

# REAKTÍVNE FORMY KYSLÍKA A VÝZNAM ANTIOXIDAČNÝCH LÁTOK PRI HYPERTENZII

Oľga Pecháňová

Ústav normálnej a patologickej fyziológie Slovenskej akadémie vied, Bratislava

Rovnako ako pri experimentálnej i pri klinickej hypertenzii bola dokázaná zvýšená produkcia voľných kyslíkových radikálov, ktorá môže byť zodpovedná za zníženú koncentráciu oxidu dusnatého a zhoršenú vazodilatáciu. Podávanie antioxidantov pri experimentálnej hypertenzii zabránilo zvýšeniu tlaku krvi, ale neredukovalo krvný tlak pri vyvinutej forme hypertenzie. Predpokladáme preto, že reaktívne formy kyslíka hrajú dôležitejšiu úlohu v indukcii než v udržiavaní vysokého tlaku krvi. Rozsiahle klinické štúdie taktiež nepotvrdili benefičný vplyv antioxidantov pri vyvinutej klinickej hypertenzii. Na základe uvedených zistení sa zdá, že podávanie antioxidantov môže slúžiť skôr ako prevencia, než liečba hypertenzie.

**Kľúčové slová:** hypertenzia, kardiovaskulárny systém, oxid dusnatý, antioxidanty.

**Kľúčové slová MeSH:** hypertenzia – patofyziológia; formy kyslíka, reaktívne; systém kardiovaskulárny – patofyziológia; endotel cievny – patofyziológia; oxid dusnatý; antioxidanty – použitie terapeutické.

## REACTIVE OXYGEN SPECIES AND SIGNIFICANCE OF ANTIOXIDANTS IN HYPERTENSION

Oxidative stress has been suggested to be involved in the pathogenesis of experimental as well as human hypertension via a number of possible mechanisms. While chronic administration of antioxidants partially attenuated the blood pressure increase occurring in young hypertensive rats, the same antioxidants were less effective in adult rats with fully developed hypertension. Human studies did not confirm the blood pressure decrease after antioxidant treatment in developed hypertension as well. Thus, the antioxidant administration should be more efficient in the prevention than in the treatment of hypertension.

**Key words:** hypertension, cardiovascular system, nitric oxide, antioxidants.

**Key words MeSH:** hypertension – physiopathology; oxygen species, reactive; cardiovascular system – physiopathology; endothelium, vascular – physiopathology; nitric oxide; antioxidants – therapeutic use.

