**ВКУПНИ ХИДРОПЕРОКСИДИ – МАРКЕР ЗА ЛИПИДНА ПЕРОКСИДАЦИЈА КАЈ КОРОНАРНА АРТЕРИСКА БОЛЕСТ**

**Камчева Г1, Рушковска Т2, Атанасова М2, Здравковска М2, Стикова Е3, Чакалароски К4, Симоновска Љ5**

1Клиничка болница – Штип

2Факултет за Медицински науки, Универзитет “Гоце Делчев”-Штип

3Медицински факултет-Институт за Јавно здравје-Скопје,

4Универзитетска клиника за нефрологија,Медицински факултет-Скопје

5Институт за белодробни заболувања и туберкулоза, Скопје

М-р д-р **Гордана Камчева**, специјалист интернист

“Ѓорче Петров” 4/7, 2000 Штип

Тел: +389 78 316-434

Е-маил: kamcevagordana@yahoo.com

**АПСТРАКТ**

**Вовед**

Оксидативниот стрес придонесува во развојот на атеросклерозата и доведува до нестабилност на плаката во васкуларниот ѕид. Серумските биомаркери на липидна пероксидација, како што се хидропероксидите, може да претставуваат независен индикатор за ризик кај пациентите со коронарна артериска болест (КАБ).

**Цел**

Да се испита дали постои разлика во концентрацијата на хидрoпероксидите во плазмата, помеѓу пациенти со коронарна артериска болест и здрави крводарители.

**Материјал и методи**

Испитувањето претставува пресечна студија во која се вклучени 300 пациенти, поделени во две групи: пациенти со акутна коронарна артериска болест и хронична (исхемична) болест на срцето, со соодветни подгрупи. Примероците се обработувани во биохемиската лабораторија при што е користен фотометриски тест за квантитативно определување на вкупните хидропероксиди во крвна плазма, а за интерпретација на резултатите се користени стандардни референтни вредности.

**Резултати**

Добиените резултати укажуваат на статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на хидропероксидите кај испитаниците со и без коронарна артериска болест, но непостои статистички значајна разлика меѓу испитаниците со акутна и со хронична коронарна артериска болест, ниту пак меѓу формираните подгрупи на пациенти.

**Заклучок**

Резултатите укажуваат на зголемено ниво на вкупните хидропероксиди во крвната плазма кај пациенти со коронарна артериска болест што укажува на постоње на редокс дисбаланс во споредба со здравите пациенти. Потребно е, во иднина, овие анализи да се користат како дел од панелот на веќе познати и/или нови биомаркери со цел соодветно да се делува кон превенција или одреден третман при лекувањето на пациентите со КАБ.

***Клучни зборови*:** *вкупни хидропероксиди, оксидативен стрес, коронарна артериска болест*

**TOTAL HYDROPEROXIDES – A MARKER OF LIPID PEROXIDATION AT CORONARY ARTERY DISEASE**

**Kamceva G1, Ruskovska T2, Atanasova M2, Zdravkovska M2, Stikova E3, Cakalaroski K4, Simonovska Lj5**

1Clinical hospital - Stip
2Fakulty of Medical Sciences, University "Goce Delchev" Stip
3Medicinski Engineering Institute of Public Health in Skopje,
4University Clinic of Nephrology, Medical Faculty in Skopje
5Institute for Lung Diseases and Tuberculosis, Skopje

 d-r MSc **Gordana Kamceva**, specialist in internal medicine

“Gjorce Petrov” 4/7, 2000 Stip

Mob: +389 78 316-434

Е-mail: kamcevagordana@yahoo.com

**ABSTRACT**

**Introduction .**

The oxidative stress contributes for the development of the atherosclerosis and leads to instability of the plaque in the vascular wall. The serum biomarkers of lipid peroxidation, such as hydroperoxides, may represent an independent indicator of risk for patients with coronary artery disease (CAD).

**Goal**

To be examined if there is a difference in the concentration of the hydroperoxides in the plasma, among the patients with a coronary artery disease and healthy blood donors.

**Material and methods**

The examination represents a cross – sectional study involving 300 patients, divided in two groups: patients with an acute coronary artery disease and a chronic (ischemic) heart disease, divided into appropriate subgroups.The specimens processed in the biochemistry laboratory and it was used photometric test for quantitative determination of the total hydroperoxides in blood plasma and for an interpretation of the results standard reference values are used.

