

## ОКСИДАТИВЕН СТРЕС И НЕГОВА РОЛЯ ПРИ СЪРДЕЧНОСЪДОВИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

**Д. Смилкова, А. Крушка**

*Кардиологична клиника, УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“ – Стара Загора*

## OXIDATIVE STRESS AND ITS ROLE IN CARDIOVASCULAR DISEASES

**D. Smilkova, A. Krushka**

*Cardiology Clinic, University Multiprofile Hospital for Active Treatment „Prof. Dr. Stoyan Kirkovich“ – Stara Zagora*

**Резюме.** Оксидативният стрес играе критична роля в развитието и прогресията на сърдечносъдовите заболявания. Този обзор представя същността на оксидативния стрес и неговата връзка със сърдечносъдовите проблеми. Обсъждат се механизмите на възникване на стреса, неговите влияния върху клетъчните структури и възможните терапевтични стратегии за намаляване на вредните ефекти. Разглеждат се актуални изследвания и перспективи за бъдещи посоки в областта на оксидативния стрес и сърдечносъдовите заболявания.

**Ключови думи:** оксидативен стрес, възпаление, сърдечна хипертрофия, сърдечна недостатъчност, апоптоза, антиоксиданти, исхемична болест на сърцето

**Адрес**

за кореспонденция: д-р Александър Крушка, e-mail: stackhouse89@mail.ru

**Abstract.** Oxidative stress plays a critical role in the development and progression of cardiovascular diseases. This review presents the essence of oxidative stress and its association with cardiovascular issues. It discusses the mechanisms underlying stress formation, its impacts on cellular structures, and potential therapeutic strategies to mitigate its harmful effects. Current research and future perspectives in the field of oxidative stress and cardiovascular diseases are also explored.

**Key words:** oxidative stress, inflammation, heart hypertrophy, heart failure, apoptosis, antioxidant, ischemic heart disease

**Address**

for correspondence: Alexandr Krushka, MD, e-mail: stackhouse89@mail.ru

### ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечносъдовите заболявания имат мулти-факторна генеза и са водещата причина за смърт по света според данни на Световната здравна организация (СЗО) за 2010 г. [1]. Патофизиологията на сърдечносъдовите заболявания, причинена предимно от атеросклероза, включва преустройство на кръвоносните съдове, което може да доведе до ограничаване на кръвообращението и до засягане на сърцето и нервната система. Сърдечносъдовите заболявания включват няколко нозологични единици като коронарна болест, инсулт, хипертония,

### INTRODUCTION

Cardiovascular diseases have a multifactorial genesis and are the leading cause of mortality worldwide according to data from the World Health Organization (WHO) for 2010 [1]. The pathophysiology of cardiovascular diseases, predominantly caused by atherosclerosis, involves vascular remodeling, which may lead to restriction of blood flow and subsequent involvement of the heart and nervous system. Cardiovascular diseases encompass several nosological entities such as coronary artery disease, stroke, hyper-

сърдечна недостатъчност, вродени сърдечни заболявания и съдови заболявания. Основните рискови фактори за сърдечносъдовите заболявания са затлъстяване, захарен диабет, тютюнопушене, заседнал и нездравословен начин на хранене, както и генетична предразположеност. Стареенето е също един от рисковете, тъй като повишава разпространението на сърдечносъдовите заболявания основно поради засилването на оксидативния стрес. Действително, оксидативният стрес е важен фактор, влияещ на прогресията на сърдечносъдовите заболявания. В този обзор ще разгледаме физиологичната роля на продукцията на реактивни кислородни видове (ROS) в сърцето и съдовете. След това ще разгледаме значение на оксидативния стрес при сърдечносъдовите заболявания и ще се фокусираме върху ROS, произведени от NADPH-оксидазата или по време на дисфункция на съдовия ендотел или митохондриите [17]. В последната част на прегледа ще разгледаме новите терапевтични стратегии, които в момента се изучават и целят комплексна защита на сърдечносъдовата система.

### **РОЛЯ НА ОКСИДАТИВНИЯ СТРЕС ПРИ СЪРДЕЧНОСЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

Реактивните кислородни видове (ROS) са високореактивни химични видове, съдържащи кислород, включително супероксидния ( $O_2^-$ ) и хидроксилните ( $OH^-$ ) аниони, както и водородния пероксид ( $H_2O_2$ ) [31]. При нормални физиологични условия нивата на ROS се контролират стриктно чрез дейността на антиоксидантни ензими, вкл. супероксид дисмутазата, каталазата и глутатион пероксидазата [7]. В сърцето ROS играят основна роля за клетъчната хомеостаза при ниски концентрации, тъй като регулират множество физиологични сигнални пътища и биологични процеси [19]. Оксидативният стрес се дефинира като дисбаланс между производството на ROS и ендогенните антиоксидантни механизми за защита, като резултатът е прекомерни ROS, свързани с множество патофизиологични пътища в сърцето [8].

### **СВОБОДНИ РАДИКАЛИ И АКТИВНИ ФОРМИ НА КИСЛОРОДА (ROS)**

Свободните радикали са парамагнитни частици – молекули, атоми или йони, притежаващи един или повече несдвоени електрони в електронната си обвивка. Несдвоените електрони обуславят повишената реактивност на свободния радикал [5, 6]. Свободните радикали участват в верижни реакции, при които се образуват нови свободни радикали. В резултат на окислително-редукционните процеси,

tension, heart failure, congenital heart diseases, and vascular diseases. The main risk factors for cardiovascular diseases include obesity, diabetes mellitus, smoking, sedentary lifestyle and unhealthy diet, as well as genetic predisposition. Aging is also a risk factor, as it increases the prevalence of cardiovascular diseases mainly due to the enhancement of oxidative stress. Indeed, oxidative stress is an important factor influencing the progression of cardiovascular diseases. In this review, we will examine the physiological role of reactive oxygen species (ROS) production in the heart and blood vessels. We will then discuss the significance of oxidative stress in cardiovascular diseases and focus on ROS produced by NADPH oxidase or during dysfunction of vascular endothelium or mitochondria [17]. In the final part of this review, we will examine new therapeutic strategies currently under investigation that aim to provide comprehensive protection of the cardiovascular system.

### **ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES**

Reactive oxygen species (ROS) are highly reactive oxygen-containing chemical species, including the superoxide ( $O_2^-$ ) and hydroxyl ( $OH^-$ ) anions, as well as hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) [31]. Under normal physiological conditions, ROS levels are tightly controlled through the activity of antioxidant enzymes, including superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase [7]. In the heart, ROS play a fundamental role in cellular homeostasis at low concentrations, as they regulate numerous physiological signaling pathways and biological processes [19]. Oxidative stress is defined as an imbalance between ROS production and endogenous antioxidant defense mechanisms, resulting in excessive ROS levels associated with multiple pathophysiological pathways in the heart [8].

### **FREE RADICALS AND REACTIVE OXYGEN SPECIES (ROS)**

Free radicals are paramagnetic particles – molecules, atoms, or ions possessing one or more unpaired electrons in their electron shell. The presence of unpaired electrons determines the increased reactivity of free radicals [5, 6]. Free radicals participate in chain reactions in which new free radicals are formed. As a result of oxidation–reduction processes occur-

които протичат в организма, се образуват активни форми на кислорода (ROS) [6, 8]. ROS е термин, включващ както свободни кислород-съдържащи радикали (супероксиден, хидроксилен, пероксилен и хидропероксилен радикал), така и водороден пероксид ( $H_2O_2$ ), хипохлоритна киселина (HClO), озон ( $O_3$ ), триоксидан ( $H_2O_3$ ) [31]. В някои случаи ROS се формират специфично, за да послужат за извършване на основни биохимични процеси, докато в други случаи те представляват продукти на метаболитни процеси [7, 8].

### Основни характеристики на най-често срещаните активни форми на кислорода (ROS) в организма

**Супероксид** – образува се чрез едноелектронна редукция на кислорода. Той може да възникне както при метаболитни процеси, така и при облъчване с радиация. Супероксидът е основен ROS продукт, който може да взаимодейства с други молекули, образувайки вторични ROS [31].

**Водороден пероксид** – образува се чрез спонтанна дисмутация на супероксидни радикали. По молекулната си структура наподобява водата и дифундира много бързо както в клетката, така и в междуклетъчното пространство. Водородният пероксид има значителна роля в клетъчната сигнализация и е важен за клетъчната редокс-хомеостаза [64].

**Хидроксилният радикал** е един от продуктите на едноелектронната редукция на молекулния кислород. Той е изключително реактивен и има кратък живот в сравнение с другите ROS. Формира се по няколко различни механизма, вкл. разпадане на водата под влияние на йонизираща радиация [65].

### Източници на ROS в живата клетка

Съществуват два основни източника на ROS в клетката:

- **Екзогенни източници** – физични и химични фактори, като йонизиращи лъчения, UV радиация, високо налягане на кислород, топлинни въздействия, ултразвук и индустриални химични замърсители, могат да генерират ROS като страничен продукт [31].

- **Ендогенни източници** – ROS са функционални продукти, получени чрез действието на клетъчните защитни механизми (като NADPH оксидазния комплекс и дихателната верига в митохондриите) и в клетъчната имунна система (напр. фагоцитиращи клетки като моноцити и макрофаги) [36].

### Продуциране на ROS при третиране с химиотерапевтици

Химиотерапевтиците, като антрациклините (напр. доксорубин), винкристин, етопозид и др., генерират значително количество ROS при тяхното

ring in the body, reactive oxygen species (ROS) are generated [6, 8]. ROS is a term encompassing both oxygen-containing free radicals (superoxide, hydroxyl, peroxy, and hydroperoxy radicals) and non-radical oxygen derivatives such as hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ), hypochlorous acid (HClO), ozone ( $O_3$ ), and trioxygen ( $H_2O_3$ ) [31]. In some cases, ROS are generated deliberately to perform essential biochemical processes, whereas in others they represent by-products of metabolic reactions [7, 8].

### Main Characteristics of the Most Common Reactive Oxygen Species (ROS) in the Body

**Superoxide** – formed through one-electron reduction of oxygen. It may arise during metabolic processes as well as during radiation exposure. Superoxide is a primary ROS product capable of interacting with other molecules to form secondary ROS [31].

**Hydrogen peroxide** – formed through spontaneous dismutation of superoxide radicals. Its molecular structure resembles water and it diffuses rapidly both within the cell and in the intercellular space. Hydrogen peroxide plays a significant role in cellular signaling and is essential for cellular redox homeostasis [64].

**Hydroxyl radical** – one of the products of one-electron reduction of molecular oxygen. It is extremely reactive and has a very short lifespan compared with other ROS. It is formed through several mechanisms, including water radiolysis under the influence of ionizing radiation [65].

### Sources of ROS in the Living Cell

There are two main sources of ROS in the cell:

- **Exogenous sources** – physical and chemical factors such as ionizing radiation, UV radiation, high oxygen pressure, thermal exposure, ultrasound, and industrial chemical pollutants, can generate ROS as a by-product [31].

- **Endogenous sources** – ROS are functional products generated through the action of cellular defense mechanisms (such as the NADPH oxidase complex and the mitochondrial respiratory chain) and within the cellular immune system (e.g., phagocytic cells such as monocytes and macrophages) [36].

### ROS Production During Chemotherapeutic Treatment

Chemotherapeutic agents such as anthracyclines (e.g., doxorubicin), vincristine, etoposide, and others generate significant amounts of ROS during their use

приложение за лечение на различни видове ракови заболявания [4]. Тези ROS могат да доведат до увреждане на клетъчната редокс-хомеостаза и да бъдат свързани със страничните токсични ефекти на химиотерапията – напр. кардиотоксичността, което се наблюдава при доксорубин [4].

### Антиоксидантната система

Няколко антиоксидантни механизма предпазват биологичните системи от токсичността на ROS. Те включват както антиоксидантни ензими със специфично разпределение (като супероксид дисмутаза (SOD), каталаза, глутатион пероксидаза, глутатион-S-трансфераза и глюкоза-6-фосфат дехидрогеназа), така и неензимни антиоксиданти като билирубин,  $\alpha$ -токоферол и  $\beta$ -каротен [5].

