

ATEROSKLEROZA I EFEKTI OKSIDACIJE LIPOPROTEINA MALE GUSTINE U PATOGENEZI ARTEROSKLEROZE

ATHEROSCLEROSIS AND EFFECT OF OXIDATION LOW DENSITY LIPOPROTEIN IN PATOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

¹Milan Obradović, ¹Dragana Nikolić, ¹Branislava Dobutović, ¹Emina Sudar, ¹Sanja Soskić, ²Slobodan Tanasković, ²Miljana Boljević, ³Biljana Mušicki, ²Đorđe Radak, i ¹Esma R. Isenović

Sažetak: Ateroskleroza se manifestuje kao bolest koronarnih, perifernih i cerebrovaskularnih arterija. Aterosklerotične promene dovode do sužavanja prečnika arterija što dovodi do ishemije u mnogobrojnim organima, čime je poremećeno normalno funkcionisanje kako organa tako i organizma u celini. Centralnu ulogu u patogenezi ateroskleroze zauzima aterogena dislipidemija. Razvoj ateroskleroze počinje malim oštećenjima endotela izazvanim različitim činiocima, koji mogu uticati na povećanje ekspresije adhezivnih molekula. Disfunkcionalni endotel je mesto gde dolazi do infiltracije i akumulacije lipoproteina male gustine (LDL) u vaskularnom zidu. LDL tada podleže oksidativnoj modifikaciji, a kao krajnji produkt nastaje oksidovani LDL (oxLDL). Mnogobrojna eksperimentalna istraživanja ukazuju da su male guste LDL-čestice mnogo aterogenije u poređenju sa većim i lakšim LDL česticama. LDL podleže različitom stepenu oksidacije. Minimalno oksidovani LDL (LDL(-)) pokazuje svoj aterogeni potencijal time što

stimuliše vaskularne endotelne ćelije na lučenje velikog broja pro-inflamatornih molekula kao što su adhezivni molekuli, hemotaktni proteini i faktori rasta. Za razliku od LDL(-), potpuno oksidovani LDL nema sposobnost preuzimanja putem LDL receptora već ga prepoznaju receptori "hvatači", što dovodi do formiranja makrofag penastih ćelija a u nastavku i stvaranja ateroma. Prisustvo oxLDL u cirkulaciji kod ljudi predstavlja jedan od glavnih faktora rizika od kardiovaskularnih bolesti i ateroskleroze. Buduće studije imaju zadatak da izuče šta se dešava sa oxLDL-om *in vivo*, kao i da li je i u kojoj meri oksidacija LDL koja igra ključnu ulogu u nastanku penastih ćelija, značajna u kasnijim fazama stvaranja plaka. U okviru ovog preglednog člana, izloženi su najnoviji podaci iz literature o uticaju oxLDL-a u patogenezi arteroskleroze.

Cljučne reči: Lipoproteini male gustine, oksidovani lipoproteini male gustine, ateroskleroza.

Abstract: Atherosclerosis is manifested as a disease of coronary, cerebrovascular and peripheral arteries. Atherosclerotic changes lead to narrowing of the diameter of the arteries leading to ischemia in various organs, which disturbs the normal functioning of both organs and organism as a whole. Atherogenic dyslipidemia has a central role in the pathogenesis of atherosclerosis. Development of atherosclerosis begins with endothelial damage caused by variety of factors, which may cause an increase in expression of adhesion molecules. Dysfunctional endothelium is the place where infiltration and accumulation of

low density lipoprotein (LDL) in the vascular wall occurs. LDL undergoes oxidative modification and the final product produced is oxidized LDL (oxLDL). Numerous experimental studies suggest that small dense LDL particles are particularly atherogenic compared with larger and lighter LDL particles. LDL is subject to varying degrees of oxidation. Minimally oxidized LDL (LDL(-)) exhibits its atherogenic potential by stimulating vascular endothelial cells to secrete a large number of pro-inflammatory molecules, such as adhesion molecules, chemotactic proteins, and growth factors. Unlike the LDL(-), fully oxidized

LDL cannot bind the LDL receptors, but is recognized by scavenger receptors, which leads to the formation of macrophage foam cells and eventually atheroma.