**Results**

The results indicate statistically significant difference regarding the mean values of the concentration of the hydroperoxides at the patients with and without coronary artery disease,

but does not exist statistically important difference between those with an acute and with a chronic coronary artery disease, nor among the subgroups of patients formed.

**Conclusion**

The results of the performed research indicate to an increased level of the total hydroperoxides in the blood plasma at the patients with a coronary artery disease that indicates an existence of a redox imbalance compared with healthy patients. It is necessary, in future, these analyses to be used as a part of the panel of already known and/or new biomarkers with a goal appropriately to act toward the prevention or a certain treatment when curing patients with CAD.

***Key words***: *total* hydroperoxides, *oxidative stress, coronary artery disease*

**ВОВЕД**

**Современ концепт на атеросклероза**

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

Современиот концепт за патогенеза на процесот на атеросклероза започнува со ендотелна повреда или дисфункција која се карактеризира со зголемена ендотелна пермеабилност и таложење на циркулирачкиот LDL (low density lipoprotein) од вонклеточниот матрикс во интимата на крвниот сад. LDL се акумулира на местото на ендотелната лезија, при што настанува процес на негова оксидација како резултат на нивната интеракција со реактивните кислородни слободни радикали (ROS) со што започнува акутна воспалителна реакција на артерискиот ѕид. Ендотелната повреда најверојатно е предизвикана од оксидираниот LDL (ох-LDL), како и од страна на физички, хемиски фактори и/или инфекција. Оваа лезија предизвикува зголемување на бројот на проинфламаторни молекули, молекули на адхезија, како што се P-селектин, хемотактичните фактори и фактори на раст. Ова доведува до адхезија, активирање и прикачување на моноцитите и Т-лимфоцити на ендотелните клетки. Моноцитите ги ингестираат липопротеините и преминуваат во макрофаги, макрофагите произведуваат ROS, кои го оксидираат LDL, кои пак, превземени од страна на макрофагите формираат “пенести клетки”. Пенестите клетки лачат повеќе фактори за раст кои индуцираат непречена миграција на мускулните клетки во интимата и нивна пролиферација и доведуваат до формирање на фиброзна плоча. Подоцна, може да дојде до калцификација на плочата што ќе доведе до стабилизација на плаката. Плаките кои не се калцифицирани се нестабилни и кај нив фиброзните плочи може да руптурираат и да формират тромби, процес наречен атеротромбоза. Ова е хроничен процес кој вклучува формација на тромб богат со тромбоцити во атеросклеротичните артерии.Овој процес може да доведе до разни клинички консеквенции како ангина пекторис, транзиторни исхемични атаки, прогресивна клаудикација, а во крајна линија може да доведе до оклузија на крвните садови, што ќе резултира со миокарден инфаркт, исхемичен мозочен удар и васкуларна смрт (1).

**Оксидативен стрес**

Во секој организам постојано постои рамнотежа помеѓу про-оксиданти и антиоксиданти. Ова рамнотежа е многу важна за одржување на виталните клеточни функции (2-4). Секое нарушувањето на оваа рамнотежа кое ќе доведе до зголемување на про-оксиданти во однос на концетрацијата на антиоксидантите се дефинира како оксидативен стрес (5) кој настанува како последица на аеробниот живот и ќе доведе до оксидативно оштетување на биолошките цели (targets) како што се: липидите, нуклеинските киселини и протеините.

Слободните радикали се високо реактивни и се способни за оштетување скоро на сите видови на биомолекули (протеини, липиди, јаглехидрати и нуклеински киселини). Слободните радикали произведуваат низа на други слободни радикали од биолошките соединенија кои продолжуваат како верижна реакција. Оксидативен стрес може да се појави кога во клетката не можат адекватно да се уништат вишокот на формираните слободни радикали. (6) Овие слободни радикали може да ги оштетат клеточните мембрани и липопротеини преку процес наречен како липидна пероксидацијата.

Неодамнешните докази укажуваат на тоа дека циркулирачките липидни хидропероксиди играат клучна улога во развојот на атерогенезата (7-9), а со тоа и во развојот на коронарна срцева болест, единствена најчеста причина за смрт во САД и западниот свет. Липидната пероксидација иницира серија на настани ин витро, кои на крајот доведуваат до подобрено навлегување на липопротеини со ниска густина во макрофагите и формирање на пенести клетки, една од најраните атеросклеротични лезии во артериската интима. Деталните познавања на механизмите на формирање и распаѓање на липидните хидропероксиди во крвта на човечката плазма може да се покажат како корисни во разбирањето и превенцијата на атеросклерозата. Исто така, елиминирањето на липидните хидропероксиди во плазмата пред тие да поминат во периферните ткива може да има големо влијание врз различните други болести поврзани со оксидативниот стрес.

