemiany blaszki prowadzą do zapalenia, martwicy owrzodzenia, krwawienia i zakrzepicy, co ostatecznie doprowadza do niedrożności naczynia i klinicznych konsekwencji takich jak zawał mięśnia sercowego, udar, niedokrwienie obwodowe.

Całkowita zdolność antyoksydacyjna, stężenie witaminy C i E są niższe a produktów oksydacyjnych (wodoronadtlenki, białka karbonylowe) wyższe w populacji osób otyłych w porównaniu z grupą kontrolną. BMI można uznać więc za predyktor metabolizmu lipoprotein i statusu oksydacyjnego/antyoksydacyjnego niezależnie od wieku, a efekt ten jest dodatkowo nasilony z wiekiem. Przy jednoznacznym działaniu stresu oksydacyjnego w patogenezie miażdżycy prowadzone były badania dotyczące stosowania antyoksydantów jako prewencji i leczenia aterogenezy. Mimo wykazania w niektórych badaniach pozytywnego działania witaminy C i E na śródbłonek naczyniowy u pacjentów dużego ryzyka, w innych interwencja okazała się nieefektywna czy nawet szkodliwa. Obecnie nie zaleca się interwencji leczniczych polegających na suplementacji antyoksydantów w chorobach sercowo-naczyniowych. Podawanie substancji o pośrednim działaniu antyoksydacyjnym - stymulującym produkcję NO i hamującym syntezę nadtlenków, takich jak statyny, inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensynowego AT1 ma udowodnione działanie zmniejszające ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową.

Stężenie moczanu w surowicy odzwierciedla całkowitą zdolność antyoksydacyjną. W badaniach polegających na infuzji witaminy C i kwasu moczowego zaobserwowano wzrost zdolności zmiatającej wolne rodniki znacznie wyższy w przypadku moczanu niż askorbinianu. W badaniach GRACE i LIFE podniesiono zainteresowanie podwyższonym stężeniem kwasu moczowego (UA) jako czynnika przyczyniającego się do miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej oraz ewentualnych korzyści wynikających z farmakologicznej redukcji jego stężenia. Leczenie allopurinolem wpływa korzystnie na współczynnik komplikacji sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową, zastoinową niewydolnością serca, kardiomiopatią rozstrzeniową. Kwas moczowy sam w sobie jest słabym predyktorem choroby sercowo-naczyniowej, jednak jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u pacjentów z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Konkludując, znaczenie podwyższonego stężenia UA zależy od współwystępujących warunków. W korelacji z nadciśnieniem, otyłością i hiperinsulinemią UA jest podwyższony z powodu nieprawidłowej

funkcji nerek, lokalnego niedotlenienia i koreluje z nagromadzeniem RFT. Pomimo więc udowodnionej aktywności antyoksydacyjnej nie można wykluczyć, że działanie to jest znoszone przez prooksydacyjne i prozapalne działanie zakumulowanych RFT. W badaniach dotyczących rehabilitacji kardiologicznej wykazano, że wyższe stężenie kwasu moczowego koreluje z lepszą porehabilitacyjną sprawnością funkcjonalną w grupie starszych pacjentów, co może sugerować, że hiperurikemia odzwierciedla obniżoną aktywność antyoksydacyjną, występującą wraz z wiekiem. Z kolei u badanych z rozpoznaną chorobą wieńcową nadmiar moczanu jest czynnikiem zwiększającym ryzyko śmierci w ciągu roku w kontekście obu płci, z obecnym silniejszym związkiem w przypadku kobiet. W badanej populacji 300 osób oznaczono podstawowe parametry aktywności oksydacyjnej (TOS) i antyoksydacyjnej zależnej od szybkich i wolnych antyoksydantów.

