

Patogenetski mehanizmi indukcije ubrzane ateroskleroze kod pušača

Jakša Dubljanin¹, Čedomir Ušević², Nikola Gošnjik³, Nemanja Pejić⁴, Ivan Ranković⁵, Ljubica Jovanović^{6,7}, Žaklina Leković⁶, Ivana Veljić⁶, Nebojša Antonijević^{6,7}, Vladimir Kanjuh⁸

¹Služba za kardiologiju Kliničko bolnički centar Zemun, ²Specijalna bolnica "Termal", Vrdnik, ³Klinika za gastroenterohepatologiju, Klinički centar Srbije, ⁴Klinika za urgentnu hirurgiju, Urgentni Centar KCS, ⁵Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu, ⁶Klinika za Kardiologiju, Klinički centar Srbije, ⁷Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, ⁸Odbor za kardiovaskularnu patologiju SANU

Sažetak

U opštoj i stručnoj javnosti postoji nedovoljna svest o ulozi pušenja u ubrzanju ateroskleroze, nastanku infarkta miokarda, sekundarnih kardiovaskularnih komplikacija, cerebrovaskularnih oboljenja, bolesti perifernih arterija i drugih entiteta u čijoj patogenezi aterotromboza ima važnu ulogu. Brojni su dokazi o uticaju pušenja na vazomotornu disfunkciju, inflamaciju, povišenu trombogenost i modifikaciju lipidnog profila. Pušenje dovodi do smanjenja vazodilatacije, smanjujući raspoloživost azot monoksida (NO). Slobodni radikali iz duvanskog dima utiču na oksidativnu modifikaciju LDL, ključnih molekula za započinjanje inflamatorne reakcije, kao i na nukleusni faktor κB (NF-κB), koji je ključan faktor za transkripciju inflamatornih citokina. Nikotin utiče na ekspresiju gena odgovornih za disfunkciju endotela (e-NOS, ACE, VCAM-1, tPA, PAI-1 i vWF), dovodi do proliferacije glatkih mišićnih ćelija, fibroblasta i povećava mitogeni efekat angiotenzina II. Broj leukocita u perifernoj krvi pušača veći je za 20-25%, povišeni su markeri zapaljenja - CRP, IL-6, TNF-α, VCAM-1, ICAM-1 i E-selektin. Monociti pušača imaju povećanu ekspresiju integrina CD11b/CD18 koji povećavaju adheziju monocita i dovode do dvostruko veće migracije monocita kroz endotel. Pušenje dovodi do povećanja aktivacije, agregacije i adhezije trombocita, do promena protrombotičkih (povećanja fibrinogena i tkivnog faktora TF), antitrombotičkih (smanjenja inhibitora puta tkivnog faktora TFPI-1) i fibrinolitičkih faktora (smanjenja tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) i promene odnosa tPA i inhibitora aktivatora plazminogena PAI-1). Pušenje povećava ukupni holesterol, trigliceride, LDL, snižava HDL i ubrzava penetraciju oksidovanog LDL u zid krvnog suda. Za stepen ubrzanog razvoja ateroskleroze kod pušača bitna je i genetska predispozicija. Razumevanje i sagledavanje patofizioloških mehanizama uticaja pušenja na aterosklerozu bitno je radi prepoznavanja pušenja kao važnog faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti i isticanje značaja borbe protiv pušenja na svim nivoima u opštoj i stručnoj populaciji.

Ključne reči pušenje, rana ateroskleroza, kardiovaskularne bolesti, tromboza, faktori rizika

Veliki broj radova razmatra uticaj pušenja na nastanak plućnih bolesti, hronične opstruktivne bolesti pluća, karcinoma pluća i tumora drugih organa. Smatramo da obim problema koji pušenje ima na razvoj procesa ateroskleroze i aterotromboze, kao i posledičnih poremećaja koji ih prate na pojedina i društvo u celini nije dovoljno prepoznat i shvaćen. Aterotromboza predstavlja glavni uzrok mortaliteta i prerane invalidnosti u razvijenim zemljama¹. Ateroskleroza čini osnovu oko 80% kardiovaskularnih oboljenja i ima veliki zdravstveno-socijalni značaj.²