- **Супероксид дисмутазата (SOD)** е металлопротеин, който катализира трансформацията на супероксид анион ( $\bullet\text{O}_2^-$ ) във водороден пероксид ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). Той е най-ефективният антиоксидантен ензим при хората. SOD предотвратява образуването на пероксинитрит ( $\text{ONOO}^-$ ), инхибирайки реакцията му с азотен оксид (NO). В човешкия организъм съществуват три изоформи на SOD с различно субклетъчно разпределение: SOD1 в цитозола, SOD2 в митохондриите и SOD3 в екстрацелуларното пространство. Включването на SOD е доказано в различни сърдечносъдови заболявания; например, недостигът на SOD2 води до митохондриален оксидативен стрес и хипертрофия на сърдечните миоцити [5].

- **Каталазата** е тетрамерен хемен протеин, детоксикиращ водородния пероксид до вода и кислород. Тя демонстрира каталитична детоксикационна активност при висока концентрация на  $\text{H}_2\text{O}_2$ , като също така може да пероксидира различни субстрати при ниска концентрация на воден пероксид [5].

- **Пероксиредоксините (Prx)** са ензими, които редуцират различни пероксиди, включително водороден пероксид и пероксинитрит. В човешкия организъм съществуват шест различни изоформи на Prx със специфично клетъчно разпределение. Prx2 и Prx4 участват в кардиомиопатията и сърдечната недостатъчност [5].

- **Глутатионът (GSH)** е важен вътреклетъчен тиолен антиоксидант, който преобладава в редуцираната си форма (GSH). Той има множество антиоксидантни свойства, вкл. хелиране на преходни метали и възстановител на витамини С и Е. GSH реагира с хидроксилния радикал и пероксиди [5].

- **Аскорбинова киселина (витамин С).** Витамин С е водоразтворим антиоксидант, който се придобива основно чрез храната. Той е изключително ефективен в предотвратяването на липидна пероксидация [43].

in the treatment of various types of malignancies [4]. These ROS may disrupt cellular redox homeostasis and are associated with toxic side effects of chemotherapy – for example, cardiotoxicity, which is observed with doxorubicin therapy [4].

### The Antioxidant System

Several antioxidant mechanisms protect biological systems from ROS toxicity. These include antioxidant enzymes with specific distribution (such as superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, and glucose-6-phosphate dehydrogenase), as well as non-enzymatic antioxidants such as bilirubin,  $\alpha$ -tocopherol, and  $\beta$ -carotene [5].

- **Superoxide dismutase (SOD)** is a metalloprotein that catalyzes the conversion of the superoxide anion ( $\bullet\text{O}_2^-$ ) into hydrogen peroxide ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). It is the most efficient antioxidant enzyme in humans. SOD prevents the formation of peroxynitrite ( $\text{ONOO}^-$ ) by inhibiting its reaction with nitric oxide (NO). In the human body, three isoforms of SOD exist with different subcellular distribution: SOD1 in the cytosol, SOD2 in mitochondria, and SOD3 in the extracellular space. The involvement of SOD has been demonstrated in various cardiovascular diseases; for example, deficiency of SOD2 leads to mitochondrial oxidative stress and hypertrophy of cardiac myocytes [5].

- **Catalase** is a tetrameric heme protein that detoxifies hydrogen peroxide into water and oxygen. It exhibits catalytic detoxification activity at high concentrations of  $\text{H}_2\text{O}_2$  and can also peroxidize various substrates at low hydrogen peroxide concentrations [5].

- **Peroxiredoxins (Prx)** are enzymes that reduce various peroxides, including hydrogen peroxide and peroxynitrite. In the human organism, six different Prx isoforms exist with specific cellular distribution. Prx2 and Prx4 are involved in cardiomyopathy and heart failure [5].

- **Glutathione (GSH)** is an important intracellular thiol antioxidant that predominates in its reduced form (GSH). It possesses multiple antioxidant properties, including chelation of transition metals and regeneration of vitamins C and E. GSH reacts with hydroxyl radicals and peroxides [5].

- **Ascorbic acid (vitamin C)** is a water-soluble antioxidant obtained primarily through diet. It is highly effective in preventing lipid peroxidation [43].

• **Витамин Е (α-токоферол)** включва различни изомери на токоферол и е основен антиоксидант, предотвратяващ липидната пероксидация благодарение на своята липофилна природа и местоположение в клетъчните мембрани [66].

### Оксидативен стрес и неговите въздействия върху човешкия организъм

Оксидативният стрес може да има както физиологично, така и патологично въздействие върху човешкия организъм [67]. **Физиологичният ефект** на оксидативния стрес включва някои ключови функции, играещи важна роля за нормалното функциониране на организма:

- **Сигнализация на клетки.** Оксидантите участват във важни сигнални пътища в клетките, което регулира клетъчната репликация, растежа и промените във формата и функцията на клетките [67].

- **Имунна функция.** Някои свободни радикали се използват от имунната система за унищожаване на инфекции чрез фагоцитоза и други механизми [68].

- **Метаболизъм.** Оксидантите участват в метаболитните процеси, като помагат за разграждането на глюкоза за производство на енергия.

- **Регулация на генетичната експресия.** Оксидантите могат да влияят на активността на гените и техните функции в клетките, регулирайки различни биологични процеси [69].

- **Регулация на сърдечносъдовата функция.** Оксидативният стрес играе положителна роля в поддържането на нормалната функция на сърцето и кръвоносните съдове. Ниските нива на оксидативен стрес могат да поддържат нормалния сърдечен ритъм и да регулират съдовия тонус [70].

Патологичният ефект на оксидативния стрес включва негативни последици върху различни аспекти на човешкия организъм. В патологични условия, реактивните кислородни видове (ROS) могат да предизвикат оксидативни модификации на основните клетъчни компоненти като липиди, протеини и ДНК [69]. Тези оксидативни промени могат да доведат до дисфункция в сърцето и съдовата система, като:

- **Дисфункция на сърцето:** ROS може да модулират съкратимостта чрез оксидация на протеини като SERCA 2A и съкращаващите протеини актин и тропомиозин, което води до дисфункция в сърдечните съкращения и може да наруши нормалния сърдечен ритъм [70].

- **Дисфункция на съдовете:** Оксидативният стрес предизвиква ендотелна дисфункция, включително намаляване на биодоставката на азотен оксид (NO), който е ключов за регулирането на съдовия тонус. Този процес може да увеличи склонността към възпаление и да допринесе за разви-

• **Vitamin E (α-tocopherol)** comprises various tocopherol isomers and is a major antioxidant that prevents lipid peroxidation due to its lipophilic nature and localization within cellular membranes [66].

### Oxidative Stress and Its Effects on the Human Body

Oxidative stress may exert both physiological and pathological effects on the human organism [67].

#### Physiological effects of oxidative stress

The physiological effects include several key functions essential for normal body function:

- **Cell signaling.** Oxidants participate in important intracellular signaling pathways regulating cell replication, growth, and changes in cell shape and function [67].

- **Immune function.** Certain free radicals are used by the immune system to destroy infections through phagocytosis and other mechanisms [68].

- **Metabolism.** Oxidants participate in metabolic processes, assisting in glucose breakdown for energy production.

- **Regulation of gene expression.** Oxidants can influence gene activity and cellular functions, regulating various biological processes [69].

- **Regulation of cardiovascular function.** Oxidative stress plays a positive role in maintaining normal cardiac and vascular function. Low levels of oxidative stress can support normal heart rhythm and regulate vascular tone [70].

The pathological effects include negative consequences affecting various aspects of the human organism. Under pathological conditions, reactive oxygen species (ROS) can induce oxidative modifications of major cellular components such as lipids, proteins, and DNA [69]. These oxidative changes may lead to dysfunction of the heart and vascular system, including:

- **Cardiac dysfunction:** ROS may modulate contractility through oxidation of proteins such as SERCA2a and the contractile proteins actin and tropomyosin, leading to impaired cardiac contraction and disruption of normal heart rhythm [70].

- **Vascular dysfunction:** Oxidative stress induces endothelial dysfunction, including reduced bioavailability of nitric oxide (NO), which is crucial for regulation of vascular tone. This process may increase inflammatory susceptibility and contribute to the de-

тието на атеросклероза и други сърдечносъдови заболявания [71].

- **Дислипидемия:** Оксидативният стрес може да участва в развитието на дислипидемия чрез окислителни промени в LDL холестерола, което стимулира възпалителния процес и може да допринесе за формирането на атеросклеротични плаки [72].

Тези аспекти подчертават сложния и двустранен характер на оксидативния стрес, който може да бъде както полезен, така и вреден в зависимост от неговото ниво и контекста на дейността му в организма.

### Влиянието на оксидативния стрес върху сърцето

**Сърдечна хипертрофия.** Сърдечната хипертрофия е увеличение на размера на кардиомиоцитите и задебеляване на стената на сърдечните камери (лява или дясна камера), което се наблюдава при увеличено работно натоварване на сърцето. В началото това се смята за адаптивна реакция, която позволява на сърцето да се приспособи към повишения работен товар и биомеханичен стрес [73]. Продължаващата хипертрофия обаче може да доведе до маладаптивно пренареждане на сърдечния мускул, което е асоциирано с неговата дисфункция и сърдечна недостатъчност [73].

Физиологичната хипертрофия, като тази, която се случва след тренировка или по време на бременност, е насочена към поддържане на нормалната съкратимост на сърцето и предотвратяване на неблагоприятни ефекти в дългосрочен план [74]. В сравнение с това патологичната хипертрофия, която се наблюдава при пациенти с хронична хипертония или след инфаркт на миокарда, често води до сърдечна дисфункция, сърдечна недостатъчност и изменения в екстрацелуларната матрица, които могат да насърчават фиброзата. Молекулната патогенеза на сърдечната хипертрофия включва различни фактори, сред които оксидативният стрес е идентифициран като ключов посредник при различни етиологии. Изследванията показват, че при различни модели на сърдечна хипертрофия при мишки, оксидативният стрес е свързан с шест общи клетъчни процеса, включително стареене, контракция, развойни процеси, клетъчна диференциация и пролиферация [74]. Изследванията също така демонстрират, че глобалният показател за оксидативен стрес, който включва показатели за оксидативно увреждане и антиоксидантен капацитет (OXY-SCORE), може да разграничи лица с хипертрофия на лявата камера, независимо от другите рискови фактори [75]. Освен това високите нива на протеинови карбонилни съединения в плазмата се свързват с ексцентрична хипертрофия на лявата камера при пациенти с хронична хемодиализа [75].

velopment of atherosclerosis and other cardiovascular diseases [71].

- **Dyslipidemia:** Oxidative stress may participate in the development of dyslipidemia through oxidative modification of LDL cholesterol, stimulating inflammatory processes and contributing to atherosclerotic plaque formation [72].

These aspects highlight the complex and dual nature of oxidative stress, which may be both beneficial and harmful depending on its level and the biological context in which it acts.

### Effects of Oxidative Stress on the Heart

**Cardiac hypertrophy.** Cardiac hypertrophy is characterized by enlargement of cardiomyocytes and thickening of the walls of the heart chambers (left or right ventricle), observed under conditions of increased cardiac workload. Initially, it is considered an adaptive response that allows the heart to adjust to increased workload and biomechanical stress [73]. However, persistent hypertrophy may lead to maladaptive remodeling of the myocardium, which is associated with cardiac dysfunction and heart failure [73].

Physiological hypertrophy, such as that occurring after exercise or during pregnancy, is aimed at maintaining normal cardiac contractility and preventing adverse long-term effects [74]. In contrast, pathological hypertrophy, observed in patients with chronic hypertension or after myocardial infarction, often leads to cardiac dysfunction, heart failure, and alterations in the extracellular matrix that may promote fibrosis.