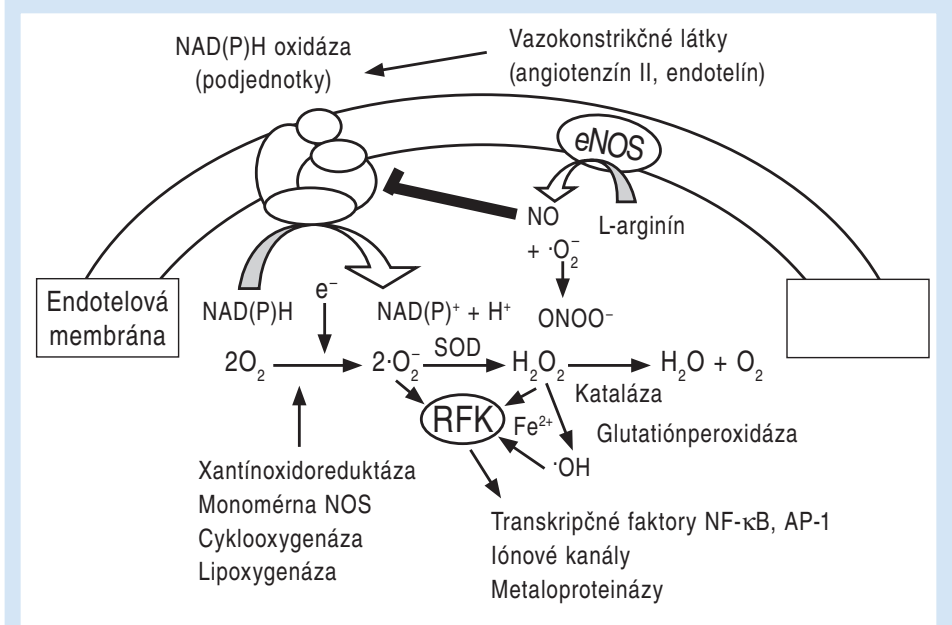
Via pract., 2007, roč. 4 (1): 11–14

## Účinok reaktívnych foriem kyslíka v kardiovaskulárnom systéme

Reaktívne formy kyslíka (RFK), označované aj ako voľné kyslíkové radikály, sú reaktívne deriváty kyslíka, ktoré vznikajú pri redukčno-oxidačných reakciách vo všetkých biologických systémoch. Reaktívne formy kyslíka boli všeobecne považované za vedľajšie produkty poškodených buniek. V súčasnosti je dobre známe, že RFK nie sú iba „toxickou spločinou“ bunkového metabolizmu, ale že patria medzi nevyhnutných sprostredkovateľov bunkovej regulácie a signalizácie. V kardiovaskulárnom systéme hrajú RFK esenciálnu úlohu pri udržiavaní homeostázy. Za fyziologických podmienok sú produkované v nízkych, kontrolovaných množstvách a plnia funkciu signálnych molekúl, zúčastňujú sa na regulácii bunkovej proliferácie, diferenciácie, ale aj na bunkovej smrti – apoptóze. V patofyziológii je ich účinok spojený predovšetkým s dysfunkciou cievneho endotelu, hypertenziou, diabetom mellitus, aterosklerózou a ischemickou chorobou srdca. Medzi hlavné reaktívne formy, ktoré sa zúčastňujú na patofyziologických dejoch patria superoxidové anióny, peroxid vodíka, hydroxylové radikály, ale aj reaktívne formy dusíka ako je oxid dusnatý a peroxyinitrit (14, 17).

Za patofyziologických podmienok, keď sa RFK produkujú dlhodobo vo veľkom množstve, alebo pri poškodení niektorého z antioxidantných systémov, bunky nie sú schopné efektívne vychytávať voľné

Obrázok 1. Reaktívne formy kyslíka a endotelová dysfunkcia.



Vazokonstrikčné (napr. angiotenzín II, endotelín), ale i iné látky (napr. cytokíny) zvyšujú produkciu reaktívnych foriem kyslíka (RFK) prostredníctvom NAD(P)H oxidázy, monomérskej NO syntázy (NOS), cyklooxygenázy a lipoxygenázy. RFK aktivujú nukleárny faktor NF-κB, aktivačný proteín AP-1, metaloproteinázy a ovplyvňujú funkciu iónových kanálov. Superoxiddismutáza (SOD), kataláza a glutatiónpoxidáza aktívne bránia produkciu RFK tvorbou peroxidu vodíka (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) a vody. Endotelová NO syntáza (eNOS) využíva L-arginín ako substrát pri produkcii oxidu dusnatého (NO). Oxid dusnatý zabraňuje asociácii jednotlivých podjednotiek NAD(P)H oxidázy, súčasne však reaguje so superoxidmi za tvorby peroxyinitritov (ONOO<sup>-</sup>), čo prehľbuje endotelovú dysfunkciu.

radikály. Dochádza k akumulácii RFK v organizme, ktoré ďalej oxidujú proteíny, lipidy a nukleové kyseliny. Peroxidácia polynenasýtených lipidov v bunko-

vej membráne má za následok poškodenie integrity membrány a zhoršenie funkcie membránových proteínov. Produktmi peroxidácie membránových

lipidov sú najmä 4-hydroxy-2-nonenal a malonylaldehyd. Tieto aldehydické produkty sú relatívne stabilné a sú schopné difundovať a reagovať s cieľovými štruktúrami vo svojom okolí. Priamym alebo nepriamym atakom RFK na proteíny dochádza k rôznym modifikáciám proteínov a vznikajú karbonylové deriváty aldehydy a ketóny a nitro-deriváty (18).