The presence of oxLDL in the circulation in humans is a major risk factor for cardiovascular disease and atherosclerosis. Future studies are warranted to elucidate the role of oxLDL in vivo, and

whether and to what extent oxidation of LDL, which plays a key role in the development of foam cells, is critical for later stages in creating the plaque. In this review article, we present current knowledge of the impact of oxLDL in the pathogenesis of arteriosclerosis.

Key words: *low density lipoprotein, oxidized low density lipoprotein, atherosclerosis.*

Uvod

Ateroskleroza je bolest koju karakteriše nakupljanje holesterolskih naslaga u makrofagima velikih i srednjih arterija, usled delovanja mnogobrojnih sredinskih i genetskih faktora rizika kao što su: hiperlipidemija, hipertenzija, dijabetes, gojaznost, muški pol, pušenje, godine, porodična anamneza, fizička neaktivnost i infekcije [11; 21; 22; 28; 39].

Prvi stadijum u razvoju ateroskleroze jeste pojava endotelne disfunkcije, pri čemu dolazi do povećanja prijemčivosti endotela u odnosu na leukocite ili trombocite, povećane propustljivosti lipoproteina, proizvodnje vazoaktivnih molekula, citokina i faktora rasta [20].

Povećan nivo lipoproteina male gustine (LDL), odnosno oksidativno modifikovanih LDL čestica (oxLDL) u cirkulaciji predstavlja jedan od glavnih faktora rizika od ateroskleroze, pošto dovodi do zapaljenskih procesa u arterijskom zidu [4; 8]. Iako LDL čestice podležu različitom stepenu oksidacije, pokazano je da svi tipovi oxLDL-a imaju negativan uticaj na funkciju endotela, dovodeći do pojave različitih zapaljenskih mehanizama koji učestvuju u daljem razvoju ateroskleroze [32; 44].

Uloga LDL-a u pojavi i razvoju ateroskleroze

Ateroskleroza je progresivna bolest koja uključuje razvoj vaskularnih aterosklerotičnih lezija koje karakteriše nakupljanje lipida, zapaljenje, ćelijska smrt i fibroza [22; 39]. Aterosklerotične promene sužavaju prečnik arterija što ima za posledicu pojavu ishemije u mnogobrojnim organima [12; 34; 39]. U nastavku aterosklerotski nagomilani plak može u potpunosti dovesti do začepjenja arterije, prekida cirkulacije i sprečavanja dotoka kiseonika u okolna tkiva, pri čemu može da nastupi smrt uzrokovana infarktom miokarda ili moždanim ud-

arom ili pak može doći do paralize uzrokovane šlogom [38].

Ateroskleroza je jedan od vodećih uzročnika smrti kod ljudi kako u razvijenim zemljama [16] tako i kod nas [39], u kojima svakodnevna izloženost stresu, gojaznost, fizička neaktivnost i pušenje, pripadaju faktorima koji u mnogome doprinose pojavi i razvoju ove bolesti [21]. Među ostalim faktorima koji takođe doprinose pojavi i razvoju ateroskleroze su i nasledni faktor, ishemijska bolest srca u porodičnoj anamnezi, hipertenzija, dijabetes, muški pol, godine, infekcije, povećanje LDL, smanjenje lipoproteina velike gustine (HDL), povećanje C- reaktivnog proteina, povećanje faktora kaogulacije i povećanje homocisteina [8; 20; 22]. Jedan od glavnih problema u dijagnostikovanju ateroskleroze je upravo to što fokalne promene u intimi velikih i srednjih arterija stihijski egzistiraju godinama, sve do momenta kada aterosklerotične lezije, pod fizičkim pritiskom protoka krvi, ne dovedu do ozbiljnih poremećaja što ukazuje na poodmakli stadijum već razvijene bolesti [21]. I pored toga, što u patogenezi ateroskleroze učestvuje veliki broj faktora i dalje centralnu ulogu zauzima poremećaj lipida, za koji je pokazano da predstavlja glavni katalizator aterosklerotskog procesa [13; 18]. Ključni faktori koji karakterišu aterogenu dislipidemiju su hipertrigliceridemija, nizak HDL holesterol i velika količina malih, gustih LDL čestica [1; 31].