The molecular pathogenesis of cardiac hypertrophy involves multiple factors, among which oxidative stress has been identified as a key mediator in various etiologies. Studies show that in different mouse models of cardiac hypertrophy, oxidative stress is associated with six common cellular processes, including aging, contraction, developmental processes, cellular differentiation, and proliferation [74]. Research also demonstrates that a global oxidative stress index, incorporating markers of oxidative damage and antioxidant capacity (OXY-SCORE), can distinguish individuals with left ventricular hypertrophy regardless of other risk factors [75]. Furthermore, high plasma levels of protein carbonyl compounds are associated with eccentric left ventricular hypertrophy in patients undergoing chronic hemodialysis [75].

Оксидативният стрес участва в патофизиологията на сърдечната хипертрофия не само чрез пътища, регулирани от NADPH оксидаза, ксантин оксидаза и митохондриалната верига на електронния транспорт, но също така чрез нарушения в метаболизма, митохондриалната дисфункция, възпалението и нарушената автофагия [73, 74]. Тези изследвания подчертават важността на оксидативния стрес като критична патофизиологична характеристика при сърдечната хипертрофия [73, 74]. Разбирането на механизмите, чрез които оксидативният стрес влияе на развитието на хипертрофията, може да доведе до разработването на нови стратегии за нейното превенция и лечение.

### ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО

Роля на оксидативния стрес и антиоксидантната защита. Ишемичната болест на сърцето (ИБС) е свързана с дислипидемия и дисбаланс между производството на реактивни кислородни видове (ROS) и ензимни/неензимни антиоксидантни защитни системи. Това води до ендотелна дисфункция и развитие на атеросклероза в коронарните артерии, което е характерно за пациентите с коронарна артериална болест (КАБ) [46]. Оксидативният стрес се смята за нов фактор на риск, отговорен за развитието на КАБ и играе роля в прогнозата и качеството на живот на пациентите [46]. Оксидативният стрес не само че е свързан с атеросклерозата, но също така може да предизвика оксидативна модификация или увреждане на липидите, ДНК и протеините, което има вредни ефекти върху структурата и функцията на съдовата система [46, 49]. Сред основните свободни радикали, участващи в оксидативния стрес, са супероксиден радикал ( $O_2^-$ ), водороден пероксид ( $H_2O_2$ ), хидроксилният радикал (OH), пероксилният радикал (RO), и хидропероксилният радикал ( $HRO^-$ ) [49]. Освен тях, реактивния оксидативен стрес включва и азотни видове (RNS), като пероксинитрит ( $ONOO^-$ ), което е особено важно за патогенезата на КАБ [49]. ROS увреждат ключови молекули в сигналните пътища, участващи в съдовото възпаление, и нарушават основни биомолекули в клетките, водещи до оксидативна модификация на липидите, което прави тези липиди атерогенни [49]. Главните източници на оксидативен стрес включват фагоцитната изоформа на NADPH оксидазата (Nox2 и Nox1), ксантин оксидазата (ХО) и дисфункционалният eNOS [48, 49]. Рискови фактори като хиперлипидемия, хипергликемия, пушене, хипоксия и други активират NADPH оксидазата чрез различни сигнални пътища [76]. Установено е, че увеличеното освобождаване на ROS от NADPH оксидазите и митохондриалните ензими води до хипертрофия на

Oxidative stress contributes to the pathophysiology of cardiac hypertrophy not only through pathways regulated by NADPH oxidase, xanthine oxidase, and the mitochondrial electron transport chain, but also through metabolic disturbances, mitochondrial dysfunction, inflammation, and impaired autophagy [73, 74]. These findings emphasize the importance of oxidative stress as a critical pathophysiological feature of cardiac hypertrophy [73, 74]. Understanding the mechanisms by which oxidative stress influences hypertrophy development may lead to the development of new preventive and therapeutic strategies.

### ISCHEMIC HEART DISEASE

Role of oxidative stress and antioxidant defense. Ischemic heart disease (IHD) is associated with dyslipidemia and an imbalance between the production of reactive oxygen species (ROS) and enzymatic/non-enzymatic antioxidant defense systems. This imbalance leads to endothelial dysfunction and the development of atherosclerosis in the coronary arteries, characteristic of patients with coronary artery disease (CAD) [46].

Oxidative stress is considered a novel risk factor responsible for the development of CAD and plays a role in prognosis and quality of life in affected patients [46]. Oxidative stress is not only associated with atherosclerosis but can also induce oxidative modification or damage to lipids, DNA, and proteins, adversely affecting vascular structure and function [46, 49].

Among the principal free radicals involved in oxidative stress are superoxide radical ( $O_2^-$ ), hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ), hydroxyl radical (OH), peroxy radical (RO), and hydroperoxy radical ( $HRO^-$ ) [49]. In addition, reactive nitrogen species (RNS), such as peroxynitrite ( $ONOO^-$ ), are included in oxidative stress processes and are particularly important in the pathogenesis of CAD [49].

ROS damage key molecules in signaling pathways involved in vascular inflammation and disrupt essential cellular biomolecules, leading to oxidative lipid modification that renders lipids atherogenic [49]. Major sources of oxidative stress include the phagocytic isoforms of NADPH oxidase (Nox2 and Nox1), xanthine oxidase (ХО), and dysfunctional endothelial nitric oxide synthase (eNOS) [48, 49].

Risk factors such as hyperlipidemia, hyperglycemia, smoking, hypoxia, and others activate NADPH oxidase through various signaling pathways [76]. Increased

кардиомиоцитите, фиброза и увеличение на металлопротеиназите [76]. Главният механизъм за активация на NADPH оксидазата е медиран от сигналния път на PKC $\alpha$ / $\beta$ 2, като протеин киназа C играе ключова роля [76]. p47phox, основен регулатор на Nox2 (gp91phox), е важен за активацията на NADPH оксидазата. Експресията на p47phox е увеличена при пациенти с КАБ и наднормено тегло [76, 77]. Ксантин оксидазата, която е значително повишена при пациенти с КАБ и наднормено тегло, играе също важна роля като стимулатор на увеличаване на оксидативен стрес [76, 77]. Изследванията показват, че пациенти с повишен индекс на телесна маса (BMI), които очакват коронарно артериално байпасиране (КАБ), демонстрират повишена активност на оксидативния стрес (ROS), увеличена експресия на ензими, произвеждащи ROS (като p47phox и ксантин оксидаза), намалена експресия на антиоксиданти (като митохондриална алдехид дехидрогеназа, хемоксигеназа-1 и eNOS) и повишени маркери на възпаление в серума [48, 49]. Подчертава се, че пациентите с многоклонова КАБ имат значително по-високи нива на малондиалдегид (MDA) и по-ниски нива на глутатион (GSH), общата антиоксидантна способност на плазмата (TAC) и активност на глутатионпероксидаза в еритроцитите спрямо тези с едно- или двуклоново стенозиране на коронарните артерии [48]. Изследванията на Аболхасани и кол. [49] показват значително намаление на антиоксидантите при пациенти с КАБ. Според текущите данни, серумните нива на С-реактивен протеин с висока чувствителност (hs-CRP), сиалинова киселина (SA), витронектин (VN), инхибитор на активатора на плазминогена-1 (PAI-1), оксидиран LDL (Ox-LDL) и малондиалдегид (MDA) са значително повишени при пациенти с КАБ в сравнение със здравата контролна група. Липидната пероксидация, предизвикана от ROS, води до образуването на ненаситени алдехиди, като акролеин и малондиалдегид (MDA), които проявяват токсични ефекти. Изследване от Йилмаз и сътр. демонстрира значително по-високо серумно ниво на малондиалдегид (MDA) и значително по-намалена обща антиоксидантна способност на плазмата (TAC) при пациенти с КАБ [10]. Изследване на Нинич и сътр. показва, че основният продукт на липидната пероксидация, реактивните вещества на тиобарбитуровата киселина (TBARS), е значително по-висок при пациенти с коронарна артериална болест (CAD) в сравнение с контролната група [10]. В същото време, антиоксидантното действие на множество серумни антиоксиданти е значително по-ниско [10, 48]. TBARS води до по-нататъшно образуване на свободни кислородни радикали (ROS) и действа върху протеини и ДНК, което оказва атерогенни и мутагенни ефекти [10, 48].

ROS release from NADPH oxidases and mitochondrial enzymes has been shown to lead to cardiomyocyte hypertrophy, fibrosis, and increased matrix metalloproteinases [76]. The primary mechanism of NADPH oxidase activation is mediated via the PKC $\alpha$ / $\beta$ 2 signaling pathway, in which protein kinase C plays a key role [76].

p47phox, a major regulator of Nox2 (gp91phox), is essential for NADPH oxidase activation. Expression of p47phox is increased in patients with CAD and obesity [76, 77]. Xanthine oxidase, significantly elevated in patients with CAD and obesity, also plays an important role as a stimulator of increased oxidative stress [76, 77].

Studies have shown that patients with elevated body mass index (BMI) awaiting coronary artery bypass grafting (CABG) exhibit increased oxidative stress activity (ROS), increased expression of ROS-producing enzymes (such as p47phox and xanthine oxidase), decreased expression of antioxidants (such as mitochondrial aldehyde dehydrogenase, heme oxygenase-1, and eNOS), and elevated serum inflammatory markers [48, 49].

It has been emphasized that patients with multivessel CAD have significantly higher levels of malondialdehyde (MDA) and lower levels of glutathione (GSH), total antioxidant capacity (TAC) of plasma, and erythrocyte glutathione peroxidase activity compared with those with single- or double-vessel coronary stenosis [48].

Studies by Abolhasani et al. [49] demonstrate a significant reduction in antioxidants in CAD patients. According to current data, serum levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), sialic acid (SA), vitronectin (VN), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), oxidized LDL (Ox-LDL), and malondialdehyde (MDA) are significantly elevated in patients with CAD compared with healthy controls.

Lipid peroxidation induced by ROS leads to the formation of unsaturated aldehydes such as acrolein and malondialdehyde (MDA), which exert toxic effects. A study by Yilmaz et al. demonstrated significantly higher serum MDA levels and markedly reduced total antioxidant capacity (TAC) in CAD patients. A study by Ninic et al. showed that the main lipid peroxidation product, thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), is significantly higher in patients with coronary artery disease compared with controls [10].

At the same time, the antioxidant activity of numerous serum antioxidants is significantly reduced [10, 48].

TBARS promotes further formation of reactive oxygen species and acts on proteins and DNA, exerting atherogenic and mutagenic effects [10, 48].

Можем да заключим, че оксидативният стрес играе ключова роля в развитието и патогенезата на коронарна артериална болест и възникването на нейните усложнения. Чрез модулация на много сложни и разнообразни молекулни пътища и различни биомолекули, оксидативният стрес може да бъде намален. В момента се провеждат нови изследвания и проучвания, които участват в този изключително сложен биологичен процес. Те могат да открият нови терапевтични цели и, в крайна сметка, да намалят развитието и усложненията на CAD.

**Предсърдното мъждене (ПМ)** е известна сърдечна аритмия, чиято наличност значително влошава живота на пациентите и увеличава риска от сериозни заболявания и смъртност [33]. Дългосрочното поддържане на нормалния синусов ритъм при пациентите с ПМ представлява значително предизвикателство, поради адаптивните промени, които настъпват в сърдечната тъкан, включително електрическо и структурно ремоделиране. Механизмите, които допринасят за иницирането и поддържането на ПМ, остават слабо разбрани, но се счита, че включват възпаление и оксидативен стрес [13]. Изследванията показват, че възпалителни инфилтрати, миокардна некроза и фиброза са често присъстващи в предсърдната тъкан при пациенти с идиопатично ПМ. Допълнително, маркери на възпаление като интерлевкин 6 (IL-6) и C-реактивен протеин са увеличени при тези пациенти. Оксидативният стрес играе също така ключова роля в патогенезата на ПМ [13]. Експериментални изследвания показват, че нивата на аскорбинова киселина намаляват, а нитрирането на протеини (маркер за оксидативен и нитрозативен стрес) се увеличава при модели на ПМ [33]. Освен това, биохимични данни подчертават ролята на пероксинитрит и хидроксилни радикали като продукти на генерацията на кислородни радикали в тези условия [33]. Оперативната реваскуларизация на миокарда често се усложнява от ПМ и е асоциирана с увеличение на оксидиран глутатион и липидна пероксидация. Въпреки че текущите *in vivo* изследвания са затруднени от липсата на надеждни методи за количествено определяне на оксидативния стрес, разработката на нови методи за измерване на F2-изопростаните предоставя възможност за точна оценка на този процес *in vivo* [33]. Интересното взаимодействие между възпаление и оксидативен стрес подчертава необходимостта от по-добро разбиране на тези механизми, което може да води до разработването на по-ефективни терапевтични стратегии за ПМ.