Posledné štúdie potvrdili skutočnosť, že počas experimentálnej, ale i klinickej hypertenzie sa produkcia voľných radikálov patologicky zvyšuje. Zvýšená produkcia voľných kyslíkových radikálov a radikálov dusíka v cievnej stene má za následok poškodenie až dysfunkciu cievneho endotelu, zvýšenie kontraktility, proliferáciu a hypertrofiu hladkých svalových buniek, apoptózu, migráciu monocytov, peroxidáciu lipidov, zápalové stavy a zvýšenú produkciu proteínov extracelulárnej matrix. Všetky tieto procesy prehľbujú poškodenie cievnej steny pri kardiovaskulárnych ochoreniach vrátane hypertenzie (2). K remodelácii ciev prispievajú aj zápalové procesy senzitivné na redoxný potenciál, ako je expresia prozápalových a adhezívnych molekúl (osteopontín, interleukín-6, cievne a intracelulárne adhezívne molekuly-1), peroxidácia lipidov a migrácia buniek. U pacientov s hypertenziou boli dokázané periférne polymorfonukleárne leukocyty tvoriace superoxidy (11). Spojenie zápalových reakcií s oxidačným stresom vedie k výraznej dysfunkcii cievneho endotelu. V srdci sú RFK tvorené predovšetkým v mitochondriách počas oxidatívnej fosforylácie, ako vedľajší produkt normálneho aeróbného metabolizmu. Nárast RFK v myokarde má za následok vo väčšej či menšej miere porušenie jeho štruktúrnej integrity a poruchy kontraktility (2, 14).

Enzymovými zdrojmi RFK v kardiovaskulárnom systéme sú hlavne nikotínamidadenínukleotidfosfát-oxidáza (NAD(P)H oxidáza), monoména syntáza oxidu dusnatého (NO syntáza) a xantínoxidoreduktáza. Medzi ďalšie zdroje RFK môžeme zaradiť mitochondrie, lipoxygenázu, cyklooxygenázu a oxygenázu závislé od cytochrómu P450 (obrázok 1) (16).

### Hlavné zdroje reaktívnych foriem kyslíka u kardiovaskulárnych ochorení

#### NAD(P)H oxidáza

NAD(P)H oxidáza je membránový enzým, ktorý katalyzuje redukciu kyslíka a je najdôležitejším zdrojom RFK. NAD(P)H oxidáza sa nachádza najmä vo fagocytoch a v bunkách vaskulárneho systému, pričom je aktívna vo všetkých vrstvách cievnej steny. Najlepšie je zatiaľ popísaná fagocytová NAD(P)H oxidáza. Po fosforylácii cytosolových podjednotiek

sa vytvorí komplex, ktorý sa následne presunie do membrány, kde sa spojí s membránovými podjednotkami. Takto aktivovaná oxidáza prenáša elektróny zo substrátu na kyslík za vzniku superoxidu ( $\cdot\text{O}_2^-$ ), (14, 17).

Na rozdiel od fagocytovej NAD(P)H oxidázy, ktorá sa aktivuje až po stimulácii bunky a je produkovaná extracelulárne, cievne oxidázy sú nazhromaždené v bunke a sú konštitutívne aktívne. Niektoré zložky fagocytovej NAD(P)H oxidázy sú prítomné aj v endotelových a hladkých svalových bunkách. NAD(P)H oxidáza je aktivovaná mechanickými stimulmi, hormónmi, vazokonstrikčnými látkami a cytokínmi. V hladkých svalových bunkách ciev NAD(P)H oxidázu aktivuje tiež trombocytový rastový faktor, transformačný rastový faktor, tumor nekrotizujúci faktor a trombín. Najdôležitejším aktivačným stimulom cievnej NAD(P)H oxidázy je však oktapeptid angiotenzín II (obrázok 1). U viacerých modelov hypertenzie bol potvrdený nielen aktivačný účinok Angiotenzínu II na NAD(P)H oxidázu, ale aj na expresiu niektorých jej podjednotiek (11, 17).