Со оглед на централната улога на плазмата во транспортот и судбината на липидите, а со тоа и на потенцијалните липидни хидропероксиди, малку се знае за можното формирање на липидните хидропероксиди во плазмата и релативниот придонес на различни ендогени антиоксиданти во спречување на штетата од липидната пероксидација. Исто така, судбината на липидните хидропероксиди кои еднаш се формирале во плазмата или се превземени во неа и можното вклучување на различни антиоксиданти, се главно неистражени. Поради ова, целта на нашата студија беше да се оцени и спореди нивото на хидропероксидите, како маркери на липидна пероксидација, кај пациенти со КАБ и контролните здрави пациенти (10).

**ЦЕЛИ**

Целите на ова истражување се:

* Да се утврди дали постои разлика во концентрацијата на хидропероксидите во плазмата, како маркери за липидна пероксидација, помеѓу пациентите со коронарна артериска болест и здравите крводарители.
* Да се утврди дали постои разлика помеѓу двете групи на пациенти: со акутна коронарна болест и хронична (исхемична) болест на срцето.
* Да се утврди дали постои статистички значајни разлики во концентрацијата на хидропероксидите помеѓу подгрупите во една група, формирани во зависност од анамнестичките податоци, физикалниот преглед, лабораториските анализи и неинвазивните дијагностички методи, и тоа:
* Во групата на пациенти со акутна коронарна артериска болест меѓу пациентите со акутен миокарден инфаркт со СТ-сегмент елевација, со акутен миокарден инфаркт без СТ-сегмент елевација и со нестабилна ангина пекторис.
* Во групата на пациенти со хронична (исхемична) болест на срцето меѓу пациентите по прележан миокарден инфаркт, кај пациенти по миокардна реваскуларизација со перкутани коронарни интервенции и/или коронарна бајпас хирургија и други реваскуларизациони процедури и кај пациенти со асимптоматска KAБ.

**МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ**

Трудот претставува трансверзална (пресечна) студија која е спроведена на Клиника за кардиологија-Скопје, во периодот од 01-ви ноември 2013 до 31-ви март 2014 година. Во студијата беа вклучени 300 пациенти со коронарна артериска болест (КАБ).

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

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

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

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

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

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

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

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

Контролната група се 30 физичко и ментално здрави крводарители, со отсуство на било каков вид на акутно и/или хронично заболување, кои во тек на истражувањето дарувале крв во РЕ Трансфузилогија – Штип.

Специфични критериуми за исклучување од студијата беа сите оние пациенти кои дадоа податок за примена на антиоксиданти и витамини и други медикаменти кои влијаат врз липидната пероксидација и антиоксидантниот статус.

Сите испитаници вклучени во студијата беа информирани за целта на истражувањето и дадоа писмена согласност за учество во студијата пред собирањето на примероците на крв.

**Протокол и собирање на примероци**

Примероци на крв беа собрани со венопунктура од пациентите и беа обработени во Биохемиската лабораторија на Факултетот за Медицински науки, при Универзитет “Гоце Делчев” во Штип. Примероци на полна крв беа собрани со венопунктура од сите испитаници, во епрувети кои содржат EDTA како антикоагуланс. Крвта беше центрифугирана на 10.000 g во тек на 5 минути и температура од 4ºС. Супернатантите беа одвоени во епрувети и чувани на температура од -70ºС се до моментот на анализирање (11).

**Принцип на PerOx тест**

Беше користен фотометриски тест систем за квантитативно определување на вкупните хидропероксиди во ЕДТА плазма (12).

Одредувањето на хидропероксиди се врши од страна на реакција на
пероксидаза со пероксидите во примерокот проследено со конверзија на 3,3,5,5-Тетраметилбензидин (TMB) во обоен производ. По додавање на реагенсот за прекинување на реакцијата, абсорбанцата беше мерена на 450 nm со читач на микротитерски плочки (12). Концентрацијата на хидропероксиди беше изразувана како CARR U.