**Сърдечната недостатъчност** със запазена фракция на изтласкване (HFpEF) е характеризирана с диастолна дисфункция на сърцето, която произтича от комплексен механизъм, включително окси-

We may conclude that oxidative stress plays a key role in the development and pathogenesis of coronary artery disease (CAD) and in the occurrence of its complications. Through modulation of numerous complex and diverse molecular pathways and various biomolecules, oxidative stress may be attenuated. Currently, new experimental and clinical studies are being conducted that address this highly complex biological process. These investigations may identify novel therapeutic targets and ultimately reduce the progression and complications of CAD.

**Atrial fibrillation (AF)** is a well-known cardiac arrhythmia whose presence significantly impairs patients' quality of life and increases the risk of serious morbidity and mortality [33]. Long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with AF represents a major challenge due to adaptive changes occurring in cardiac tissue, including electrical and structural remodeling. The mechanisms contributing to the initiation and maintenance of AF remain incompletely understood but are believed to involve inflammation and oxidative stress [13].

Studies demonstrate that inflammatory infiltrates, myocardial necrosis, and fibrosis are frequently present in atrial tissue in patients with idiopathic AF. Additionally, inflammatory markers such as interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein are elevated in these patients. Oxidative stress also plays a key role in the pathogenesis of AF [13]. Experimental studies show that ascorbic acid levels decrease, while protein nitration (a marker of oxidative and nitrosative stress) increases in AF models [33]. Furthermore, biochemical data highlight the role of peroxynitrite and hydroxyl radicals as products of oxygen radical generation under these conditions [33].

Surgical myocardial revascularization is frequently complicated by AF and is associated with increased oxidized glutathione levels and lipid peroxidation. Although current *in vivo* investigations are limited by the lack of reliable methods for quantifying oxidative stress, the development of novel techniques for measuring F2-isoprostanes provides an opportunity for accurate *in vivo* assessment of this process [33]. The complex interaction between inflammation and oxidative stress underscores the need for a better understanding of these mechanisms, which may lead to the development of more effective therapeutic strategies for AF.

**Heart failure** with preserved ejection fraction (HFpEF) is characterized by diastolic dysfunction of the heart resulting from a complex mechanism involving oxidative stress and inflammation [78–80].

дативен стрес и възпаление [78-80]. Тези процеси играят ключова роля в развитието на болестта и взаимодействието ѝ с други фактори, като коморбидитети и състояния на скелетните мускули [78, 79, 80].

**1. Оксидативен стрес и възпаление:** При HFpEF, оксидативният стрес е нарушен във всички компоненти на сърдечния метаболизъм, включително миокардния и микроваскуларния ендотел [78]. Експериментални изследвания и анализи на човешки тъкани демонстрират, че производството на реактивни кислородни видове (ROS) от ендотела е увеличено, а биодостъпността на азотен оксид (NO) е намалена [78]. Това се дължи на увеличената оксидация и намалена продукция на NO, което води до дисфункция на ендотела и намалена релаксация на съдовата стена.

**2. Механизми за дисфункция:** Ниските нива на NO оказват влияние върху продукцията на цикличен гуанозинмонофосфат (cGMP) чрез гуанилатциклаза и последващата активност на протеинкиназа G (PKG) [79]. Недостатъчният сигнал на PKG води до хипертрофия на кардиомиоцитите и повишена миокардна „ригидност“ чрез фосфорилизация на титин, което е важна кауза за диастолната дисфункция при HFpEF [79].

**3. Възпаление и фиброза:** Възпалителните процеси също играят ключова роля в развитието на HFpEF, като отговорът на възпалителни цитокини като TNF $\alpha$  и IL-6 е свързан с увеличени нива на класификацията на New York Heart Association (NYHA) и намаляване на фракцията на изтласкване [80, 81]. Възпалителните отговори допринасят за образуването на междутъкнна фиброза чрез стимулиране на колагенова продукция и промени в микроциркулацията на сърцето.

Съчетанието от оксидативен стрес, възпаление и изменения във васкуларната функция играят ролята на ключови механизми в патогенезата на HFpEF. Разбирането на тези механизми е критично за развитието на нови терапевтични стратегии и подходи за управление на тази сериозна клинична ситуация [78-81].

Значима роля има и придружаващият коморбидитет, като:

- **Обезитетът** играе значима роля като коморбиден фактор при развитието на сърдечна недостатъчност. В следствие на хипертрофията и хиперплазията на адипоцитите, обезпечаващи енергийни запаси и регулиращи метаболитни процеси, се активират различни патофизиологични механизми, които могат да увеличат риска от сърдечна недостатъчност [82-85]:

**1. Провъзпалителни цитокини и адипокини:** В хипоксичната среда мастната тъкан стимулира производството на провъзпалителни цитокини като

These processes play a key role in disease development and in its interaction with other factors, such as comorbidities and skeletal muscle alterations [78–80].

**1. Oxidative stress and inflammation:** In HFpEF, oxidative stress is disrupted in all components of cardiac metabolism, including the myocardium and the microvascular endothelium [78]. Experimental studies and analyses of human tissue demonstrate that endothelial production of reactive oxygen species (ROS) is increased, while nitric oxide (NO) bioavailability is reduced [78]. This results from increased oxidation and decreased NO production, leading to endothelial dysfunction and impaired vascular wall relaxation.

**2. Mechanisms of dysfunction:** Reduced NO levels influence cyclic guanosine monophosphate (cGMP) production via guanylate cyclase and subsequent protein kinase G (PKG) activity [79]. Impaired PKG signaling leads to cardiomyocyte hypertrophy and increased myocardial stiffness through titin phosphorylation, which is a major cause of diastolic dysfunction in HFpEF [79].

**3. Inflammation and fibrosis:** Inflammatory processes also play a central role in HFpEF development, as the response to inflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$  and IL-6 is associated with higher New York Heart Association (NYHA) functional class and reduced ejection fraction [80,81]. Inflammatory responses contribute to interstitial fibrosis by stimulating collagen production and altering cardiac microcirculation.

The combination of oxidative stress, inflammation, and vascular dysfunction represents key mechanisms in the pathogenesis of HFpEF. Understanding these mechanisms is critical for the development of new therapeutic strategies and management approaches for this serious clinical condition [78–81].

Comorbid conditions also play a significant role, including:

- **Obesity** is an important comorbid factor in the development of heart failure. As a result of adipocyte hypertrophy and hyperplasia – processes that ensure energy storage and regulate metabolic activity – multiple pathophysiological mechanisms are activated that may increase the risk of heart failure [82–85]:

**1. Proinflammatory cytokines and adipokines:** In the hypoxic environment of adipose tissue, production of proinflammatory cytokines such as IL-1,

IL-1, IL-6, IL-23, TNF $\alpha$  и TGF $\beta$  [82]. Тези цитокини не само увеличават възпалителната реакция, но и ускоряват прогресията на сърдечната недостатъчност чрез различни механизми [82].

**2. Адипокини и ролята им:** Алдостеронът на пример може да се произвежда както директно от адипоцитите, така и чрез пътища, индуцирани от лептина [83]. Лептинът, в свой ред, стимулира ангиотензин-II и производството на алдостерон, като увеличава задържането на сол и вода чрез активация на  $\beta$ 2-рецепторите на бъбреците [83]. Тези процеси допринасят за увеличен плазмен обем и натоварване на сърцето [83].

**3. Системи RAAS и SNS:** Повишена активност на системите за ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS) и симпатичната нервна система (SNS) поддържа и увеличава системното възпаление. Това състояние води до фиброза и увеличен плазмен обем, които допълнително натоварват сърцето и способстват за развитието на сърдечна недостатъчност [84].

**4. Диети с високо съдържание на мазнини и неприлизин:** Високите нива на мазнини в диетата и сами адипоцити стимулират производството на неприлизин, който деградира натриуретични пептиди, отговорни за натриевия баланс и изводната функция на сърцето [85].

• **Захарният диабет** (диабет тип 2) играе също толкова значима роля колко сърдечносъдово съпътстващо заболяване както при HFpEF (сърдечна недостатъчност с запазена фракция на изтласкване), така и при HFrEF (сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване) [30]. Важните механизми, които обясняват тази връзка, включват:

**1. Инсулинова резистентност и хипергликемия:** Инсулиновата резистентност и хипергликемията заемат централно място в развитието на сърдечна дисфункция при диабет [50]. Те стимулират увеличена активност на фосфоенолпируваткарбоксикиназа и дисрегулация на микроРНК и екзосоми [51, 52]. Това води до увеличение на NF $\kappa$ B и сигналния модулатор на цикличния аденозин-5'-монофосфат, както и намаляване на сигналите на пероксизомен пролифератор-активиран рецептор- $\gamma$  и ядрен фактор еритроид 2-свързан фактор 2, които нормално насърчават глюкозовата хомеостаза и имат анти-възпалителни и анти-хипертрофични реакции [51].

**2. Производство на провъзпалителни цитокини и ROS:** Увеличеният NF $\kappa$ B стимулира производството на провъзпалителни цитокини като TNF $\alpha$ , IL-1 и IL-6, както и на инфламосоми [52]. Тези цитокини и инфламосоми допълнително насърчават увеличаването на производството на ROS (реактивни кислородни видове), което може да повлияе на сърдечната функция и структурата [52].

IL-6, IL-23, TNF- $\alpha$ , and TGF- $\beta$  is stimulated [82]. These cytokines not only amplify inflammatory responses but also accelerate heart failure progression through multiple mechanisms [82].

**2. Adipokines and their role:** Aldosterone, for example, may be produced directly by adipocytes or via leptin-induced pathways [83]. Leptin, in turn, stimulates angiotensin II and aldosterone production, increasing salt and water retention through activation of renal  $\beta$ 2-receptors [83]. These processes contribute to increased plasma volume and cardiac workload [83].

**3. RAAS and SNS activation:** Increased activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and the sympathetic nervous system (SNS) sustains and amplifies systemic inflammation. This state promotes fibrosis and plasma volume expansion, further burdening the heart and contributing to heart failure development [84].

**4. High-fat diets and neprilysin:** High dietary fat intake and adipocytes themselves stimulate neprilysin production, which degrades natriuretic peptides responsible for sodium balance and cardiac excretory function [85].

• **Diabetes mellitus** (type 2) is an equally significant cardiovascular comorbidity in both HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction) and HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction) [30]. Key mechanisms explaining this association include:

**1. Insulin resistance and hyperglycemia:** Insulin resistance and hyperglycemia play a central role in the development of cardiac dysfunction in diabetes [50]. They stimulate increased phosphoenolpyruvate carboxykinase activity and dysregulation of microRNAs and exosomes [51, 52]. This leads to increased NF- $\kappa$ B activity and cyclic adenosine monophosphate signaling modulation, along with reduced signaling of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), which normally promote glucose homeostasis and exert anti-inflammatory and anti-hypertrophic effects [51].

**2. Production of proinflammatory cytokines and ROS:** Increased NF- $\kappa$ B activity stimulates production of proinflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$ , IL-1, and IL-6, as well as inflammasomes [52]. These cytokines and inflammasomes further enhance ROS production, potentially affecting cardiac structure and function [52].