### **3. Ocena aktywności antyoksydacyjnej osocza**

Całkowita zdolność antyoksydacyjna zależna od szybkich antyoksydantów (TASs) (takich jak kwas moczowy, kwas askorbinowy, tyrozyna, glutation) jest podstawowym czynnikiem przeciwdziałającym rozwojowi miażdżycy. W badanej grupie kobiet wyższy TAS s cechował badane z niższym stężeniem TC, LDL-C, wyższym stężeniem kwasu moczowego. Mężczyźni z wyższym TAS s charakteryzowali się większą aktywnością fizyczną. Czynnikiem najsilniej wpływającym na potencjał antyoksydacyjny są zaburzenia lipidowe oraz aktywność fizyczna. Utrzymanie odpowiednio wysokich rezerw antyoksydacyjnych wiąże się odpowiednim wyrównaniem metabolicznym (dieta o zrównoważonym indeksie lipidowym, leczeniem hipolipemizującym) oraz wysoką aktywnością fizyczną. W kontekście żywienia w grupie kobiet wyższy TAS s może wiązać się z niższym wskaźnikiem ilości kilokalorii na 1 gram błonnika, natomiast w grupie mężczyzn z niższym spożyciem kwasów tłuszczowych jednonienasyconych, niższym udziałem energii z tłuszczu i wyższym z węglowodanów.

Pracownicy umysłowi z większym TAS S charakteryzowali się większą siłą uścisku dłoni prawej i lewej. W badaniach laboratoryjnych charakteryzowali się niższym stężeniem TC oraz niższą reaktywnością płytek krwi. Pracownicy fizyczni z wyższym TAS S wykazywali mniej depresyjny nastrój. Badani niepracujący prezentowali słabszą reaktywnością płytek krwi. Powyższe dane wskazują na konieczność utrzymywania aktywności fizycznej oraz prawidłowej gospodarki lipidowej jako czynników stymulujących całkowitą zdolność antyoksydacyjną. Aktywność ta wpływa przeciwpłytkowo, a w niektórych grupach może wiązać się z mniejszą zachorowalnością na zaburzenia depresyjne. Wyższy TAS zależy od

szybkich antyoksydantów może wiązać się wśród pracowników fizycznych z wyższym spożyciem laktozy oraz kwasu tłuszczowego DPA (22:5) oraz niższym udziale energii z tłuszczu. W grupie osób niepracujących wyższy TAS s występował razem z niższym tłuszczu nasyconych i spożyciem białka pochodzenia roślinnego. Żywnienie badanych seniorów przekłada się bezpośrednio na potencjał antyoksydacyjny zależny od szybkich antyoksydantów.

W przypadku całkowitej zdolności antyoksydacyjnej zależnej od wolnych antyoksydantów (TAS W) wśród kobiet wyższy TAS w może wiązać się z wyższym stężeniem TC, TG, LDL-C. Niezależnie od płci wyższy TAS w wiąże się z niższym stężeniem wolnych grup aminowych białek płytek krwi. Zaburzenia lipidowe istotnie przesuwają zdolność antyoksydacyjną w kierunku wolnych antyoksydantów (białka, polifenole). Wskazuje to na fakt, że zaburzenia lipidowe istotnie zmniejszają potencjał antyoksydacyjny zależny od szybkich antyoksydantów na korzyść potencjału antyoksydacyjnego zależnego od wolnych antyoksydantów (wykorzystanie szybko reagujących antyoksydantów). Wyrównanie zaburzeń lipidowych- walka z otyłością, hipercholesterolemią, hipertriglicerydemią jest więc podstawowym elementem przywracania prawidłowej równowagi antyoksydacyjno- oksydacyjnej. Oceniając żywienie kobiet wyższy TAS w może wiązać się z wyższym spożyciem błonnika i niższym spożyciem białka, natomiast u mężczyzn z wyższym procentem energii z węglowodanów. Wskazuje to na potrzebę ograniczania spożycia węglowodanów, zwłaszcza mężczyzn.

Wyższy całkowity potencjał antyoksydacyjny zależny od wolnych antyoksydantów grupie pracowników umysłowych wiązał się z mniejszym natężeniem czynników szkodliwych fizykochemicznych. w kwestionariuszu oceny warunków pracy. Nagromadzenie w pracy szkodliwych czynników fizykochemicznych redukuje potencjał antyoksydacyjny zależny od wolnych antyoksydantów. Niezbędna jest więc redukcja czynników szkodliwych w miejscu pracy seniorów. Pracownicy fizyczni z większym TAS W charakteryzowali się istotnie mniejszą aktywnością fizyczną, a także gorszą oceną warunków pracy w kontekście BHP. Brak odpowiedniej aktywności fizycznej wskazuje na przesunięcie zdolności antyoksydacyjnej w kierunku wolnych antyoksydantów (zmniejszenie potencjału antyoksydacyjnego związanego z szybkimi antyoksydantami). W przypadku oceny BHP u pracowników fizycznych istotna jest maksymalna redukcja czynników wpływających negatywnie na bezpieczeństwo i higienę pracy, gdyż mogą one wiązać się zaburzeniami potencjału antyoksydacyjnego. Laboratoryjnie