#### NO syntáza

Jedným zo zdrojov reaktívnych foriem kyslíka môže byť aj inak fyziologicky dôležitý enzým NO syntáza (NOS). Produkcia RFK prostredníctvom endotelovej NOS v cievnej stene je podmienená nedostatkom substrátu (L-arginín) alebo kofaktorov, ktoré vytvárajú redukčné prostredie (tetrahydrobiopterín). V podmienkach zníženého redukčného prostredia dochádza k rozpájaniu dimérnej formy enzýmu. Ide o tzv. „vypínanie NOS“ (NOS uncoupling), keď je aktivita tohto enzýmu pre produkciu NO znížená a zároveň je zvýšená od NO syntázy závislá produkcia superoxidov. Tento jav bol dokázaný pri ateroskleróze, hypertenzii, diabete a hyperhomocysteinémii. Nárast množstva  $\cdot\text{O}_2^-$  vyprodukovaných NAD(P)H oxidázou počas hypertenzie vedie k oxidácii tetrahydrobiopterínu, zníženiu redukčného prostredia a následne k „vypnutiu“ eNOS, čo ďalej prispieva k zvýšenej produkcii RFK (5).

#### Xantínoxidoreduktáza

Xantínoxidoreduktáza patrí medzi najdôležitejšie zdroje RFK v srdci, ktorý katalyzuje konverziu hypoxantínu na xantín a ďalej až na kyselinu močovú, pričom dochádza k redukcii kyslíka, alebo  $\text{NAD}^+$ . Vzniknutá kyselina močová patrí paradoxne medzi antioxidanty. RFK produkované xantínoxidoreduktázou sú spájané predovšetkým s ischemicko-reperúznym poškodením srdcového tkaniva a so zhoršením relaxácie cievnej steny. Landmesser a spol. (2003) poukázali na skutočnosť, že pri ochoreniach koronárnych artérií sa aktivita xantínoxidoreduktázy

viazanej na endotel koronárnych artérií zvyšuje až o 200 % (5, 8).

### Dysfunkcia cievneho endotelu v hypertenzii

Zhoršená od endotelu závislá relaxácia bola dokázaná u rôznych modelov experimentálnej hypertenzie a v klinickej hypertenzii, čo poukazuje na porušenie endotelovej funkcie a následné zníženie produkcie bioaktívneho NO. Bunkové mechanizmy podieľajúce sa na vývoji endotelovej dysfunkcie však doteraz nie sú celkom známe. Ukazuje sa, že zvýšená produkcia endotelových vazokonstrikčných faktorov ako sú tromboxán A2, endotelíny a endoperoxidy, ako aj produkcia superoxidových aniónov môže prinajmenšom čiastočne vysvetliť vznik endotelovej dysfunkcie v hypertenzii. V tejto súvislosti, zvýšená produkcia superoxidových aniónov v endoteli bola dokumentovaná u potkanov s genetikou (7), NO-deficitnou (8, 12), angiotenzínom II-indukovanou (11) a soľ-senzitívnou hypertenziou (4). Nadmerná produkcia  $\text{O}_2^-$  môže zvyšovať inaktiváciu NO a týmto zapríčiniť zníženie dostupnosti bioaktívneho NO. Napriek tomu, že ide o všeobecne prijatú hypotézu, ktorá pomerne jasne vysvetľuje zníženie vazorelaxačných odpovedí cievnej steny v rôznych modeloch hypertenzie, vplyv hypertenzie na aktivitu a expresiu NO syntázy zostáva naďalej kontroverzný a neobjasnený. Autori niekoľkých prác poukázali na skutočnosť, že farmakologicky indukované zvýšenie krvného tlaku zvyšuje produkciu NO a naopak (8).