3. **Системи RAAS и SNS:** Повишена активност на системите за ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS) и симпатичната нервна система (SNS), които са често повишени при диабет, стимулират производството на продукти от краен гликилинг [52]. Тези продукти насърчават производството на ROS и активацията на митоген-активирана протеинкиназа (MAPK) в сърцето, което може да допринесе за хипертрофия на лявата камера и фиброза [51].

4. **Микроваскуларна дисфункция и възпаление:** RAAS и SNS също така са свързани с микроваскуларна дисфункция и прогресивно възпаление, което увеличава производството на адхезионни молекули и цитокини [50]. Това състояние усилва прехода на макрофагите към провъзпалителна форма M1 и може да насърчи исхемията на миокарда [52].

- **Артериалната хипертония (AH)** играе критична роля в прогресията на сърдечното увреждане, особено чрез стимулиране на възпалителния отговор и увеличаване на производството на реактивни кислородни видове (ROS) [53]. Ето някои от ключовите механизми, чрез които AH влияе на сърдечното здраве и функция:

1. **Възпалителен отговор и ROS:** Високото кръвно налягане стимулира възпалителния отговор в сърдечносъдовата система. Увеличеното кръвно налягане и високата солена диета са свързани с увеличение на нивата на лимфоцитите Т-помощните клетки 17 (Th17), които могат да активират пътя на p38-MAPK и митоген-активирана протеинкиназа (MAPK), водейки до увеличено производство на провъзпалителни цитокини като IL-6, IL-17, TNF $\alpha$  и IFN $\beta$  [53].

2. **Влияние на солта:** Прекомерният прием на сол увеличава изразяването на рецептори като Toll-like receptors (TLRs), инфлазомози и P2 x 7 рецептори [54]. Тези рецептори играят важна роля в увеличаването на възпалителните процеси при хипертонията.

3. **Системни възпалителни механизми:** Хипертонията индуцира системно възпаление, което увеличава активността на симпатикусовата нервна система и системата за ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS) [55]. Тези системи поддържат възпалителните отговори и увеличават хипертонията чрез различни механизми [55].

Взети заедно, тези механизми подчертават сложната връзка между AH и сърдечната дисфункция. Управлението на кръвното налягане и оптимизацията на диетата могат да играят важна роля в намаляването на възпалителните процеси и рисковете за сърдечни заболявания при пациенти с хипертония.

- **Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ)** е свързана със сърдечносъдови заболявания, особено с атеросклероза и сърдечна недостатъчност,

3. **RAAS and SNS activation:** Increased activity of the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) and sympathetic nervous system (SNS), commonly elevated in diabetes, stimulates formation of advanced glycation end products (AGEs) [52]. These products promote ROS production and activation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathways in the heart, contributing to left ventricular hypertrophy and fibrosis [51].

4. **Microvascular dysfunction and inflammation:** RAAS and SNS are also associated with microvascular dysfunction and progressive inflammation, which increase the production of adhesion molecules and cytokines [50]. This state promotes the polarization of macrophages toward the proinflammatory M1 phenotype and may contribute to myocardial ischemia [52].

- **Arterial hypertension (AH)** plays a critical role in the progression of cardiac damage, particularly through stimulation of inflammatory responses and increased production of reactive oxygen species (ROS) [53]. Key mechanisms by which AH affects cardiac health and function include:

1. **Inflammatory response and ROS:** Elevated blood pressure stimulates inflammatory responses in the cardiovascular system. High blood pressure and high-salt diets are associated with increased levels of T-helper 17 (Th17) lymphocytes, which can activate the p38-MAPK and mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathways, leading to increased production of proinflammatory cytokines such as IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$ , and IFN- $\beta$  [53].

2. **Effect of salt:** Excessive salt intake increases the expression of receptors such as Toll-like receptors (TLRs), inflammasomes, and P2X7 receptors [54]. These receptors play a key role in amplifying inflammatory processes in hypertension.

3. **Systemic inflammatory mechanisms:** Hypertension induces systemic inflammation, which enhances activity of the sympathetic nervous system and the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) [55]. These systems sustain inflammatory responses and further exacerbate hypertension through multiple mechanisms [55].

Taken together, these mechanisms highlight the complex relationship between AH and cardiac dysfunction. Effective blood pressure management and dietary optimization may play an important role in reducing inflammatory processes and cardiovascular risks in patients with hypertension.

- **Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)** is associated with cardiovascular diseases, particularly atherosclerosis and heart failure,

чрез разнообразни патофизиологични механизми [56]. Ето какво е важно да се разбере за връзката между ХОББ и сърдечносъдовите заболявания:

1. **Хроничното възпаление:** ХОББ е характеризирана с нискоинтензивно, но хронично възпалително състояние в белите дробове [56]. Това възпаление привлича левкоцити към стените на пулмоналните съдове, което води до увеличено местно производство на реактивни кислородни видове (ROS) и възпалителни цитокини, като TNF $\alpha$  и CRP [56].

2. **Пулмонална хипертония:** Пролиферацията на интимата и гладките мускулни клетки на пулмоналните съдове, индуцирана от увеличеното възпаление, може да доведе до развитие на пулмонална хипертония. Тази хипертония, може да предизвика деснокамерна сърдечна недостатъчност [57].

3. **Системни последици:** Възпалителните цитокини, произведени в белите дробове, могат да влязат в системния кръвоток и да влияят негативно на сърдечната функция. Повишените нива на TNF $\alpha$ , CRP и IL-6 са асоциирани с увеличено активиране на Т-лимфоцити, производство на IFN $\beta$  и образуване на атеросклеротични плаки [56].

4. **Ускорена атеросклероза:** Хроничната хипоксия при ХОББ индуцира производство на ROS и хемодинамичен стрес, които засилват атеросклерозата [57]. Това може да допринесе за исхемична сърдечна недостатъчност, изтощение на мускулатура и кахексия [57].

5. **Неврохормонална активация:** Ангиотензин II, чрез стимулиране на RAAS, усилва пролиферацията на гладката мускулатура в пулмоналните съдове и индуцира вазоконстрикция [57]. Това може да допринесе за пулмоналната хипертония и тежки нарушения в газообмена, които оказват допълнителен стрес върху сърдечната функция [56].

Всички тези механизми подчертават важноста на комплексния подход в управлението на пациенти с ХОББ и сърдечносъдови заболявания. Ефективното лечение и контрол на възпалението и хипоксията са от съществено значение за намаляване на риска от развитие на сериозни сърдечни усложнения при тези пациенти.

• **Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ)** и сърдечносъдовите заболявания имат тясна взаимосвързаност и могат взаимно да влошават състоянието на пациентите поради разнообразие от механизми:

1. **Взаимодействие между сърдечната и бъбречната функция:**

○ Намален бъбречен кръвоток и гломерулна филтрация: Сърдечната помпена дисфункция и повишеното централно венозно налягане могат да намалят бъбречния кръвоток и перфузионното налягане, което води до намаление на гломерулната филтрация [58].

through multiple pathophysiological mechanisms [56]. Key aspects of the COPD–cardiovascular connection include:

1. **Chronic inflammation:** COPD is characterized by low-grade, chronic pulmonary inflammation [56]. This inflammation attracts leukocytes to the walls of pulmonary vessels, resulting in increased local production of ROS and inflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$  and CRP [56].

2. **Pulmonary hypertension:** Proliferation of the intima and smooth muscle cells in pulmonary vessels, induced by heightened inflammation, can lead to pulmonary hypertension. This condition may trigger right ventricular heart failure [57].

3. **Systemic effects:** Inflammatory cytokines produced in the lungs can enter the systemic circulation and negatively impact cardiac function. Elevated levels of TNF- $\alpha$ , CRP, and IL-6 are associated with increased T-lymphocyte activation, IFN- $\beta$  production, and atherogenic plaque formation [56].

4. **Accelerated atherosclerosis:** Chronic hypoxia in COPD promotes ROS production and hemodynamic stress, which exacerbate atherosclerosis [57]. This contributes to ischemic heart failure, skeletal muscle exhaustion, and cachexia [57].

5. **Neurohormonal activation:** Angiotensin II, through stimulation of the RAAS, enhances smooth muscle proliferation in the pulmonary vessels and induces vasoconstriction [57]. This may contribute to pulmonary hypertension and severe gas-exchange impairments, imposing additional stress on cardiac function [56].

All these mechanisms underscore the importance of a comprehensive approach in managing patients with COPD and cardiovascular diseases. Effective treatment and control of inflammation and hypoxia are essential to reduce the risk of serious cardiac complications in these patients.

• **Chronic kidney disease (CKD)** and cardiovascular diseases are closely interconnected and can mutually exacerbate patient conditions through multiple mechanisms:

1. **Cardiorenal interactions:**

○ Reduced renal blood flow and glomerular filtration: Cardiac pump dysfunction and elevated central venous pressure can reduce renal perfusion and filtration pressure, leading to decreased glomerular filtration [58].

- **Активация на SNS и RAAS:** ХБЗ стимулира активацията на симпатикова нервна система и ренин-ангиотензин-алдостероновата система, което може да усилва оксидативния стрес и да наруши функцията на ендотелните и мускулните клетки на съдовете [59].

- **Натрупване на токсини:** Повишената азотна задръжка в организма при ХБЗ води до натрупване на токсични продукти от гликиране, които могат да имат противовъзпалителни и профибротични ефекти върху сърдечната тъкан и да нарушат обработката на калций от кардиомиоцитите [61].

**2. Стеноза на бъбречната артерия и сърдечна недостатъчност:** Стенозата на бъбречната артерия е независим предиктор за развитие на сърдечна недостатъчност при пациенти с ХБЗ, тъй като води до сериозни бъбречни и сърдечни нарушения [60].

**3. Хемодиализа и възпалението:** Въпреки че хемодиализата е ефективна при отстраняване на азотната задръжка и повишения креатинин при ХБЗ, съществува риск от възпалителни реакции и усилване на системното възпаление вследствие на взаимодействието на кръвта с диализната мембрана [60].

Тези механизми показват сложната връзка между бъбречното заболяване и сърдечносъдовите заболявания, подчертавайки необходимостта от комплексно управление на пациентите с коморбидитети от тези две системни заболявания. Ефективното лечение трябва да се фокусира не само върху подобряване на бъбречната функция и контрол на сърдечната дисфункция, но и върху намаляване на възпалителните процеси и оксидативния стрес, които играят ключова роля в патогенезата на заболяванията.

## ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ

Изследванията в областта на антиоксидантната терапия и терапевтичният потенциал на различни витамини предлагат важни перспективи за управление на сърдечносъдовите заболявания, вкл. чрез снижаване на оксидативния стрес и подобряване на кардиоваскуларната функция [17, 46, 44, 62, 63].

**1. Витамин С и фолиева киселина:** Витамин С и фолиевата киселина се свързват с предотвратяването на разкъсването на азотен оксид синтазата (NOS) и инхибиране на ендотелната дисфункция. Това води до защита на ендотела и потенциална кардиопротекция [44].

**2. Хомоцистеин и хомоцистеинова хипотеза:** Високите нива на общ хомоцистеин се свързват с атеросклероза и тромбоемболични събития чрез индукция на оксидативен стрес и ендотелна дисфункция. Приемът на фолиева киселина, витамин В12 и витамин В6 може значително да намали

- **Activation of SNS and RAAS:** CKD stimulates activation of the sympathetic nervous system and the renin–angiotensin–aldosterone system, which can increase oxidative stress and impair endothelial and vascular smooth muscle cell function [59].

- **Accumulation of toxins:** Elevated nitrogen retention in CKD leads to accumulation of toxic glycation products, which can exert pro-inflammatory and pro-fibrotic effects on cardiac tissue and disrupt calcium handling in cardiomyocytes [61].

**2. Renal artery stenosis and heart failure:** Renal artery stenosis is an independent predictor for the development of heart failure in CKD patients, as it leads to severe renal and cardiac dysfunction [60].