Kod zdravih osoba endotelne ćelije imaju ključnu ulogu u održavanju homeostaze zida krvnog suda sintetišući vazoaktivne, anti-inflamatorne, anti-trombske i citostatičke agense, što pomaže u održavanju vaskularnog tonusa i štiti zidove sudova od zapaljenskih procesa, adhezije trombocita, formiranja tromba i proliferacije vaskularnih ćelija [3; 29; 40]. Razvoj ateroskleroze počinje malim oštećenjima endotela izaz-

vanim različitim činiocima, koji mogu uticati na povećanje ekspresije adhezivnih molekula, kao što su intraćelijski adhezivni molekul, adhezivni molekul vaskularnih ćelija, P-selktin i E selektin, što dovodi do adhezivnosti endotela [5]. Posebno osetljivim mestima smatraju se zapravo mesta račvanja krvnih sudova na kojima se akumuliraju viškovi cirkulišućeg LDL-a, dovodeći do endotelnog oštećenja koje se manifestuje promenama u permeabilnosti endotelne barijere [24; 41]. Disfunkcionalni endotel je mesto gde dolazi do infiltracije i akumulacije LDL-a u vaskularnom zidu [20]. Kada se infiltrira u zid krvnog suda nativni LDL postaje zarobljen i podleže kako enzimskoj tako i neenzimskoj modifikaciji, uključujući oksidaciju, lipolizu, proteolizu i agregaciju a kao krajnji produkt nastaje oxLDL [22]. Akumulacija oxLDL-a stimuliše vaskularne endotelne ćelije na lučenje velikog broja pro-inflamatornih molekula kao što su adhezivni molekuli, hemotaktni proteini kao što je monocit hemotaktni protein (MCP-1) i faktore rasta kao što je monocit/makroforagni faktor stimulacije kolonije (M-CSF)) [4; 30].

Oksidacija LDL-a i efekti oxLDL-a u aterosklerozi

IDL su heterogene čestice koje su klasifikovane u više različitih podklasa koje se međusobno razlikuju po veličini, gustini, fizičko-hemijskom sastavu, metabolizmu i oksidativnoj osetljivosti, kao i faktoru rizika za aterosklerozu [7]. LDL čestice se mogu podeliti u četiri podvrste: 1) velike LDL-I, 2) srednje LDL-II, 3) male LDL-III i 4) veoma male LDL-IV čestice [1]. Sve veći broj eksperimentalnih dokaza ukazuje da su male guste LDL-čestice mnogo aterogenije u poređenju sa većim i lakšim LDL česticama, duže se zadržavaju u krvotoku, a zbog svoje male veličine lakše prodiru kroz endotel gde su podložnije procesu oksidacije [1; 19; 31].

Mnogobrojni su eksperimentalni dokazi koji apostrofiraju značajnost oxLDL kao glavnog aterosklerotskog faktora [35; 36; 42]. Tako npr. eksperimentalni rezultati dobijeni na miševima su pokazali da uklanjanje oxLDL iz cirkulacije skoro u potpunosti zaustavlja progresiju ateroskleroze [14]. Takođe, prisustvo oxLDL u cirkulaciji kod ljudi predstavlja jedan od glavnih faktora rizika od kardiovaskularnih bolesti i ateroskleroze [6].

Osnovna uloga i specifičnost građe LDL čestica jeste da omogućuje transport holesterola (koji je esterifikovan oleatom) i lipida, koji su okruženi sa apolipoproteinom B-100 (Apo B-100) kroz krvotok [33] do perifernog tkiva gde se pomoću LDL receptora koji se nalaze na površini ćelija, endocitozom prebacuju u citosol i na taj način snabdevaju periferne ćelije holesterolom, koje nemaju sposobnost da ga same sintetišu [9].

Prilikom oksidacije LDL čestica, dolazi do lipidne peroksidacije i destrukcije receptora za uklanjanje LDL-a, tako da se oxLDL dalje uklanja alternativnim putem, preko makrofaga [22]. Naime oxLDL je hemotaktni za monocite, ali inhibira migraciju makrofaga, tako što omogućava adheziju monocita za endotel i njihov prodor u subendotelni prostor, gde se monocite diferenciraju u makrofage, koje putem receptora "hvatača", koji nemaju regulacionu sposobnost po sistemu negativne povratne sprege, nekontrolisano preuzimaju oxLDL usled čega makrofage bubre i tako nastaju penaste ćelije [38]. Osim toga, makrofage sekretuju faktore rasta i citokine u većim količinama što dovodi do toga da glatke mišićne ćelije proliferišu iz medije u intimu, sintetišu ekstracelularni matriks (kolagen) i stvaraju fibroznu kapu, pri čemu nastaje plak ili aterom [8; 20; 22].