Mechanizmus, akým vysoký krvný tlak vedie k zvýšenej produkcii NO nie je objasnený. Je známe, že zmeny v krvnom prietoku ovplyvňujú produkciu endotelového NO a že expresia endotelovej NO syntázy môže byť indukovaná mechanickou silou. Uvažuje sa, že mechanické faktory ako je krvný tlak a pulzová vlna môžu ovplyvniť produkciu NO podobne ako strihové napätie cievnej steny. Skutočne, pri spontánnej hypertenzii je produkcia NO v srdci a cievach zvýšená, avšak ukazovateľ koncentrácie NO, hladina cyklického GMP, zostáva nezmenená alebo je dokonca znížená. Tento rozpor naznačuje, že NO uvoľnený v endoteli spontánne hypertenzných zvierat nie je schopný adekvátne zvýšiť aktivitu guanýlátykylázy, a tým hladinu cGMP. Pravdepodobne je to zapríčinené mechanickou bariérou ako je fibroticky zhrubnutá intima u hypertenzných zvierat, alebo zvýšený oxidačný stres (7, 8). Rovnako ako pri experimentálnej, aj pri klinickej hypertenzii bola dokázaná zvýšená produkcia voľných kyslíkových radikálov, ktorá môže byť zodpovedná za zníženie koncentrácie NO a zhoršenú vazodilatáciu (obrázok 1) (4). Vazokonstrikčné (napr. angiotenzín II, endotelín), ale i iné látky (napr. cytokíny) zvyšujú produkciu reaktívnych foriem kyslíka prostredníctvom NAD(P)H

oxidázy, monomérskej NO syntázy, cyklooxygenázy a lipoxygenázy. RFK aktivujú nukleárny faktor NF- $\kappa$ B, aktivačný proteín AP-1, metaloproteinázy a ovplyvňujú funkciu iónových kanálov. Oxid dusnatý zabraňuje asociácii jednotlivých podjednotiek NAD(P)H oxidázy, avšak súčasne reaguje so superoxidmi za tvorby peroxynitritov, čo prehľbuje endotelovú dysfunkciu. Zdá sa, že nerovnováha v produkcii NO a  $O_2^-$  je všeobecným javom hypertenzie.

### Antioxidačná terapia a jej účinok v experimentálnej hypertenzii

Účinok antioxidačnej terapie je najviac študovaný na modeli spontánne hypertenzných a NO deficitných potkanov. Naše výsledky poukázali na fakt, že účinok antioxidantu s tiolovou skupinou N-acetylcysteínu na krvný tlak závisí od stavu vyvíjajúcej sa spontánnej hypertenzie. Benefičný vplyv tejto látky spočíva v priamom vychytávaní voľných kyslíkových radikálov, v schopnosti zvýšiť expresiu endotelovej NOS a v stabilizácii NO prostredníctvom jeho väzby na tiolovú skupinu (10). Tento priaznivý účinok N-acetylcysteínu sa v konečnom dôsledku prejavil v čiastočnej prevencii zvýšenia tlaku, pokiaľ bol podaný zvieratám pred alebo súčasne s nastupujúcou fázou hypertenzie (4 – 6 týždňovým). Preventívny účinok tempolu (mimetika superoxidismutázy) bol menej

výrazný než účinok N-acetylcysteínu (12). Pokiaľ bol N-acetylcysteín podaný zvieratám s plne rozvinutou hypertenziou, jeho benefičný efekt nevedol k zníženému tlaku krvi, pravdepodobne kvôli sekundárnym zmenám (zhrubnutá cievna stena, hypertrofia srdca, zvýšená koncentrácia vazokonstrikčných faktorov) spôsobených hypertenziou. Účasť sekundárných zmien na nedostatočnom prejave priaznivých vlastností N-acetylcysteínu sme dokázali v in vitro experimentoch, kde uvedená látka aktivovala NO syntázu vo femorálnej artérii u normotenzných i hypertenzných zvierat, avšak zvýšená produkcia NO viedla k zvýšenej relaxácii femorálnej artérie len u normotenzných zvierat (8, 10). Naše výsledky teda naznačujú, že chronické podávanie N-acetylcysteínu interferuje s vyvíjajúcou sa hypertenziou, ale neznižuje tlak krvi u vyvinutej hypertenzie.