Ateroskleroza kao najčešće oboljenje arterija počinje disfunkcijom endotela, odnosno predstavlja strukturnu promenu koja primarno zahvata intimu arterija, a kasnije dovodi do fokalnog nagomilavanja lipida, kalcijuma, veziva (kolagena, elastina, mukoolisaharida), drugog

detritusa i određenih krvnih ćelija i izmenjenih glatkih mišićnih ćelija, promena u drugim delovima arterija, mediji i adventiciji, remodelovanja arterije, atrofije medije iza aterosklerotične ploče, suženja i tromboze lumena, periadventicijalnih infiltrata sastavljenih od limfocita i plazmocita. Aterosklerotični plak u većem delu života može ostati asimptomatski, ali je sklon pucanju, izlivanju lipidnog sadržaja u lumen krvnog suda, posle čega dolazi do lokalne aktivacije i agregacije trombocita i stvaranja tromba, odnosno aterotromboze sa stenozom, lokalnom okluzijom ili distalnom embolizacijom. Pored najpoznatijih kliničkih manifestacija aterotromboze kao što su koronarna bolest (angina pectoris, infarkt miokarda, aritmije), cerebralna ishemija (reverzibilni ishemijski atak i cerebrovaskularni insult), periferna arterijska bolest sa posledičnim gangrenama ekstremiteta, atero-

Tabela 1. Najznačajniji sastojci duvanskog dima u gasnoj kapljičnoj fazi⁵

Faze	Sastojci
Gasna	Gasovi (NH ₃ , CO, CO ₂ , HCN), etanol, formaldehid, akrolein, krotonaldehid, benzenska para, aceton, vinilhlorid, nezasićeni ugljovodonici (butadien, izopren), slobodni radikali (NO, NO ₂ , NO ₃ ; nitrozo karbonradikali)
Kapljična	Nikotin, metali (Cd, Ni, Pb, Fe, Cr, As, Be, Ra-222, Po-210), fenoli, aromatični ugljovodonici (benzpiren, benzantracen), 4-amino-bifenil, stabilniji slobodni radikali (hinon/hidrohinon kompleks – Q/QH2)

tromboza kao završni stadijum ateroskleroze dovodi do mezenterijalne i drugih visceralnih ishemija, seksualne disfunkcije, formiranja aneurizmi aorte i drugih arterija.³ Za razumevanje ovakvog efekta pušenja, najpre se mora razumeti sastav cigareta i procesa njihovog sagorevanja. Cigareta se sastoji od osušenih listova duvana, cigaret papira, raznih aditiva i drugih organskih jedinjenja. Prilikom pušenja, dolazi do njihove pirolize i nastanka duvanskog dima koji predstavlja aerosol i sačinjen je iz kapljične faze ili katrana i gasne faze. Kapljična faza je dispergovana u gasnoj fazi. Kapljičnu fazu čine supstance koje imaju veći promer od 0,1µm i 99,9% ovih supstanci se zadržava u Kembridžovom filteru od staklenih vlakana (*eng. Cambridge glass-fiber filter*) čineći totalni aerosolni ostatak (*eng. tar – total aerosol residue*). Gasnu fazu čine supstance koje su manje od 0,1µm⁴. Najznačajniji sastojci gasne i kapljične faze duvanskog dima mogu se videti u Tabeli 1.

U zavisnosti od temperature sagorevanja razlikuje se još i primarni i sekundarni duvanski dim. Primarni nastaje na višoj temperaturi sagorevanja (oko 900°C) i to je dim koji prolazi kroz cigaretu i koji pušači direktno uvlače u usta. Sekundarni duvanski dim nastaje na nižoj temperaturi sagorevanja (oko 500-600°C) i to je dim koji nastaje prilikom spontanog sagorevanja cigarete. Sekundarni duvanski dim ima više štetnih materija koje nastaju nepotpunom oksidacijom organskih jedinjenja iz cigareta na nižim temperaturama sagorevanja⁵. Duvanski dim u prostorijama čini oko 85% sekundarnog i oko 15% primarnog dima kog pušači izdahnu i ovaj dim udišu pasivni pušači.⁶

U duvanskom dimu je izolovano preko 5000 hemijskih jedinjenja [7]. Po biološkom dejstvu ova jedinjenja mogu biti iritansi, inhibitori enzima, neurotoksični agensi, farmakološki aktivne supstance, mutageni i kancerogeni⁵. Više stotina jedinjenja je dokazano toksično, a preko 70 kancerogeno.