**Статистички метод**

Сите податоци од интерес за изработка на трудот се табеларно и графички прикажани; Кај сериите со нумерички белези, дистрибуцијата на податоците е тестирана со Test for normality: Kolmogorov-Smirnov test, Lilliefors-test и Shapiro-Wilks W test; Нумеричките серии се анализирани со помош на мерките на централна тенденција (просек) и мерките на дисперзија (стандардна девијација);

Тестирање на значајност на разликите меѓу две аритметички средини кај независните примероци (помеѓу групите) е направено со непараметарскиот Mann-Whitney U Test (постои неправилна дистрибуција);

Тестирање на значајност на разлики помеѓу три аритметички средини кај независните примероци е направено со анализа на варијанса (ANOVA). За сигнификантни се сметани сите оние резултати каде вредноста на p < 0,05.

**РЕЗУЛТАТИ**

Во нашето истражување беа вклучени вкупно 300 пациенти со коронарна артериска болест (КАБ). Од нив 187 (62.3%) пациенти беа со дијагноза акутна коронарна артериска болест и 113 (37,7%) пациенти со хронична исхемична болест на срцето.

Со цел да испитаме дали постои разлика во концентрацијата на хидропероксидите (ХП), како маркери за липидна пероксидација, најнапред ја одредивме средната концентрација во плазмата на хидропероксидите и тоа, кај пациентите со КАБ и кај пациенти без КАБ (здрави крводарители).

Табела бр. 1. Средни вредности на концентрацијата на хидропероксидите кај двете испитувани групи (пациенти со КАБ и здрави крводарители)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Испитуванигрупи | Број на испитаници(N) | Просечна вредност на ХП (CARR U) | СД | Ниво на значајност( p ) |
| Пациенти со КАБ |  (N=300) | 282,7 | 73,87 | Z = 3,606 p = 0,00031 |
| Пациенти без КАБ(Здрави крводарители) |  (N=30) | 238,5 | 63,91 |

Врз основа на податоците од табела бр.1 може да се види дека средната вредност на концентрацијата кај пациените со КАБ изнесува 282,7 CARR U, а кај здравите пациенти без КАБ изнесува CARR U.

Статистичката анализа на овие податоци покажа дека постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на хидропероксидите кај испитаниците со и без КАБ.

Анализата покажува дека концентрацијата на хидропероксидите е поголема кај пациентите со КАБ во споредба со здравите крводарители.

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

Табела бр. 2. Средни вредности на концентрацијата на хидропероксидите кај испитаниците со акутна (КАБ) и хронична исхемична болест

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Испитуванигрупи | Број на испитаници | % | Просечна вредност на ХП (CARR U) | СД | ниво на значајност( p ) |
| Акутна КАБ  | N=187 |  62,3 | 285,6 | 73,12 | Z = 0,826 p = 0,4083 |
| Хронична исхемична болест  |  N=113  | 37,7 | 277,9 | 75,17 |

Од табела бр.2 може да се види дека средната вредност на концентрацијата на пероксидите кај пациентите со акутна КАБ изнесува 285,6 CARR U, а кај пациентите со хронична исхемична болест изнесува CARR U.

Статистичката анализа на добиените вредности укажуваат дека непостои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на хидропероксидите кај пациентите со акутна КАБ и со хронична исхемична болест на срце.

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

Табела бр. 3. Средни вредности на концентрацијата на хидропероксидите помеѓу пациентите со акутна КАБ

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Акутна КАБ | Број на испитаници |  % | Просечна вредност на ХП (CARR U) | СД | ANOVA |
| STEMI  | N=83 |  44,4 | 279,4 | 68,98 | F = 1,024p = 0,3609 |
| NSTEMI  | N=14, |  7,5 | 308,5 | 80,92 |
| APNS  | N=90  | 48,1 | 287,7 | 75,56 |

Графикон бр. 3. Средни вредности на концентрацијата на хидропероксидите помеѓу пациентите со акутна КАБ



Од табела бр.3 и графикон бр.3 се гледа дека средните концентрации на хидропероксиди меѓу пациентите со акутна КАБ се разликуваат, при што највисоки вредности од 308,5 CARR U кај пациентите со NSTEMI, кај пациентите со APNS 287,7 CARR U, а најниски вредности од 279,4 CARR U се регистрирани кај пациентите со STEMI.

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

Со цел да испитаме дали постои разлика во концетрацијата на хидропероксидите помеѓу пациентите со хронична исхемична болест, ги анализиравме средните вредности меѓу пациентите по прележан миокарден инфаркт (St.post IM), кај пациентите кои имале миокардна реваскуларизација со перкутани коронарни интервенции и/или коронарна бајпас хирургија и други реваскуларизациони процедури (St.post PKI/CABG), и кај пациентите со асимптоматска KAБ).