oxLDL ima nekoliko pro-aterogenih potencijala, kao što su stimulacija endotelne ćelije i monocita prema povećanju inflamatornih markera citokina, hemokina i adhezivnih molekula [25]. Takođe, pokazano je da je oxLDL mitogeničan za glatko mišićne ćelije i makrofage, ali je takođe i imunogeničan jer dovodi do stvaranja antitela i aktivacije T ćelija, izaziva inhibiciju endotelne azot-oksida sintaze (eNOS) i na taj način dovodi do vazokonstrikcije, izaziva povećanje agregacije trombocita usled smanjenja azot(II)oksida (NO), utiče na povećanje trombogenosti zbog smanjenja tkivnog aktivatora plazminogena što povećava stvaranje inhibitora aktivatora plazminogena a takođe, oxLDL utiče i na stvaranje citotoksina koji mogu indukovati proces apoptoze [38; 43; 44]. Oksidacija LDL-a uglavnom se predominantno dešava u arterijskom zidu, a vrlo retko u samoj cirkulaciji, usled dobre zaštićenosti serumskih lipoproteina i lipida od oksidacije, od strane snažne antioksidativne odbrane, dok i same LDL čestice sadrže α -tokoferol tj. antioksidativni vitamin u velikoj koncentraciji [15]. LDL podleže različitom stepenu oksidacije [44] i predpostavlja se da se

proces LDL oksidacije odvija u dve faze [35; 37]. Tokom početne faze oksidacije LDL-a, može doći do malih promena u samom Apo B-100, kao i do oksidacije nezasićenih alkilnih lanaca u estrima holesterola i fosfolipidima [32]. Ovako modifikovan LDL, naziva se minimalno oksidovani LDL ili elektronegativni LDL (LDL (-)), za koji je pokazano da još uvek ima afinitet za vezivanje za LDL receptor [44] [45], ali može dovesti do adhezije monocita za endotel a potom i migracije u subendotelni prostor tako što stimuliše endotelne ćelije i glatko mišićne ćelije da stvaraju i luče MCP-1 [4; 10]. LDL(-) stimuliše stvaranje M-CSF, koji utiče na diferencijaciju i proliferaciju monocita u makrofage [23]. Dalje, oksidacija LDL(-) se nastavlja, većina nezasićenih masnih kiselina je oksidovana pri čemu je sam Apo B-100 protein izmenjen, fragmentisan i derivatizovan, što sve zajedno dovodi do gubitka sposobnosti prepoznavanja LDL receptora i prelaska u potpuno oksidovani oblik koji prepoznaju receptori "hvatači", što dovodi do formiranja makrofaga penastih ćelija [22; 35; 38].

Oksidaciju LDL čestica izazivaju različiti oksidansi, različitim mehanizmima [23; 25]. LDL može biti izložen uticaju oksidanasa poreklom iz ćelija u subendotelnom prostoru arterija ili može biti oksidovan neenzimski od strane metalnih jona prisutnih u proteinima, hemina i drugih katalizatora [25; 44]. Polinezasićene masne kiseline

u LDL česticama su posebno sklone modifikaciji u prisustvu slobodnih radikala, pri čemu nastaju različite promene uključujući i nastanak aldehida koji mogu reagovati sa amino kiselinama lizinom i tirozinom iz Apo B-100 proteina, što uzrokuje njegovu modifikacije i gubitak funkcije [27].

Zaključak

Oksidativnu modifikaciju LDL-a mogu izazvati različiti oksidansi, različitim mehanizmima [2; 17]. Da bi se spriječila oksidacija LDL-a, a time i pojava i razvoj ateroskleroze mora se detaljno ispitati šta se dešava sa oxLDL-om *in vivo*, kao i da li je oksidacija LDL koja igra ključnu ulogu u nastanku penastih ćelija, možda manje bitna u kasnijim fazama stvaranja plaka [35]. Takođe sprečavanje oksidacije LDL mora biti u korelaciji sa određenim odricanjima kod pojedinaca kao što su pušenje, alkohol, manji telesni maseni indeks i redovna fizička aktivnost [26].