wyższy TAS w wiązał się z wyższym stężeniem cholesterolu całkowitego (potrzeba wyrównania metabolicznego. Badani niepracujący z wyższym potencjałem antyoksydacyjnym zależnym od wolnych antyoksydantów mieli istotnie wyższe parametry reaktywności płytek krwi. Zwraca to uwagę na potrzebę poszukiwania czynników wywołujących ten stan (zaburzenia metaboliczne, nadciśnienie) i stosowanie profilaktyki przeciwplatekowej. W przypadku pracowników umysłowych wyższy TAS w był związany z niższym spożyciem kwasu tłuszczowego DPA (22:5) i LChPUFA, a także z niższym udziałem energii z białka. W grupie osób niepracujących TAS w był wyższy, gdy dieta zawierała więcej białka roślinnego i skrobi. Powyższe zależności związane z żywieniem wskazują na potrzebę spożywania odpowiedniej ilości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych przy jednoczesnym ograniczeniu węglowodanów. Zmiany te mogą pozytywnie wpłynąć na potencjał antyoksydacyjny.

#### **4. Ocena aktywności oksydacyjnej osocza**

W przypadku całkowitej zdolności oksydacyjnej osocza(TOS). Kobiety z wyższym TOS charakteryzowały się istotnie wyższym skurczowy ciśnieniem tętniczym, Mężczyźni z wyższym TOS mieli wyższy wynik GDS. Wskazuje to na konieczność poszukiwania nadciśnienia tętniczego lub zaburzeń depresyjnych w grupie seniorów, gdyż mogą być to czynniki istotnie zaburzających potencjał oksydacyjny.

Pracownicy umysłowi z wyższym TOS charakteryzowali się wyższym stężeniem TC, LDL-C, istotnie mniejsze stężenie wolnych grup tiolowych w białkach osocza(wskazujące na zmniejszenie pojemności antyoksydacyjnej związków tiolowych jak glutation). Pracownicy fizyczni z wyższym TOS w porównaniu do pracowników fizycznym z TOS niższym mieli wyższą aktywność fizyczną. Pracownicy fizyczni z wyższym TOS charakteryzowali wyższym stężeniem nadtlenków lipidów, produktu oksydacji lipidów. Może to wskazywać na wpływ pracy fizycznej jako czynnika wpływającego na potencjał oksydacyjny. Badani niepracujący porównani w zależności od TOS przy wyższym TOS mieli podwyższone markery stanu zapalnego. Identyfikacja i leczenie chorób zapalnych może istotnie redukować potencjał oksydacyjny wśród seniorów. W grupie pracowników umysłowych wyższy TOS występował, gdy procent energii z białka był niższy, ale wciąż na odpowiednim poziomie. W przypadku pracowników fizycznych zaserwowano związek wyższego TOS z wyższym poziomem spożycia białka zwierzęcego i większości aminokwasów a także fosforu, niacyny i witaminy B6.



Wyższy całkowity potencjał oksydacyjny w grupie kobiet może wiązać się z niewyrównanym ciśnieniem tętniczym. Należy także zwrócić uwagę na pozytywny związek TOS i zaburzeń depresyjnych w grupie mężczyzn. W grupie pracowników umysłowych TOS może wiązać się z zaburzeniami metabolicznymi jak hipercholesterolemia. W grupie pracowników fizycznych wpływ może wykazywać aktywność fizyczna.