I pored činjenice da obrazlažemo problem dejstva pušenja na aterotrombozu smatramo da je celishodno spomenuti brojne materije iz duvanskog dima kao što su formaldehid, benzen, 4-aminobifenil, arsen, radioaktivni radon 222 i njegov raspadni produkt radioaktivni polonijum 210, vinil hlorid, etilen oksid, nitrozoamini, slobodni radikali itd. Ove materije dovode do direktnog oštećenja DNK favorizujući kancerogenezu.

Neke materije kao npr. nikotin nisu direktno kancerogene, ali pospešuju rast tumora stimulišući angiogenezu⁵. Pušenje se dovodi u vezu sa najmanje 14 različitih vrsta malignih tumora: usta, nosa, ždrela, dušnika, ezofagusa, pluća, jetre, pankreasa, želudca, bubrega, debelog creva, jajnika, mokraćne bešike, cerviksa i leukemije, od kojih su maligni tumori pluća na prvom mestu. [8,9]

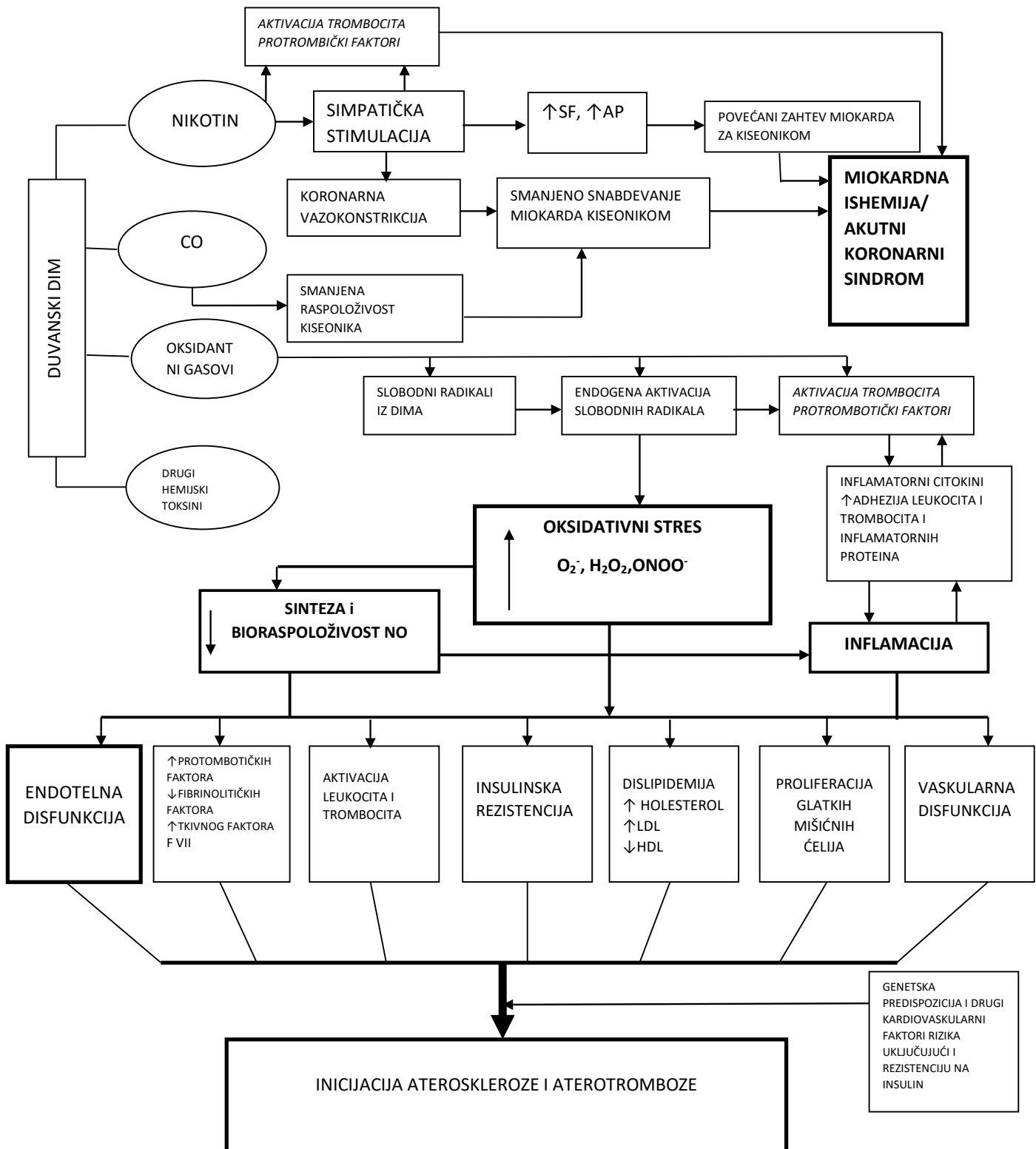
Sastojci duvanskog dima dospevaju u organizam i cirku-