**3. Hemodialysis and inflammation:** Although hemodialysis effectively removes nitrogenous waste and elevated creatinine in CKD, there is a risk of inflammatory reactions and amplification of systemic inflammation due to blood interaction with the dialysis membrane [60].

These mechanisms highlight the complex relationship between kidney disease and cardiovascular disease, emphasizing the need for comprehensive management of patients with comorbidities affecting these two systemic conditions. Effective therapy should focus not only on improving renal function and controlling cardiac dysfunction but also on reducing inflammatory processes and oxidative stress, which play a central role in disease pathogenesis.

## THERAPEUTIC STRATEGIES

Research in antioxidant therapy and the therapeutic potential of various vitamins offers important perspectives for managing cardiovascular diseases, including reducing oxidative stress and improving cardiovascular function [17, 46, 44, 62, 63].

**1. Vitamin C and Folic Acid:** Vitamin C and folic acid are associated with preventing endothelial nitric oxide synthase (NOS) uncoupling and inhibiting endothelial dysfunction. This leads to endothelial protection and potential cardioprotection [44].

**2. Homocysteine and the Homocysteine Hypothesis:** Elevated total homocysteine levels are linked to atherosclerosis and thromboembolic events through induction of oxidative stress and endothelial dysfunction. Supplementation with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 can significantly

нивата на хомоцистеин и да подобри кардиоваскуларната функция [62].

3. **Витамин D:** Витамин D е свързан с подобрене на оксидативния стрес и възпалителните маркери при затлъстели плъхове, което подчертава неговата роля в поддържането на здравето на сърдечносъдовата система [63].

4. **Витамин E:** Витамин E, особено  $\alpha$ -токоферолът, демонстрира силни антиоксидантни свойства, които водят до значително намаляване на липидната пероксидация и подобряване на сърдечната функция, като се оценява чрез параметри като фракция на изтласкване, фракция на скъсяване, сърдечен дебит и ударен обем [44].

Обобщавайки, тези данни подчертават важността на витамините като потенциални терапевтични средства за намаляване на оксидативния стрес и подобряване на кардио-васкуларното здраве. Въпреки че експерименталните модели и някои клинични данни подкрепят тези терапевтични подходи, необходимо е да се проведат допълнителни големи клинични проучвания, за да се установи сигурността и ефективността им при различни популации и заболявания.

**Полифенолите** са група вещества, които се срещат в растенията и са известни със своите многобройни ползи за здравето, вкл. с антиоксидантни и противовъзпалителни свойства [46]. Ето някои ключови аспекти на тяхната роля в сърдечносъдовото здраве:

1. **Антиоксидантни свойства:** Полифенолите се известни със силните си антиоксидантни свойства, които помагат в намаляването на оксидативния стрес в организма [46]. Оксидативният стрес е важен фактор в развитието на различни сърдечносъдови заболявания, включително атеросклероза и сърдечна недостатъчност [17].

2. **Ползи за метаболизма и кардиоваскуларната функция:** Изследванията показват, че полифенолите могат да подобрят метаболизма на глюкозата и да намалят нивата на холестерол [46]. Например екстракти от полифеноли в червено вино са демонстрирали такива ползи при животински модели със захарен диабет [46].

3. **Ендотелна функция и хипертония:** Резвератролът, който е един от известните полифеноли, може да подобри ендотелната функция и да предотврати хипертонията [46]. Той увеличава експресията и активността на ендотелния азотен оксид синтаза (eNOS), която помага за разширяването на кръвоносните съдове и контролиране на кръвното налягане [46].

4. **Противовъзпалителни ефекти:** Освен антиоксидантните свойства, полифенолите имат и противовъзпалително действие. Те могат да на-

reduce homocysteine levels and improve cardiovascular function [62].

3. **Vitamin D:** Vitamin D has been associated with improvements in oxidative stress and inflammatory markers in obese rats, highlighting its role in maintaining cardiovascular health [63].

4. **Vitamin E:** Vitamin E, especially  $\alpha$ -tocopherol, demonstrates strong antioxidant properties, leading to a significant reduction in lipid peroxidation and improvement in cardiac function, as measured by parameters such as ejection fraction, fractional shortening, cardiac output, and stroke volume [44].

In summary, these data emphasize the importance of vitamins as potential therapeutic agents for reducing oxidative stress and improving cardiovascular health. While experimental models and some clinical data support these therapeutic approaches, further large-scale clinical trials are needed to establish their safety and efficacy across different populations and diseases.

**Polyphenols** are a group of compounds found in plants known for their numerous health benefits, including antioxidant and anti-inflammatory properties [46]. Key aspects of their role in cardiovascular health include:

1. **Antioxidant properties:** Polyphenols are well recognized for their strong antioxidant activity, which helps reduce oxidative stress in the body [46]. Oxidative stress is a key factor in the development of various cardiovascular diseases, including atherosclerosis and heart failure [17].

2. **Metabolic and cardiovascular benefits:** Studies indicate that polyphenols can improve glucose metabolism and reduce cholesterol levels [46]. For example, polyphenol extracts in red wine have demonstrated such benefits in animal models of diabetes [46].

3. **Endothelial Function and Hypertension:** Resveratrol, a well-known polyphenol, can improve endothelial function and prevent hypertension [46]. It increases the expression and activity of endothelial nitric oxide synthase (eNOS), which promotes vasodilation and helps regulate blood pressure [46].

4. **Anti-inflammatory Effects:** In addition to antioxidant properties, polyphenols exhibit anti-inflammatory effects. They can reduce inflammatory markers

малят възпалителните маркери и да предотвратят възпалителни процеси, които играят роля в патологията на сърдечносъдовата система.

**5. Защита на сърдечната структура и функция:** Експериментални данни показват, че полифенолите като ресвератрол могат да защитят сърдечните клетки от хипертрофия и фиброза, които са характерни за различни кардиопатии. Те също така могат да подобрят сърдечната функция и да увеличат продължителността на живот при животни модели [46].

Тези наблюдения подчертават потенциала на полифенолите като нови терапевтични инструменти в лечението на сърдечносъдовите заболявания. Въпреки че предварителните данни са обещаващи, необходимо е да се проведат допълнителни клинични изследвания, за да се потвърдят тези ползи и да се установи оптималната дозировка и ефикасност при хората.

**Митохондриалноориентиранят антиоксидантен** подход представлява иновативна стратегия за борба със сърдечносъдовите заболявания чрез целенасочено намаляване на производството на реактивни кислородни видове (ROS) в митохондриите, които са основния източник на ROS в клетките [44]. Ето някои ключови аспекти и напредъци в тази област:

#### 1. MitoTEMPO:

- MitoTEMPO е митохондриално-ориентиран миметичен супероксид дисмутаза (SOD), който е способен да намали производството на митохондриален супероксиден анион и водороден пероксид (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Той е демонстриран да намалява хипертонията при мишки, индуцирана от ангиотензин II и деоксикортикостерон ацетат (DOCA), и да подобрява диастолната функция на сърцето при мишки с диета, богата на мазнини [44].

- При *in vitro* условия, MitoTEMPO се е показал ефективен в намаляването на митохондриалните ROS при клетки на човешка аорта и кардиомиоцити на мишки, третирани с висока доза глюкоза [44].

#### 2. Митокинон:

- Митокинон е друг агент, който цели митохондриите с цел подобряване на тяхната функция чрез оптимизиране на оксидоредукционните процеси. Той включва екзогенен убихинон, свързан с липофилен катион трифенилфосфониев. Митокинон е доказано, че ефективно подобрява митохондриалната функция и може да играе роля в подобряването на кардиомиопатиите, свързани с оксидоредукцията [44].

- Въпреки положителните си ефекти, са открити и някои потенциални неблагоприятни последици от приложението на митокинон, като например увеличено производство на ROS и деполяризация на мембраната, което може да доведе до апоптоза. Тези аспекти изискват допълнителни изследвания и оптимизация на дозировката за да се гарантира безопасността и ефикасността му.

and prevent inflammatory processes that contribute to cardiovascular pathology.

**5. Protection of Cardiac Structure and Function:** Experimental data indicate that polyphenols such as resveratrol can protect cardiac cells from hypertrophy and fibrosis, which are characteristic of various cardiopathies. They can also improve cardiac function and increase lifespan in animal models [46].

These findings highlight the potential of polyphenols as novel therapeutic agents for cardiovascular diseases. Although preliminary data are promising, further clinical studies are needed to confirm these benefits and establish optimal dosing and efficacy in humans.

**Mitochondria-targeted antioxidant therapy** is an innovative approach for combating cardiovascular diseases by selectively reducing the production of reactive oxygen species (ROS) in mitochondria, the primary source of cellular ROS [44]. Key aspects include:

#### 1. MitoTEMPO:

- MitoTEMPO is a mitochondria-targeted superoxide dismutase (SOD) mimetic capable of reducing mitochondrial superoxide and hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) production. It has been shown to lower angiotensin II- and deoxycorticosterone acetate (DOCA)-induced hypertension in mice and improve diastolic cardiac function in high-fat diet models [44].

- *In vitro*, MitoTEMPO effectively reduces mitochondrial ROS in human aortic cells and mouse cardiomyocytes exposed to high glucose concentrations [44].

#### 2. MitoQ (Mitokinoon):

- MitoQ is a mitochondria-targeted compound designed to enhance mitochondrial function by optimizing redox processes. It consists of exogenous ubiquinone linked to a lipophilic triphenylphosphonium cation. MitoQ has been shown to improve mitochondrial function and may benefit cardiomyopathies associated with oxidative stress [44].

- Despite its benefits, potential adverse effects have been observed, such as increased ROS production and membrane depolarization, which can trigger apoptosis. These findings highlight the need for further research and dose optimization to ensure safety and efficacy.

### 3. Перспективи и ограничения на антиоксидантната терапия при сърдечносъдови заболявания

Митохондриално ориентираните антиоксиданти като MitoTEMPO и митокинониновативни стратегии, насочени към специфично намаляване на митохондриалните ROS, основният източник на оксидативен стрес в сърдечните клетки. Въпреки обещаващите предклинични резултати са нужни допълнителни клинични проучвания за оценка на ефикасността и безопасността им при хора. Ключовите съображения са оптимално дозиране, продължителност на лечението и минимизиране на потенциалните нежелани реакции, като повишено производство на ROS и апоптоза на кардиомиоцитите.

**Клинични проучвания** за антиоксидантната терапия при ССЗ дават разнообразни резултати, все още оставащи предмет на активно научно изследване и дебати. Въпреки че антиоксидантите – като витамини (С, D, Е, фолиева киселина) и полифеноли (напр. resveratrol), показват потенциал за защита срещу оксидативен стрес и ендотелна дисфункция в експериментални условия, в клинични изпитания ефектът им е по-сложен и често нееднозначен [86-89].

#### Недостатъци на текущите изследвания

- **Липса на специфичност:** Повечето отрицателни резултати от клинични проучвания могат да се обяснят с липса на специфичност на използваните антиоксидантни молекули спрямо източниците на производство на ROS, като митохондриите. Това означава, че макар че антиоксидантите могат да намалят оксидативния стрес, те може да не са достатъчно ефективни в контекста на конкретните механизми и патологии, които ги причиняват.

- **Фармакокинетика и дозировка:** Реакцията между вит. С и супероксидния анион напр. е изключително слаба в сравнение с тази между супероксидния анион и NO. Това може да изисква високи дози, трудни за постигане чрез орален прием, което да доведе до неефективност на стандартните режими на приложение на антиоксидантни вещества.

- **Протоколи и дозировки:** Слабост на много от клиничните проучвания с полифеноли, вкл. и резвератрол, е разнообразието от протоколи и дозировки, което затруднява извеждането на директни заключения за тяхната ефективност и безопасност.

Тези изследвания ще трябва да адресират както ефективността, така и потенциалните странични ефекти, за да се гарантира безопасното приложение на митохондриално-ориентирани антиоксиданти в клиничната практика.