## 5. Podsumowanie

Wyższa całkowita zdolność antyoksydacyjna zależna od szybkich oksydantów zależy od niższego stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL. W przypadku mężczyzn na całkowitą zdolność antyoksydacyjną może pozytywnie wpływać aktywność fizyczna. Wyższa całkowita zdolność antyoksydacyjna w przypadku kobiet wiązała się z gorszym wyrównaniem metabolicznym. Wyższy całkowity potencjał oksydacyjny w grupie kobiet może być skutkiem niewyrównanego ciśnienia tętniczego. Należy także zwrócić uwagę na pozytywny związek całkowitej zdolności oksydacyjnej osocza i zaburzeń depresyjnych w grupie mężczyzn. Do czynników najsilniej modyfikujących równowagę oksydacyjno-antyoksydacyjną osocza seniorów należą zaburzenia metaboliczne oraz aktywność fizyczna. Wyrównanie dyslipidemii oraz stosowanie odpowiedniej aktywności fizycznej będzie się wiązać z poprawą aktywności antyoksydacyjnej osocza. Na poprawę aktywności oksydacyjnej wpływa także właściwa dieta. Odpowiednio wysoka podaż białek i aminokwasów egzogennych jest związana z wyższym TAS s i jednocześnie z niższym TAS w. Ważna jest wielkość spożycia tłuszczu oraz proporcja pomiędzy kwasami tłuszczowymi. Im wyższe spożycie kwasów tłuszczowych nasyconych tym niższy TAS s i wyższy TAS w, podobny związek wykazują jednonienasycone kwasy tłuszczowe (MUFA). Natomiast w przypadku kwasów tłuszczowych wielonienasyconych (PUFA) krótkołańcuchowe kwasy obniżają TAS s, natomiast długołańcuchowe, w szczególności DHA (22:6) podnoszą TAS s i obniżają TAS w. Wyższe spożycie węglowodanów jest związane z wyższym TAS s, jednak zasada ta nie dotyczy sacharozy, której wyższe spożycie koreluje z niższym TAS s. Laktoza, podobnie jak wapń podwyższa TAS s, a obniża TAS w. Ważny jest także związek między wyższym spożyciem cynku, a niższym TAS w. Z pośród witamin najkorzystniejszy związek z wyższym TAS s i niższym TAS w mają witaminy B2 oraz B12. Odpowiednie interwencje (aktywność fizyczna, redukcja masy ciała, wyrównanie metaboliczne, zmiany nawyków żywieniowych) istotnie mogą modyfikować równowagę antyoksydacyjno- oksydacyjną ludzkiego osocza, a przez to wpływać na progresję choroby miażdżycowej i związanych z nią powikłań.