laciju najviše preko respiratornog sistema. Manji deo se resorbuje preko bukalne sluzokože, rastvara se u pljuvački i guta, a deo (naročito kapljična faza) se rastvara i depone u tečnosti koja oblaže mukozu respiratornog trakta.⁵ Sastojci duvanskog dima od najvećeg značaja za nastanak i razvoj ateroskleroze su slobodni radikali, aromatična jedinjenja, gasovi ugljen monoksid (CO) i cijanovodonik (HCN) kao i nikotin u nešto manjoj meri.¹¹⁻¹⁵

Slobodni radikali. U kapljičnoj fazi se nalaze stabilniji slobodni radikali sa poluživotom od nekoliko sati do nekoliko meseci. Ima ih preko 10¹⁷ u gramu i najznačajniji su kompleksi hinon-semihinon-hidrohinon (QH/QH[•]/QH2). Oni u toku celog svog života proizvode superoksida. U gasnoj fazi se nalaze azotni i kiseonični slobodni radikali. Oni su reaktivniji, sa poluživotom od nekoliko sekundi, i ima ih preko 10¹⁵ u dahu. Azot monoksid iz duvanskog dima reaguje sa kiseonikom iz vazduha formirajući azot dioksid koji je reaktivniji i stupa u reakciju sa izoprenom i butadienom iz duvanskog dima formirajući toksične nitrozokarbon radikale. Azot monoksid reaguje i sa superoksidima formirajući toksične peroksinitrite. Peroksinitriti i nitrozokarbon radikali imaju najveći oksidacioni potencijal. Slobodni radikali iz duvanskog dima su najodgovorniji za oksidativni stres.¹⁶⁻¹⁸