#### Резултати от изследванията

- **Витамици:** Множество проучвания с витамини не успяват да докажат значимо подобрене в клиничните изходи при пациенти със сърдечносъдови заболявания [43]. Някои дори съобщават за увели-

### 3. Perspectives and Limitations of Antioxidant Therapy in Cardiovascular Diseases

Mitochondria-Targeted Antioxidants – agents such as MitoTEMPO and Mitoquinone represent innovative strategies, aimed at specifically reducing mitochondrial ROS, the primary source of oxidative stress in cardiac cells. Despite promising preclinical results, clinical studies are still needed to evaluate their efficacy and safety in humans. Key considerations include optimal dosing, treatment duration, and minimizing potential adverse effects, such as increased ROS production and cardiomyocyte apoptosis.

**Clinical Studies** on Antioxidants – vitamins (C, D, E, folic acid) and polyphenols (e.g., resveratrol), have shown potential to protect against oxidative stress and endothelial dysfunction in experimental models. However, clinical trial results are inconsistent and often ambiguous, with outcomes varying across different studies [86-89].

#### Limitations of Current Approaches

- **Lack of specificity:** Many antioxidants act non-specifically, without targeting key ROS sources such as mitochondria, which may limit their effectiveness in certain pathologies. This means that while antioxidants can reduce oxidative stress, they may not be effective enough in the context of the specific mechanisms and pathologies that cause them.

- **Pharmacokinetics and dosing:** For example, the reaction between vitamin C and superoxide anion is weak compared to that between superoxide anion and NO. This requires high doses that are difficult to achieve orally, potentially reducing therapeutic efficacy.

- **Protocols and dosing inconsistencies:** Polyphenol studies, including those on resveratrol, often differ in protocol and dose, making it difficult to draw direct conclusions regarding their efficacy and safety.

These mitochondria-targeted therapies represent a promising frontier in cardiovascular medicine by addressing the root source of oxidative stress within cardiac cells.

#### Research Findings

- **Vitamins:** Numerous studies with vitamins have failed to demonstrate significant improvements in clinical outcomes in patients with cardiovascular diseases [43]. Some even report an increased

чена честота на хронична сърдечна недостатъчност. Резултатите от проучване на Sesso и сътр., показват, че вит. Е и С не довеждат до значимо намаление на риска от ССЗ или обща смъртност сред мъже лекари в рамките на Physicians' Health Study II (PHS II) [43]. В конкретното изследване не е установен статистически значим ефект на вит. Е върху сърдечносъдовите инциденти, вкл. инсулт [43]. Също така, вит. С не показва значимо влияние върху предотвратяването на ССЗ сред тази група мъже [43]. Тези данни подчертават необходимостта от допълнителни изследвания и по-добро разбиране на механизмите, чрез които антиоксидантите и витамините могат да повлияят на здравето на сърцето и съдовата система.

- **Резвератрол:** За резвератрола има разнородни данни – някои изследвания показват положителни ефекти върху възпалението и ендотелната дисфункция, докато други не успяват да потвърдят подобни ефекти. Това може да бъде свързано с разликите в протоколите и дозите на приложение.

- **Статини.** Статините са клас лекарства, известни със способността си да понижават нивата на LDL холестерол в кръвта чрез инхибиране на хидроксиметилглутарил-КоА редуктазата (HMG-CoA редуктазата), ключов ензим в производството на холестерол в чернодробните клетки. Имат и антиоксидантни свойства, които могат да играят важна роля за общата им благотворна ефективност. Проучванията показват, че те не само намаляват риска от ССЗ чрез редукция на холестерола, но могат да понижат и оксидативния стрес и възпалението в съдовете чрез антиоксидантното си действие. Статините имат благоприятно въздействие за [45]:

- Понижаване на холестерола – инхибират продукцията на холестерол в черния дроб, което допринася за намаляване на нивата на LDL в кръвта [45].

- Антиоксидантни свойства – могат да имат антиоксидантен ефект, намалявайки производството на реактивни кислородни видове и повишават общата антиоксидантна защита на клетките [45].

- Противовъзпалителни механизми - свързват се и с намаляване на възпалителния отговор в съдовите стени, което е важно за предотвратяване на атеросклероза и други ССЗ [45].

#### **Бъдещо развитие**

**Митохондриално-насочените антиоксиданти:** Интересът в митохондриално-ориентирания антиоксидантен подход, като MitoTEMPO и митокинон, е значителен. Въпреки че в момента някои данни са обещаващи, те се нуждаят от по-нататъшни клинични изследвания, за да се установи тяхната реална стойност и приложимост при пациенти с различни сърдечносъдови състояния. Изследването на Handy DE и сътр. (2009) се фокусира върху ролята на глутатион пероксидаза 1 (GPx1) в регулирането

incidence of chronic heart failure. For example, the study conducted by Dr. Sesso and her team showed that vitamins E and C did not significantly reduce the risk of cardiovascular disease or overall mortality among male physicians in the Physicians' Health Study II (PHS II) [43]. In this study, published in JAMA in 2008, no statistically significant effect of vitamin E on cardiovascular events, including stroke, was observed [43]. Similarly, vitamin C did not show a significant effect in preventing cardiovascular disease in this male cohort [43]. These findings highlight the need for further research and a better understanding of the mechanisms through which antioxidants and vitamins may influence cardiovascular health.

- **Resveratrol:** Data on resveratrol are heterogeneous – some studies demonstrate positive effects on inflammation and endothelial function, while others fail to confirm these benefits. These discrepancies may be related to differences in study protocols and dosing.

- **Statins:** Statins are a class of drugs known for their ability to lower LDL cholesterol by inhibiting HMG-CoA reductase, a key enzyme in cholesterol synthesis in liver cells. In addition to their lipid-lowering effects, statins are recognized for their antioxidant properties, which may contribute to their overall therapeutic benefit. Studies show that statins reduce cardiovascular risk not only through cholesterol lowering but also by decreasing oxidative stress and vascular inflammation. Statins have a beneficial effect on [45]:

- Cholesterol lowering: Statins inhibit cholesterol production in the liver, contributing to reduced LDL cholesterol levels in the blood [45].

- Antioxidant properties: Statins may have an antioxidant effect by reducing ROS production and enhancing the overall antioxidant defense of cells [45].

- Anti-inflammatory mechanisms: Statins are also associated with reduced inflammatory responses in vascular walls, which is important for preventing atherosclerosis and other cardiovascular diseases [45].

#### **Future development**

**Mitochondria-targeted antioxidants:** Interest in mitochondria-targeted antioxidants, such as MitoTEMPO and Mitoquinone, is growing. Although some data are promising, further clinical studies are required to determine their true value and applicability in patients with various cardiovascular conditions.

на митохондриалната функция и защитата срещу оксидативен стрес. GPx1 е една от основните митохондриални антиоксидантни ензими, които каталитично разграждат пероксидите, вкл. водородния пероксид, който е често срещан реактивен кислороден вид (ROS) в митохондриите [44]. Проучването показва, че GPx1 играе ключова роля в защитата на митохондриалната ДНК, липидите и белтъчините от оксидативно увреждане. То е също така важен за регулирането на митохондриалната функция чрез контролиране на нивата на ROS в митохондриите [44]. Повишеното ниво на ROS може да доведе до митохондриална дисфункция, което от своя страна може да играе роля в развитието на различни патологии, включително кардиоваскуларни заболявания и невродегенеративни болести [44].

Обобщено, клиничните изследвания в областта на антиоксидантната терапия за сърдечносъдови заболявания остават комплексни и изискват допълнителни усилия за определяне на най-ефективните и безопасни стратегии за лечение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повишеният оксидативен стрес играе значима роля в развитието на различни сърдечносъдови заболявания. Тези заболявания са сложни и често се развиват под влияние на множество патофизиологични механизми, като оксидативния стрес един от ключовите етиологични фактори. Въпреки множеството изследвания в областта на антиоксидантната терапия, повечето клинични проучвания са отрицателни, което може да се обясни с липсата на специфичност на антиоксидантните молекули спрямо източниците на производство на ROS и сложността на самите заболявания.

Въвеждането на митохондриално-насочени терапии е обещаваща стратегия за подобряване на ефективността на нелекарствени терапии, като например физическите упражнения. Физическите упражнения са доказано ефективен начин за подобряване на митохондриалния метаболизъм на сърцето както при здрави индивиди, така и при пациенти със сърдечносъдови заболявания. Тези наблюдения насърчават научната общност да продължи изследванията в областта на оксидативния стрес и антиоксидантните терапии, с цел да се определят по-ефективни и персонализирани подходи за лечение на сърдечносъдовите заболявания.

Така че митохондриалната функционалност играе критична роля в регулирането на оксидативния стрес, като подобряването ѝ може да има значителен потенциал за бъдещите терапевтични стратегии при сърдечносъдови заболявания.

A study by Handy DE et al. (2009) focused on the role of glutathione peroxidase 1 (GPx1) in regulating mitochondrial function and protecting against oxidative stress. GPx1 is one of the main mitochondrial antioxidant enzymes that catalytically degrade peroxides, including hydrogen peroxide, a common reactive oxygen species (ROS) in mitochondria [44]. The study shows that GPx1 plays a crucial role in protecting mitochondrial DNA, lipids, and proteins from oxidative damage. It is also essential for regulating mitochondrial function by controlling ROS levels within mitochondria [44]. Elevated ROS levels can lead to mitochondrial dysfunction, which may contribute to the development of various pathologies, including cardiovascular and neurodegenerative diseases [44].

In summary, clinical research in antioxidant therapy for cardiovascular diseases remains complex and requires further effort to determine the most effective and safe treatment strategies.

## CONCLUSION

Increased oxidative stress plays a significant role in the development of various cardiovascular diseases. These diseases are complex and often develop under the influence of multiple pathophysiological mechanisms, with oxidative stress being one of the key etiological factors. Despite numerous studies in the field of antioxidant therapy, most clinical trials have yielded negative results, which may be explained by the lack of specificity of antioxidant molecules toward the sources of ROS production and the inherent complexity of these diseases.

The introduction of mitochondria-targeted therapies represents a promising strategy to enhance the effectiveness of non-pharmacological interventions, such as physical exercise. Physical activity has been proven to improve mitochondrial metabolism in the heart, both in healthy individuals and in patients with cardiovascular diseases. These observations encourage the scientific community to continue research into oxidative stress and antioxidant therapies, aiming to develop more effective and personalized approaches for the treatment of cardiovascular conditions.

Thus, mitochondrial functionality plays a critical role in regulating oxidative stress, and its improvement may have significant potential for future therapeutic strategies in cardiovascular disease.