1. Ristow M, Schmeisser S. Extending life span by increasing oxidative stress. *Free Radic Biol Med*(2011)51(2):327–36.
2. Guzik T.J., West N.E., Black E., McDonald D., Ratnatunga C., Pillai R., Channon K.M.: Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase: association with endothelial dysfunction and clinical risk factors. *Circ. Res.*, 2000; 86: E85-E90.
3. Wójcicka G., Bełtowski J, Jamroz A. Oxidative stress in hypertension." *Postepy Hig Med Dosw (online)*58 (2004): 183-193.
4. Kulbacka J. Sączko J. Chwiłkowska A. "Stres oksydacyjny w procesach uszkodzenia komórek." *Pol. Merk. Lek*27.157 (2009): 44-47.
5. Lehr HA, Frei B, Arfors KE.. Vitamin C prevents cigarette smoke-induced leukocyte aggregation and adhesion to endothelium in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*(1994)91(16):7688–92.
6. Frei B.. Ascorbic acid protects lipids in human plasma and low-density lipoprotein against oxidative damage. *Am J Clin Nutr*(1991)54(6 Suppl): 1113S–8S.
7. Cominacini L, Garbin U, Pasini AF, Davoli A, Campagnola M, Contessi GB, et al. Antioxidants inhibit the expression of intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 induced by oxidized LDL on human umbilical vein endothelial cells. *Free Radic Biol Med*(1997)22(1–2):117–27.
8. Robinson K, Arheart K, Refsum H, Brattstrom L, Boers G, Ueland P, et al. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. *European COMAC Group. Circulation*(1998)97(5):437–43.
9. Scalbert A, Johnson IT, Saltmarsh M.. Polyphenols: antioxidants and beyond. *Am J Clin Nutr*(2005)81(1 Suppl):215S–7S.
10. Fraga CG, Galleano M, Verstraeten SV, Oteiza PI.. Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols. *Mol Aspects Med*(2010)31(6):435–45.
11. Li J, Ichikawa T, Janicki JS.. Cu8i T. Targeting the Nrf2 pathway against cardiovascular disease. *Expert Opin Ther Targets*(2009)13(7):787–94.
12. Goszcz K, Deakin SJ, Duthie GG, Stewart D, Leslie SJ, Megson IL. Antioxidants in Cardiovascular Therapy: Panacea or False Hope? *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2015;2:29. doi:10.3389/fcvm.2015.00029.
13. Packer, J. El, ToF Slater, and R. L. Willson. "Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C." (1979): 737-738.
14. Stocker, Roland, Maurice J. Weidemann, and Nicholas H. Hunt. "Possible mechanisms responsible for the increased ascorbic acid content of Plasmodium vinckei-infected mouse erythrocytes." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*881.3 (1986): 391-397.
15. Griendling K.K., Sorescu D., Ushio-Fukai M.: NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ. Res.*, 2000; 86: 494-501.
16. Morrow J.D., Roberts L.J.: The isoprostanes: unique bioactive products of lipid peroxidation. *Prog. Lipid. Res.*, 1997; 36: 1-21.
17. Araujo M, Wilcox CS. Oxidative Stress in Hypertension: Role of the Kidney. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2014;20(1):74-101.
18. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of Inflammation, Oxidative Stress, and Vascular Dysfunction in Hypertension. *BioMed Research International*. 2014;2014:406960.
19. Kaplan M, Aviram M. Oxidized low density lipoprotein: atherogenic and proinflammatory characteristics during macrophage foam cell formation. An inhibitory role for nutritional antioxidants and serum paraoxonase. *Clin Chem Lab Med*(1999)37(8):777–87.
20. Karaouzene N. Merzouk H. Arbi M, Merzouk SA. Berrouiquet AY. Tessier C. Narce M. Effectsof theassociationofagingandobesityonlipids, lipoproteinsandoxidativestressbiomarkers: a comparisonofolderwithyoungmen *Nutr Metab. Cardiovasc Dis*. 2011 Oct;21(10):792-9.
21. A. Briasoulis, D. Tousoulis, C. Antoniadis, and C. Stefanadis, "The oxidative stress menace to coronary vasculature: any place for antioxidants?," *Current Pharmaceutical Design*, 2009.vol. 15, no. 26, pp.3078-3090.
22. Antoniadis C. Tousoulis D, Tentolouris C, Toutouzas P. Stefanadis C. Oxidativestress, antioxidant vitamins, and atherosclerosis. From basic research to clinical practice. *Herz*. 2003 Nov;28(7):628-38.
23. Kinlay S. Behrendt D. Fang JC. Delagrang D. Morrow J. Witztum JL. Rifai N. Selwyn AP. Creager MA. Ganz P. Long-term effect of combined vitamins E and C on coronary and peripheral endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 2004 Feb18;43(4):629-34.
24. Wilcox BJ. Curb JD/ Rodriguez BL. Antioxidant in cardiovascular health and disease: key lessons fom epidemic studies. *Am J Cardiol*. 2008 May 22;101(10A): 75D-86D.
25. T. Münzel, T. Gori, R. M. Bruno, and S. Taddei, Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease? *Eur Heart J*. 2010 Nov;31( 22):2741-2748.
26. M. Rosell, J. Regnström, A. Kallner, and M. L. Hellénus, "Serum urate determines antioxidant capacity in middle-aged men - a controlled, randomized diet and exercise intervention study " *Journal of Internal Medicine* 1999., vol. 246, no. 2, pp. 219-226.
27. Waring, Stephen W., David J. Webb, and Simon RJ Maxwell. "Systemic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers." *Journal of cardiovascular pharmacology*38.3 (2001): 365-371.

28. Strazzullo P. puig JG Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007 Jul;17(6):409-14.
29. R. Molino-Lova, D. Prisco, G. Pasquini et al. Higher uric acid levels are associated with better functional recovery in elderly patients receiving cardiac rehabilitation," *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2013.vol. 23, no. 12, pp. 1210-1215.
30. Ndrepepa, G., et al. "A gender-specific analysis of association between hyperuricaemia and cardiovascular events in patients with coronary artery disease." *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 23.12 (2013): 1195-1201.