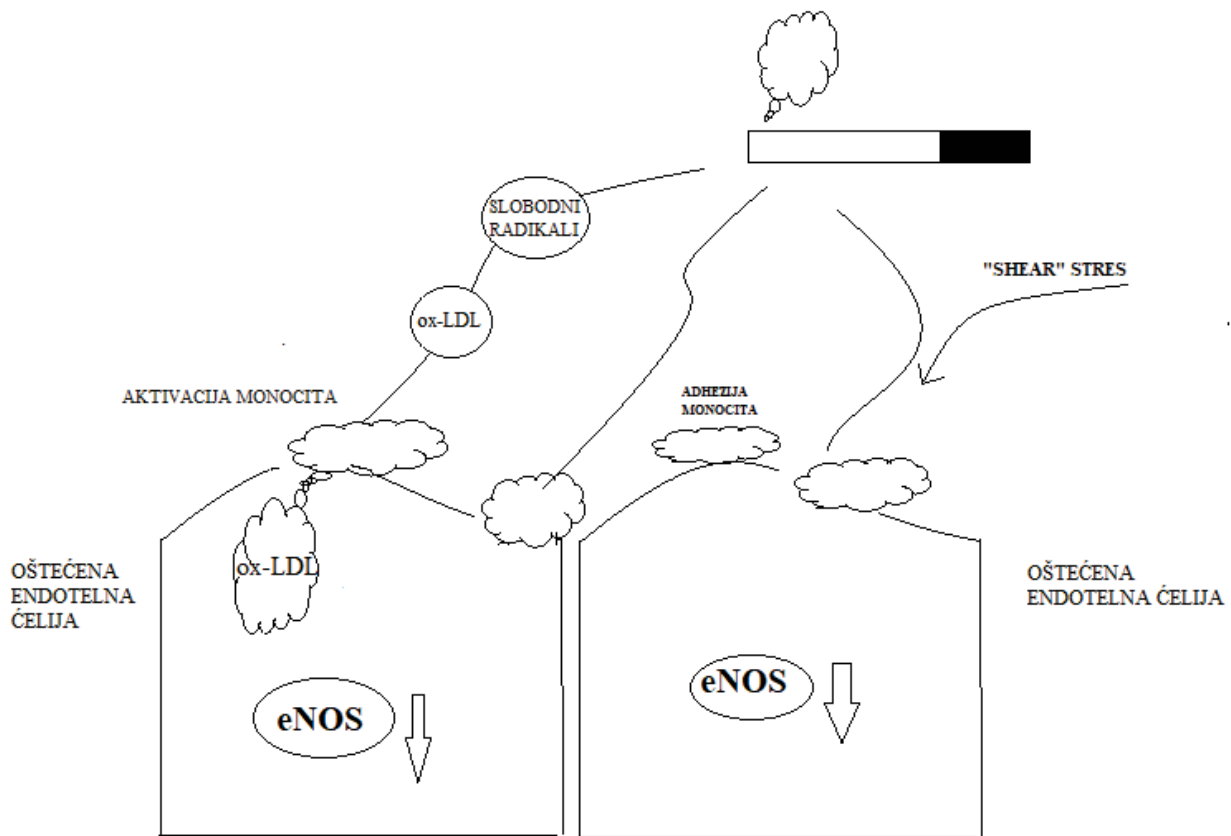
Aromatična jedinjenja. Od aromatičnih jedinjenja najveći značaj za patogenezu ateroskleroze imaju policiklični aromatični ugljovodonici i aromatični amini. Policiklični aromatični ugljovodonici ispoljavaju direktno toksično dejstvo na ćelije endotela, izazivaju zapaljenje i ubrzavaju aterosklerozu. Oni takođe smanjuju i broj endotelnih progenitorskih ćelija. Iako se poznaje mehanizam njihove kancerogeneze, tačan mehanizam oštećenja endotelne ćelije se još uvek ne zna, ali se pretpostavlja da oni učestvuju direktno, kao i produkti njihovog metabolizma u oštećenju DNK, kao i inaktivaciji ključnih enzima za funkcionisanje ćelija. Aromatični amini inhibiraju sintezu tetrahidrobiopterina (THB) i prostaciklina PGI₂. Tetrahidrobiopterin je glavni kofaktor endotelne NO sintetaze (eNOS) i neophodan je za normalnu produkciju azot monoksida. U odsustvu ovog kofaktora, endotelne NO sintetaze, se ne sintetiše azot monoksid, već sintetiše superoksida i peroksida. Inhibicija sinteze prostaciklina PGI₂ (aromatični 2-naftilamin) dovodi do povećane sinteze tromboksana A₂ u metabolizmu arahidonske kiseline što ima protrombogeni efekat.¹⁹⁻²³

Gasovi ugljen monoksid i cijanovodonik ne deluju direktno na aterosklerozu, već indirektno. Ugljen monoksid (CO) može ispoljiti svoje potencijalno štetno dejstvo na srce i krvne sudove na dva načina, bilo izazivanjem akutnih kratkotrajnih efekata, preko formiranja karboksihemoglobina, kompeticijom vezivanja kiseonika za hemoglobin i blokiranjem transporta kiseonika do perifernih tkiva ili doprinoseći razvoju kardiovaskularnih



Shema 1. Shematski prikaz patogeneze ateroskleroze i aterotromboze pušača. Preuzeto i modifikovano od: Ambrose and Barua, 2004 i Salahuddin, 2012¹⁰

Centralno mesto zauzima oksidativni stres, zatim inflamacija i smanjenje sinteze i bioraspoloživosti azot monoksida NO. Nastaje vazomotorna disfunkcija, povećana trombogenost, modifikacija lipidnog profila, oksidacija LDL molekula, širenje i održavanje zapaljenja što dovodi do inicijacije i progresije ateroskleroze i aterotromboze. Skraćenice: SF – srčana frekvencija, AP – arterijski pritisak, NO – azot monoksid, CO – ugljen monoksid, O₂⁻, H₂O₂, ONOO⁻ - kiseonički radikali kao produkti oksidativnog stresa.