Podávanie antioxidantu, melatonínu čiastočne zabránilo zvýšeniu tlaku krvi u spontánnej hypertenzie a zvýšilo aktivitu NO syntázy v srdci a obličkách potkanov. Na rozdiel od N-acetylcysteínu, melatonín nebol schopný zvýšiť expresiu endotelovej NOS, avšak rovnako ako N-acetylcysteín znížil koncentráciu konjugovaných diénov a expresiu redox-senzitívneho transkripčného faktora – nukleárneho faktora- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Zatiaľ čo N-acetylcysteín nemal vplyv na tlak krvi u vyvinutej formy spontánnej hypertenzie,

melatonín dokázal u tejto formy čiastočne, avšak signifikantne znížiť krvný tlak. Predpokladáme, že iné mechanizmy, rozdielne od zvýšenia aktivity NO syntázy a zníženia voľných kyslíkových radikálov, sú zodpovedné za tento účinok melatonínu (8).

U vyvíjajúcej sa NO-deficitnej hypertenzie podávanie polyfenolov izolovaných z červeného vína viedlo k čiastočnej prevencii nárastu tlaku krvi. Polyfenoly izolované z červeného vína boli dokonca schopné znížiť tlak krvi, redukovať myokardiálnu fibrózu a hrúbku steny aorty v rozvinutej fáze NO-deficitnej hypertenzie. Relaxačné odpovede aorty na acetylcholín dosahovali pritom úroveň odpovedí normotenzných potkanov. Tieto účinky polyfenolov boli spojené s nárastom aktivity NO syntázy a s redukcii oxidáčného stresu v tkanivách kardiovaskulárneho systému a v obličkách (1, 9).

Posledné práce poukazujú na antioxidačný účinok známych antihypertenzívnych látok (14). Dokázali sme, že v modeli NO-deficitnej hypertenzie, spironolakton a simvastatín zvýšili aktivitu NO syntázy súčasne so znížením koncentrácie voľných kyslíkových radikálov, čo v konečnom dôsledku zabraňovalo zvýšeniu tlaku krvi (8). Ukazuje sa, že podávanie ACE inhibítorov alebo antagonistov angiotenzínu II vedie taktiež k zlepšeniu rovnováhy v produkcii NO a  $O_2^-$ . Dokazuje to

# OMRON

## Merače krvného tlaku pre domáce aj lekárske použitie



### Kvalita a presnosť založená na skúsenostiach

Meranie krvného tlaku je veľmi jemná a precízna záležitosť. Spoločnosť OMRON si to uvedomuje a vyvíja najmodernejšie prístroje, ktoré spĺňajú aj tie najvyššie kritériá. Vďaka rozsiahlym a dlhodobým skúsenostiam s technológiami merania krvného tlaku ponúkame trvalú kvalitu a vysokú presnosť, ktorá je u všetkých modelov aj klinicky overená. Na výber máte celý rad prístrojov s manžetou na pažu alebo na zápästie.



OMRON Vám ponúka aj najnovšiu technológiu Jedinečný inteligentný systém nafukovania manžety, ktorý Vám prináša mnoho výhod.



**V predaji v zdravotníckych potrebách a lekárňach.**

fakt, že inhibítory ACE zvýšili produkciu NO a znížili akumuláciu  $O_2^-$  u spontánne hypertenzných potkanov a antagonistí receptorov angiotenzínu II typu 1 potlačili zvýšenú produkciu redox-senzitívneho transkripčného faktora u NO-deficitnej hypertenzie (3). Nezanedbateľná je aj skutočnosť, že tiolová skupina ACE inhibítora kaptoprilu prispieva k zlepšeniu oxidačného stavu v rôznych modeloch hypertenzie (8).