Табела бр. 4. Средни вредности на концентрацијата на хидропероксидите меѓу пациентите со хронична исхемична болест

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Хронична исхемична болест | Број на испитаници | % | Просечна вредност на ХП (CARR U) | СД | ANOVA |
| St. post IM  | N=76 | 67,3 | 272,3 | 75,76 | F = 0,970p = 0,3821 |
| St. post PKI/CABG  | N=25 | 22,1 | 282,4 | 66,95 |
| Асимптоматска КАБ  | N=12 | 10,6 | 303,9 | 87,32 |

Графикон бр. 4. Средни вредности на концентрацијата на хидропероксидите меѓу пациентите со хронична исхемична болест



Од табела бр.4 и графикон бр.4 се гледа дека средните концентрации на хидропероксидите меѓу пациентите со хронична (исхемична) болест на срце се разликуваат, при што највисоки вредности од 303,9 CARR U се регистрирани кај пациентите со асимптоматска КАБ, кај пациентите по миокардна реваскуларизација со перкутана коронарна интервенција и/или коронарна бајпас хирургија изнесува 282,4 CARR U, а најниски вредности од 272,3 CARR U кај пациентите по прележан миокарден инфаркт.

Статистичката анализа на податоците покажува дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на хидропероксидите помеѓу испитаниците по прележан МИ, по миокардна реваскуларизација со ПКИ и/или коронарна бајпас хирургија и асимптоматска КАБ, од групата на хронична болест на срце.

**ДИСКУСИЈА И ЗАКЛУЧОК**

Теоријата дека оксидативниот стрес и ендогеното создавање на токсични продукти како што се кислородните слободни радикали имаат важна улога во развојот на атерогенезата и болестите поврзани со тој процес, како што е коронарната артериска болест, добива се повеќе приврзаници во современата научна литература (13). Во последните години, постои зголемен интерес за проучување на улогата на липидната пероксидација кај пациентите со коронарни васкуларни болести (14).

 Студијата на Oen LII et al. докажала дека пости значително зголемување на нивото на липидни пероксиди кај пациенти кои страдаат од коронарна срцева болест во однос на контролната група на пациенти (15). Студијата на Dincic et al. покажала докази за зголемото ниво на слободни радикали кај пациенти со срцева исхемија во однос на контролните субјекти (16). Други студии испитувале и други биомаркери, на пример студијата на Khan et al. (17) покажала значителна врска помеѓу покачено ниво на малонилалдехидот (како краен производ од липидната пероксидација) и коронарната артериска болест. Зголемено ниво на малонилалдехид укажуваат на зголемување на нивото на производството на реактивните кислородни слободните радикали (ROS), што укажува на нивната можна улога во атерогенезата, што доведува до коронарна артериска болест. Студијата на Walter et al. (18) каде серумските нивоа на малониалдехид биле мерени како реактивни супстанции на тиобарбитурната киселина (TBARS) докажала дека се силен предиктивен фактор за кардиоваскуларни настани кај пациенти со стабилна коронарна артериска болест, независно од традиционалните фактори на ризик и воспалителни маркери. Во последниве години, оксидација на полинезаситените масни киселини во плазма е постулат да биде критичен чекор во развојот атеросклерозата. Тогаш следење на липидите пероксидацијата треба да биде корисен индикатор за ризикот и прогресијата на болеста. Липидната пероксидација на полинезаситените масни киселини, F2-изопростаните, се корисни биомаркери, кои потенцијално би можеле да се користат како индикатори на коронарна срцева болест било објавено во студијата на Davies et al. (19)

Од големиот број на студии, јасно произлегува и добро е дефинираната критичната улогата на оксидативниот стрес во развојот на атерогенезата. Затоа, развојот на технички лесни и сигурни методи за евалуација на оксидативниот стрес во клинички испитувања е особено важно. Современите пристапи вклучуваат мерење на стабилни производи, како што се серумски липидни хидропероксиди (производи на липидната пероксидација), плазма малонилалдехид (краен производ на липидна пероксидација) или урина (наместо плазма) F2-изопростани (производ од пероксидиција на фосфолипиди врзани за арахидонската киселина). Мерењето на циркулирачките биомаркери на оксидативниот стрес е предизвик, бидејќи повеќето од нив се покажа дека имаат предвидувачка вредност во кардиоваскуларните болести, иако нивното вистинско биолошко значење сеуште е нејасно.