Zahvalnica

Izrada ovog rada je finansirana sredstvima sa projekata br. 173033 (E.R.I.) i br. 41002 (Đ.R.) od strane Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije.

LITERATURA

- [1] Berneis, K. K. and Krauss, R. M. "Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity." *J Lipid Res* (2002) 43 (9): 1363-1379.
- [2] Bruckdorfer, K. R. "Antioxidants and CVD." *Proc Nutr Soc* (2008) 67 (2): 214-222.
- [3] Cines, D. B., Pollak, E. S., Buck, C. A., et al. "Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders." *Blood* (1998) 91 (10): 3527-3561.
- [4] de Castellarnau, C., Bancells, C., Benitez, S., et al. "Atherogenic and inflammatory profile of human arterial endothelial cells (HUAEC) in response to LDL subfractions." *Clin Chim Acta* (2007) 376 (1-2): 233-236.
- [5] Demerath, E., Towne, B., Blangero, J., et al. "The relationship of soluble ICAM-1, VCAM-1, P-selectin and E-selectin to cardiovascular disease risk factors in healthy men and women." *Ann Hum Biol* (2001) 28 (6): 664-678.
- [6] Fraley, A. E. and Tsimikas, S. "Clinical applications of circulating oxidized low-density lipoprotein biomarkers in cardiovascular disease." *Curr Opin Lipidol* (2006) 17 (5): 502-509.
- [7] Galeano, N. F., Al-Haideri, M., Keyserman, F., et al. "Small dense low density lipoprotein has increased affinity for LDL receptor-independent cell surface binding sites: a potential mechanism for increased atherogenicity." *J Lipid Res* (1998) 39 (6): 1263-1273.
- [8] Galle, J., Hansen-Hagge, T., Wanner, C., et al. "Impact of oxidized low density lipoprotein on vascular cells." *Atherosclerosis* (2006) 185 (2): 219-226.
- [9] Ginsberg, H. N. "Lipoprotein physiology." *Endocrinol Metab Clin North Am* (1998) 27 (3): 503-519.
- [10] Gosling, J., Slaymaker, S., Gu, L., et al. "MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B." *J Clin Invest* (1999) 103 (6): 773-778.
- [11] Haidara, M. A., Yassin, H. Z., Zakula, Z., et al. "Diabetes and antioxidants: myth or reality?" *Curr Vasc Pharmacol* (2010) 8 (5): 661-672.
- [12] Hansson, G. K. "Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease." *N Engl J Med* (2005) 352 (16): 1685-1695.
- [13] Hazen, S. L. "Neutrophils, hypercholesterolemia, and atherogenesis." *Circulation* (2010) 122 (18): 1786-1788.
- [14] Ishigaki, Y., Katagiri, H., Gao, J., et al. "Impact of plasma oxidized low-density lipoprotein removal on atherosclerosis." *Circulation* (2008) 118 (1): 75-83.
- [15] Itabe, H. "Oxidative modification of LDL: its pathological role in atherosclerosis." *Clin Rev Allergy Immunol* (2009) 37 (1): 4-11.
- [16] Katagiri, H., Yamada, T. and Oka, Y. "Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals." *Circ Res* (2007) 101 (1): 27-39.
- [17] Katsiki, N. and Manes, C. "Is there a role for supplemented antioxidants in the prevention of atherosclerosis?" *Clin Nutr* (2009) 28 (1): 3-9.
- [18] Koba, S. and Hirano, T. "[Dyslipidemia and atherosclerosis]." *Nippon Rinsho* (2011) 69 (1): 138-143.
- [19] Koba, S., Yokota, Y., Hirano, T., et al. "Small LDL-cholesterol is superior to LDL-cholesterol for determining severe coronary atherosclerosis." *J Atheroscler Thromb* (2008) 15 (5): 250-260.
- [20] Libby, P. "Inflammation in atherosclerosis." *Nature* (2002) 420 (6917): 868-874.
- [21] Libby, P. and Theroux, P. "Pathophysiology of coronary artery disease." *Circulation* (2005) 111 (25): 3481-3488.
- [22] Lusis, A. J. "Atherosclerosis." *Nature* (2000) 407 (6801): 233-241.
- [23] Madamanchi, N. R., Vendrov, A. and Runge, M. S. "Oxidative stress and vascular disease." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2005) 25 (1): 29-38.
- [24] Mannarino, E. and Pirro, M. "Endothelial injury and repair: a novel theory for atherosclerosis." *Angiology* (2008) 59 (2 Suppl): 69S-72S.
- [25] Miller, Y. I., Choi, S. H., Fang, L., et al. "Lipoprotein modification and macrophage uptake: role of pathologic cholesterol transport in atherogenesis." *Subcell Biochem* (2010) 51: 229-251.