### Antioxidačná terapia a jej účinok v klinickej hypertenzii

Antioxidačná terapia sa často ocitá v dvoch extrémoch: na jednej strane je tendencia používať antioxidanty pri všetkých kardiovaskulárnych ochoreniach, na strane druhej tendencia nepodávať ich vôbec. Štúdia DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) v snahe zistiť antihypertenzný účinok antioxidantov v ich prirodzenej forme sledovala vplyv diéty bohatej na zeleninu a ovocie na krvný tlak hypertenzných pacientov. Zeleninová i ovocná diéta dokázala znížiť klinický i ambulatný tlak krvi porovnateľne, pričom najlepšie výsledky boli dosiahnuté pri kombinovanej zeleninovo-ovocnej diéte. Pokles tlaku krvi bol spojený so zvýšenou antioxidačnou kapacitou v sére pacientov a so zníženou hladinou malondialdehydu (6). Štúdia DASH2, ktorá sa okrem antioxidačnej diéty zamerala aj na zníženie príjmu sodíku, poukázala na význam kombinácie zvýšeného príjmu antioxidantov so súčasným obmedzením príjmu sodíka (13). Posledné štúdie podobných diét však poukazujú na obmedzenú časovú závislosť. Po roku antioxidačnej diéty sa stratil významný rozdiel v tlaku krvi medzi hypertenznými pacientmi, ktorí ju dostávali a kontrolnou hypertenznou skupinou. Súčasne sa vyrovnala hladina oxidačných markerov u oboch hypertenzných skupín (15).

Podávanie čistých antioxidantov hypertenzným pacientom prinieslo kontroverzné výsledky. Jedna z najväčších štúdií pod vedením „Heart Protection Collaborative Group“ nepotvrdila počas piatich rokov sledovania rozdiel v tlaku krvi u skupiny pacientov, ktorá dostávala kombináciu vitamínu C, vitamínu E a beta karoténu. Kombinácia zinku, vitamínu C, alfa tokoferolu a beta karoténu bola úspešná v znížení systolického tlaku krvi u hypertenznej, ale

i normotenznej skupiny. Diastolický krvný tlak táto kombinácia neovplyvnila. Samotné podávanie vitamínu C alebo vitamínu E krvný tlak znižovalo, alebo zvyšovalo v závislosti od sprievodných javov hypertenzie, dávky vitamínu, doby užívania a podmienok jednotlivých štúdií (15).

### Záver

Kedže podávanie antioxidantov pri spontánnej a NO-deficitnej hypertenzii zabránilo zvýšeniu tlaku krvi, ale neredukovalo krvný tlak pri vyvinutej forme hypertenzie, predpokladáme, že voľné kyslíkové radikály hrajú dôležitejšiu úlohu v indukcii než v udržiavaní vysokého tlaku krvi. Tento výsledok je v zhode so zistením, že expresia enzýmov zodpovedných za produkciu voľných kyslíkových radikálov sa zvyšuje ešte v prehypertenznej fáze spontánnej hypertenzie. Rozsiahle klinické štúdie taktiež nepotvrdili benefičný vplyv antioxidantov vo vyvinutej klinickej hypertenzii. Na základe uvedených zistení

sa zdá, že podávanie antioxidantov môže slúžiť skôr ako prevencia, než liečba hypertenzie.