## Библиография/References

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics – 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146–e603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485
2. Al Hariri M, Zibara K, Farhat W, et al. Cigarette smoking–induced cardiac hypertrophy, vascular inflammation, and injury are attenuated by antioxidant supplementation in an animal model. *Front Pharmacol*. 2016;7:397. doi:10.3389/fphar.2016.00397
3. Dikalov S, Itani H, Richmond B, et al. Tobacco smoking induces cardiovascular mitochondrial oxidative stress, promotes endothelial dysfunction, and enhances hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316(3):H639–H646. doi:10.1152/ajpheart.00595.2018
4. Gupta SC, Hevia D, Patchva S, et al. Upsides and downsides of reactive oxygen species for cancer. *Antioxid Redox Signal*. 2012;16(11):1295–1322. doi:10.1089/ars.2011.4414
5. Brigelius-Flohé R. Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Radic Biol Med*. 1999;27(9–10):951–965. doi:10.1016/S0891-5849(99)00173-2
6. Brigelius-Flohé R, Winkler K, Müller C. Estimation of individual types of glutathione peroxidases. *Methods Enzymol*. 2002;347:101–112
7. Halliwell B. Drug antioxidant effects: a basis for drug selection? *Drugs*. 1991;42(4):569–605
8. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(7):1126–1167. doi:10.1089/ars.2012.5149
9. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Vascular endothelium, hemodynamics, and atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol*. 2013;22(1):9–15. doi:10.1016/j.carpath.2012.06.006
10. Ninić A, Bogavac-Stanojević N, Sopić M, et al. Superoxide dismutase isoenzymes gene expression in coronary artery disease. *J Med Biochem*. 2019;38(3):284–291. doi:10.2478/jomb-2018-0014
11. Lin CP, Lin FY, Huang PH, et al. Endothelial progenitor cell dysfunction in cardiovascular diseases. *Biomed Res Int*. 2013;2013:845037. doi:10.1155/2013/845037
12. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, et al. Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(11):42. doi:10.1007/s11883-017-0685-8
13. Conway DS, Buggins P, Hughes E, et al. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12):2373–2379
14. Pan M, Zhu JH, Jiang WP, et al. Inflammation: a possible pathogenic link to atrial fibrillation. *Med Hypotheses*. 2006;67(6):1305–1307. doi:10.1016/j.mehy.2006.05.034
15. Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(21):2021–2028. doi:10.1016/j.jacc.2007.06.054
16. Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, et al. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2005;95(6):764–767. doi:10.1016/j.amjcard.2004.11.038
17. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(6):H2181–H2190. doi:10.1152/ajpheart.00554.2011
18. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263–271. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092
19. Burgoyne JR, Mongue-Din H, Eaton P, et al. Redox signaling in cardiac physiology and pathology. *Circ Res*. 2012;111(8):1091–1106. doi:10.1161/CIRCRESAHA.112.265826
20. Aimo A, Borrelli C, Vergaro G, et al. Targeting mitochondrial dysfunction in chronic heart failure. *Curr Pharm Des*. 2016;22(31):4807–4822. doi:10.2174/1381612822666160701075027
21. Umebayashi R, Uchida HA, Okuyama Y, et al. Clinical efficacy of ARBs on inflammatory markers. *Biomarkers*. 2019;24(3):255–261. doi:10.1080/1354750X.2018.1548033
22. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction. *Lancet*. 2018;391(10118):319–328. doi:10.1016/S0140-6736(17)32814-3
23. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-1. *Circ Res*. 2016;118(1):145–156. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306656
24. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119–1131. doi:10.1056/NEJMoa1707914
25. Lutgens E, Atzler D, Döring Y, et al. Immunotherapy for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2019;40(46):3937–3946. doi:10.1093/eurheartj/ehz283
26. Liguori I, Russo G, Curcio F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018;13:757–772. doi:10.2147/CIA.S158513
27. Aimo A, Castiglione V, Borrelli C, et al. Oxidative stress and inflammation in heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(5):494–510. doi:10.1177/2047487319870344
28. Xu T, Ding W, Ji X, et al. Oxidative stress in cell death and cardiovascular diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:9030563. doi:10.1155/2019/9030563
29. Sena CM, Pereira AM, Seiça R. Endothelial dysfunction in diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(12):2216–2231. doi:10.1016/j.bbadis.2013.08.006
30. Guzik TJ, Touyz RM. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension. *Hypertension*. 2017;70(4):660–667. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.07802
31. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*. 2009;417(1):1–13. doi:10.1042/BJ20081386
32. Brand MD. Sites of mitochondrial superoxide production. *Exp Gerontol*. 2010;45:466–472
33. Anderson EJ, Efrid JT, Davies SW, et al. Monoamine oxidase and atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000713. doi:10.1161/JAHA.113.000713
34. Chandel NS. Evolution of mitochondria as signaling organelles. *Cell Metab*. 2015; 22(2):204–206.
35. Chang TS, Cho CS, Park S, et al. Peroxiredoxin III and apoptosis. *J Biol Chem*. 2004;279:41975–41984
36. Handy DE, Lubos E, Yang Y, et al. Glutathione peroxidase-1 and mitochondrial function. *J Biol Chem*. 2009;284:11913–11921
37. Münzel T, Gori T, Keaney JF Jr, et al. Oxidative stress in heart failure. *Eur Heart J*. 2015;36:2555–2564
38. Sack MN. Mitochondrial depolarization and ischemia tolerance. *Cardiovasc Res*. 2006;72:210–219
39. Chen Z, Siu B, Ho YS, et al. MnSOD and ischemia/reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol*. 1998;30:2281–2289
40. Cheung KG, Cole LK, Xiang B, et al. Sirtuin-3 and oxidative stress. *J Biol Chem*. 2015;290:10981–10993
41. Li G, Chen Y, Saari JT, et al. Catalase-overexpressing transgenic mouse heart is resistant to ischemia–reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1997;273:H1090–H1095
42. Kotur-Stevuljević J, Vekić J, Stefanović A, et al. Paraoxonase 1 and atherosclerosis. *Biofactors*. 2019;45(2):193–205. doi:10.1002/biof.1549
43. Sesso HD, Buring JE, Christen WG, et al. Vitamins E and C in CVD prevention. *JAMA*. 2008;300(18):2123–2133. doi:10.1001/jama.2008.600
44. Handy DE, Loscalzo J. Redox regulation of mitochondrial function. *Antioxid Redox Signal*. 2012;16(11):1323–1367. doi:10.1089/ars.2011.4123
45. Senoner T, Dichtl W. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? *Nutrients*. 2019;11(9):2090. https://doi.org/10.3390/nu11092090

46. Toyama K, Spin JM, Tsao PS. Diabetic cardiovascular disease and oxidative stress. *Int J Mol Sci.* 2015;16(10):25234–25263. doi:10.3390/ijms161025234.
47. Usman MS, Khan MS, Butler J. The interplay between diabetes, cardiovascular disease, and kidney disease. In: *Chronic kidney disease and type 2 diabetes.* Arlington (VA): American Diabetes Association; 2021.
48. Pop-Busui R, Januzzi JL, Brummer D, et al. Heart failure in diabetes. *Diabetes Care.* 2022;45(7):1670–1690. doi:10.2337/dci22-0014
49. Ballermann BJ, Harvey RA. CKD and cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(3):147–156. doi:10.1038/nrneph.2016.198
50. Böhm M, Lüscher TF. Renal artery stenosis and heart failure. *Eur Heart J.* 2018;39(40):3452–3455. doi:10.1093/eurheartj/ehy352
51. Kalantar-Zadeh K, Levin NW. CKD, inflammation, and CVD. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(8):971–983. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.097
52. Vanholder R, Pletinck A. Inflammation in CKD. *Cardiovasc Res.* 2021;119(11):2017–2026. doi:10.1093/cvr/cvaa306
53. Loscalzo J. Homocysteine and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2009;360(22):2297–2303. doi:10.1056/NEJMra0808695
54. Thurnham DI, McCullough FS. Vitamin D in cardiovascular health. *J Nutr.* 2012;142(5):910–917. doi:10.3945/jn.111.153027
55. Fridovich I. Reactive oxygen species fundamentals. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;893:13–18. doi:10.1111/j.1749-6632.1999.tb07814.x
56. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine.* 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015
57. Mandel HE, Oliver GS. Vitamin E antioxidant role. *J Am Coll Nutr.* 1999;18(3):238–245. doi:10.1080/07315724.1999.10718864
58. Sies H. Oxidative stress concept. *Redox Biol.* 2015;4:180–183. doi:10.1016/j.redox.2015.01.002
59. Finkel T. Signal transduction by ROS. *J Cell Biol.* 2011;194(1):7–15. doi:10.1083/jcb.201102095
60. Trachootham D, Lu W, Ogasawara MA, et al. Redox regulation of cell survival. *Antioxid Redox Signal.* 2008;10(8):1343–1374. doi:10.1089/ars.2007.1957
61. Vaziri ND, Zhou XJ. Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2000;9(2):159–163
62. Zou MH, Zou R. Oxidative stress and endothelial dysfunction. *Curr Hypertens Rep.* 2004;6(6):494–499. doi:10.1007/s11906-004-0021-9
63. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction and oxidative stress. *Circ Res.* 2000;87(10):840–844. doi:10.1161/01.RES.87.10.840
64. Zhang J, Liu M, Zhao X. Oxidative stress in cardiac hypertrophy. *J Cardiol.* 2019;73(2):45–59. doi:10.1016/j.jcc.2018.07.012
65. Yamaguchi T, Kuroda J. Oxidative stress in heart failure progression. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:40. doi:10.3389/fcvm.2018.00040
66. Lee SM, Kim JH, Song YW. Oxidative stress biomarkers in LV hypertrophy. *Int J Mol Med.* 2020;46(3):1021–1034. doi:10.3892/ijmm.2020.4631
67. Nitish R, Gupta S. ROS in coronary artery disease. *Int J Mol Med.* 2017;40(3):826–834. doi:10.3892/ijmm.2017.3021
68. Liu X, Zhang W. Oxidative stress in coronary artery disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:6589361. doi:10.1155/2019/6589361
69. Packer M. Obesity, inflammation, and the heart. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(22):2805–2815. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1068
70. Jensen MD, Aroor AR. Adipokines in cardiovascular disease. *Circulation.* 2017;135(10):960–967. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025017
71. Mouradi SF, Kaye DM. RAAS and SNS in heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(8):481–497. doi:10.1038/s41569-019-0160-4
72. Prentki M, Nolan CJ. Beta-cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1713–1717. doi:10.1172/JCI29814
73. Sadeghi N, Tahan G, Tabaei S. Antioxidant therapies in CVD. *J Cardiovasc Res.* 2023;37(3):271–289. doi:10.1097/JCV.0000000000001253
74. Singh M, Chowdhury S. Antioxidants and cardiovascular health. *Heart Fail Rev.* 2023;28(2):245–261. doi:10.1007/s10741-022-10003-4
75. Miller LM, Orton DM. Polyphenols and cardiovascular disease. *Curr Clin Nutr.* 2021;14(1):33–45. doi:10.1097/CCN.0000000000000538
76. Green ML, Henderson J. Pharmacokinetics of antioxidants. *Cardiol Res J.* 2021;35(4):290–298. doi:10.1016/j.crj.2021.04.002
77. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, et al. Effect of B vitamins on cardiovascular outcomes (NORVIT). *Eur Heart J.* 2021;42(4):391–399. doi:10.1093/eurheartj/ehz131
78. Manson JE, Cook NR, Lee IM et al.; VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2019 Jan 3;380(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944.
79. Kienreich K, Rainer P. Antioxidant supplementation outcomes. *J Clin Med.* 2022;11(7):1775. doi:10.3390/jcm11071775.
80. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
81. Miller WL, Toth PP. Statins and cardiovascular prevention. *J Clin Lipidol.* 2014;8(6):543–559. doi:10.1016/j.jacl.2014.07.001.
82. Apanikolaou G, Vivilaki V, Tsatsaris G et al. Statins beyond lipid lowering. *Curr Drug Targets.* 2020;21(11):1129–1143. doi:10.2174/1389450121666200120120853.
83. Statins and cardiovascular disease. *Nurs Stand.* 2014 Mar 19-25;28(29):19. doi: 10.7748/ns2014.03.28.29.19.s25.
84. Pellegrino D, Serafini M, Salvatore T, et al. Antioxidants and cardiovascular risk factors. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:1–16. doi:10.1155/2016/3651912
85. Młynarska E, Mińczuk J, Młynarski R, et al. Antioxidants in cardiovascular therapy. *Nutrients.* 2024;16(16):2587. doi:10.3390/nu16162587
86. Cammisotto V, Cacciotti L, Meguid MM. Antioxidant supplementation in clinical practice. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(8):1–25. doi:10.3390/antiox10081234
87. Godos J, Ghelfi F, Marventano S, et al. Resveratrol and vascular health. *Front Pharmacol.* 2024;15:1368949. doi:10.3389/fphar.2024.1368949
88. Gál R, Halmosi R, Gallyas F Jr, et al. Natural polyphenols and cardiovascular system. *Biomedicines.* 2023;11(11):2888. doi:10.3390/biomedicines11112888
89. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. LDL lowering meta-analysis. *Lancet.* 2010;376(9753):1670–1681. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5