- [26] Morris, C. D. and Carson, S. "Routine vitamin supplementation to prevent cardiovascular disease: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force." *Ann Intern Med* (2003) 139 (1): 56-70.
- [27] Niki, E. "Do free radicals play causal role in atherosclerosis? Low density lipoprotein oxidation and vitamin E revisited." *J Clin Biochem Nutr* (2011) 48 (1): 3-7.
- [28] Petrovic-Oggiano, G., Damjanov, V., Gurinovic, M., et al. "[Physical activity in prevention and reduction of cardiovascular risk]." *Med Pregl* (2010) 63 (3-4): 200-207.
- [29] Quyyumi, A. A. "Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease." *Am J Med* (1998) 105 (1A): 32S-39S.
- [30] Rader, D. J. and Dugi, K. A. "The endothelium and lipoproteins: insights from recent cell biology and animal studies." *Semin Thromb Hemost* (2000) 26 (5): 521-528.
- [31] Rizzo, M., Kotur-Stevuljevic, J., Berneis, K., et al. "Atherogenic dyslipidemia and oxidative stress: a new look." *Transl Res* (2009) 153 (5): 217-223.
- [32] Sanchez-Quesada, J. L., Benitez, S. and Ordonez-Llanos, J. "Electronegative low-density lipoprotein." *Curr Opin Lipidol* (2004) 15 (3): 329-335.
- [33] Segrest, J. P., Jones, M. K., De Loof, H., et al. "Structure of apolipoprotein B-100 in low density lipoproteins." *J Lipid Res* (2001) 42 (9): 1346-1367.
- [34] Sary, H. C., Chandler, A. B., Dinsmore, R. E., et al. "A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (1995) 15 (9): 1512-1531.
- [35] Steinberg, D. "The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update." *J Lipid Res* (2009) 50 Suppl: S376-381.
- [36] Steinberg, D. and Witztum, J. L. "Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2010) 30 (12): 2311-2316.
- [37] Stocker, R. and Keaney, J. F., Jr. "New insights on oxidative stress in the artery wall." *J Thromb Haemost* (2005) 3 (8): 1825-1834.
- [38] Stocker, R. and Keaney, J. F., Jr. "Role of oxidative modifications in atherosclerosis." *Physiol Rev* (2004) 84 (4): 1381-1478.
- [39] Tanaskovic, S., Isenovic, E. R. and Radak, D. "Inflammation as a marker for the prediction of internal carotid artery restenosis following eversion endarterectomy - Evidence from clinical studies." *Angiology* (2011).
- [40] Vanhoutte, P. M. "Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis." *Circ J* (2009) 73 (4): 595-601.
- [41] Vanhoutte, P. M. "Regeneration of the endothelium in vascular injury." *Cardiovasc Drugs Ther* (2010) 24 (4): 299-303.
- [42] Viigimaa, M., Abina, J., Zemtsovskaya, G., et al. "Malondialdehyde-modified low-density lipoproteins as biomarker for atherosclerosis." *Blood Press* (2010) 19 (3): 164-168.
- [43] Witztum, J. L. and Steinberg, D. "The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: does it hold for humans?" *Trends Cardiovasc Med* (2001) 11 (3-4): 93-102.
- [44] Yoshida, H. and Kisugi, R. "Mechanisms of LDL oxidation." *Clin Chim Acta* (2010) 411 (23-24): 1875-1882.
- [45] Yoshida, H., Quehenberger, O., Kondratenko, N., et al. "Minimally oxidized low-density lipoprotein increases expression of scavenger receptor A, CD36, and macrophage scavenger receptors in resident mouse peritoneal macrophages." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (1998) 18 (5): 794-802.