Antihypertenzný účinok rôznych antioxidantov sa môže prejaviť jednak na úrovni rezistentných ciev, ako aj na úrovni centrálného nervového systému, čo vedie k ovplyvneniu sympatikového tonusu s výrazným účinkom na kontrolu tlaku krvi. Rovnako, oxid dusnatý pôsobí nielen ako periférny relaxačný faktor, ale je zahrnutý v centrálnej regulácii sympatikového tonusu. Porozumenie procesov, ktoré regulujú rovnováhu vazoaktívnych látok na periférnej a centrálnej úrovni môže viesť k efektívnejšej terapii hypertenzie a k predchádzaniu a liečbe orgánového poškodenia v dôsledku hypertenznej choroby.

*Práca bola podporená grantom VEGA 2/6148/26.*

### RNDr. Oľga Pechánová, DrSc.

Ústav normálnej a patologickej fyziológie Slovenskej akadémie vied, Sienkiewiczova 1, 813 71 Bratislava  
e-mail: olga.pechanova@savba.sk

### Literatúra

- Bernátová I, Pechánová O, Babál P, et al. Wine polyphenols improve cardiovascular remodeling and vascular function in NO-deficient hypertension. *Am. J. Physiol.*, 2002, 282: H942–H948.
- Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ. Res.*, 2000, 86: 494–501.
- Kitamoto S, Egashira K, Kataoka C, et al. Increased activity of nuclear factor-kappaB participates in cardiovascular remodeling induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis in rats. *Circulation*, 2000, 102: 806–812.
- Kuneš J, Hojná S, Kadlecová M, et al. Altered balance of vasoactive systems in experimental hypertension: the role of relative NO deficiency. *Physiol. Res.*, 2004, 53 (Suppl 1): S23–S34.
- Landmesser U, Dikalov S, Price SR, et al. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J. Clin. Invest.* 2003, 111: 1201–1209.
- Miller ER, Appel RJ, Risby TH. Effect of dietary patterns on measures of lipid peroxidation: Results from a randomized clinical trial. *Circulation*, 1998, 98: 2390–2395.
- Noll G, Tschudi M, Nava E, Luscher TF. Endothelium and high blood pressure. *Int. J. Microcirc.*, 1997, 17: 273–279.
- Pechánová O. Antioxidant treatment in experimental hypertension. In: *Experimental Hypertension and Ischemic Heart Disease* (Eds.: L. Bachárová, J. Kyselovič, J. Slezák) Veda, Publishing House of Slovak Academy of Sciences, Bratislava, 2005, 129–145.
- Pechánová O, Bernátová I, Babál P, et al. Red wine polyphenols prevent cardiovascular alterations in L-NAME-induced hypertension. *J. Hypertens.*, 2004, 22: 1551–1559.
- Pechánová O, Zicha J, Kojšová S, et al. Effect of chronic N-acetylcysteine treatment on the development of spontaneous hypertension. *Clin. Sci. (Lond)*, 2006, 110: 235–242.
- Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation: contribution to alterations of vasomotor tone. *J. Clin. Invest.*, 1996, 97: 1916–1923.
- Rauchová H, Pechánová O, Kuneš J, et al. Chronic N-acetylcysteine administration prevents development of hypertension in N(omega)-nitro-L-arginine methyl ester-treated rats: the role of reactive oxygen species. *Hypertens. Res.*, 2005, 28: 475–482.
- Sacks FM, Svetkey LP, Wollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344: 3–10.
- Touyz RM, Schiffrin EL. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. *Histochem. Cell. Biol.* 2004, 4: 339–352.
- Ward NC, Croft KD. Hypertension and oxidative stress. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2006, 33: 872–876.
- Zacks MA, Wen JJ, Vyatkin G, et al. An overview of chagasic cardiomyopathy: pathogenic importance of oxidative stress. *An. Acad. Bras. Cienc.* 2005, 77: 695–715.
- Zalba G, Beaumont FJ, San Jose G, et al. Is the balance between nitric oxide and superoxide altered in spontaneously hypertensive rats with endothelial dysfunction? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2001, 16: 2–5.
- Zarkovic N. 4-Hydroxynonenal as a bioactive marker of pathophysiological processes. *Mol. Aspects Med.*, 2003, 24: 281–291.