Во оваа студија беа користени само вкупните хидропероксиди, како биомаркери за липидната пероксидација кај пациентите со КАБ. Потребно е, во иднина, овие анализи да се користат како дел од панелот на познати биомаркери и нови биомаркери и заедно со други клинички наоди, како и одредување на концентрацијата на антиоксидантите, да се дојде до поцелосен увид во оценка на оксидативниот статус, со цел соодветно да се делува кон превенција или одреден третман при лекувањето на пациентите со КАБ.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340(2):115–126

2. Hrbac J, Kohen R. Biological redox activity: Its importance, methods for its quanti. cation and implication for health and disease. *Drug Develop Res*. 2000; 50:516–27

3. Jones DP, Carlson JL, Mody VC, Cai J, Lynn MJ, Sternberg P. Redox state of glutathione in human plasma. *Free Radic Biol Med.* 2000; 28:625–35

4. Schafer FQ, Buettner GR. Redox environments of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disul. de/glutathione couple. *Free Rad Biol Med.* 2001; 30:1191–212

5. Shinde А1, Ganu Ј, Naik P. Effect of Free Radicals & Antioxidants on Oxidative Stress: A Review. *Journal of Dental & Allied Sciences 2012; 1(2):63-66*

6. Halliwell B. Biochemistry of Oxidative Stress. *Biochem Soc Trans*. 2007; 35:1147-50

7. Cristina Polidori M, Pratico D, Savino K, Rokach J, Stahl W. and Mecocci P. Increased F2 iso-prostane plasma levels in patients with congestive heart failure are correlated with antioxidant status and disease severity. *Journal of Cardiac Failure* 2004; 10:334-338

8. de Champlain J, Wu R, Girouard H, *et al.* Oxidative stress in hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension* 2004; 26:593-601

9. Rizzo, M, Kotur-Stevuljevic, J, *et al.* Atherogenic dyslipidemia and oxidative stress. *Translational Research* 2009; 153:217-223

10. Kohen R, Gati I. Skin low molecular weight antioxidants and their role in aging and in oxidative stress. *Toxicology* 2000; 148:149–57

11. E. H. Jansen, P. K. Beekhof, J. W. Cremers, D. Viezeliene, V.Muzakova and J. Skalicky. Long-term stability of parameters of antioxidant status in human serum. *Free Radical Research* 2013; vol. 47, no. 6-7, pp. 535–540

12. Hildebrandt W, et al. Photometric test system for the determination of the total oxidative status/capacity (TOS/TOC) in EDTA-plasma, serum and other biological samples. *Blood* 2002; 99:1552-5

13. Kaur K, Bedi G, Kaur M, Vij A and Kaur I. Lipid Peroxidation And The Levels Of Antioxidant Enzymes In Coronary Artery Disease. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2008; 23(1):33-37

14. Rumley AG, Woodward M, Rumley A, Rumley J and Lowe GDO. Plasma lipid peroxides: relationships to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Q J Med* 2004; 97:809–816

15. Oen LII, Ulomo H, Suyatna F, et al. Plasma lipid peroxides in coronary heart disease*. Int. J.Clin. Phannacol. ‘flier. Toxicol.,* 1992;30:77-80

16. Dincic D, Jovic P, Obradovic S, et al. Lipid peroxidation intensity and lipid status parameters in the estimation of the severity of ischaemic heart disease. *Vojnosanit. Pregl.,* 1998; 55:359-67

17. Khan MA, Baseer A. Increased Malondialdehyde Levels in Coronary Heart Disease. [*J Pak Med Assoc.*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992710)2000 Aug;50(8):261-4.

# 18. [Walter MF](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Walter%20MF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15542282), [Jacob RF](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Jacob%20RF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15542282), [Jeffers B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Jeffers%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15542282), [Ghadanfar MM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Ghadanfar%20MM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15542282), [Preston GM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Preston%20GM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15542282), [Buch J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Buch%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15542282), [Mason RP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Mason%20RP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15542282); [PREVENT study](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=PREVENT%20study%5BCorporate%20Author%5D). Serum levels of thiobarbituric acid reactive substances predict cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: a longitudinal analysis of the PREVENT study*.* [*J Am Coll Cardiol.*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15542282) 2004 Nov 16;44(10):1996-2002.

19. Davies SS and Roberts LJ. F2-isoprostanes as an indicator and risk factor for coronary heart disease. *Free Radic Biol Med*. 2011 March 1; 50(5): 559–566