Slika 1. Shematski prikaz zapaljenja uzrokovanog puše njem i razvoja ateroskleroze

Modifikovano prema: Powell JT. *Vasc Med.* 1998;3(1):21-8. Review.²⁶
 oxLDL – oksidirani lipoproteini male gustine, eNOS – endogeni azot monoksid

bolesti kao što je ateroskleroza i aterotromboza. Kod pušača od 2 - 10% hemoglobina može biti zamenjeno karboksihemoglobinom. In vitro studije su pokazale da je nakon kratkotrajnog izlaganja ugljen monoksidu (meren šesnaest sati nakon izlaganja) dokazan aterogeni uticaj na makrofage, stvaranjem arterijske makrofagne ćelijske formacije, penaste ćelije, kao znaka rane ateroskleroze.²⁴

Cijanovodonik (HCN) se vezuje za gvožđe citohrom oksidazu blokirajući ćelijsku respiraciju na nivou mitohondrija. Nastaje hipoksija koja favorizuje stvaranje endogenih slobodnih radikala koji učestvuju u oksidativnom stresu. Hipoksija kod pušača dovodi i do reaktivne eritrocitoze koja povećava viskoznost krvi što deluje protrombogeno, mada viskoznost krvi ima veći značaj u patogenezi tromboze dubokih vena.^{13,23,22}

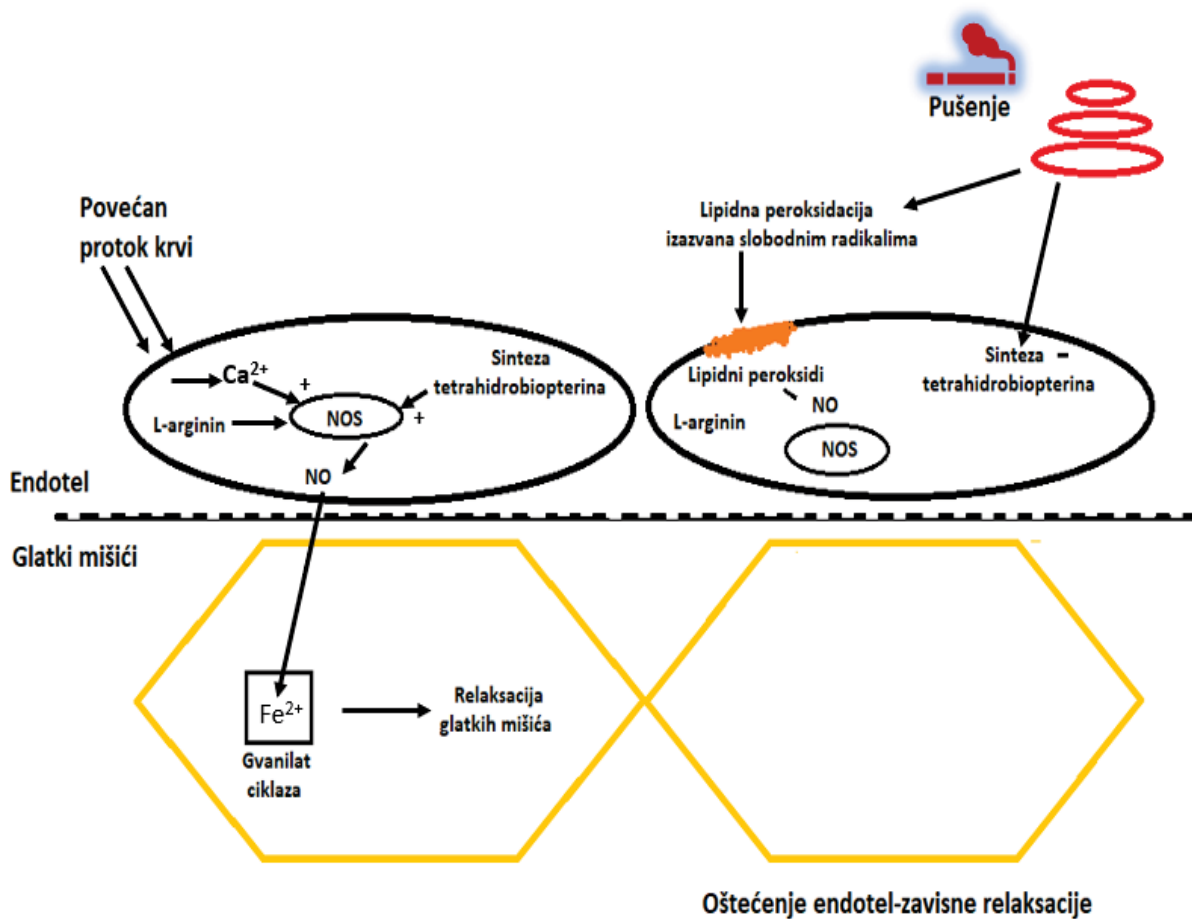
Nikotin ne utiče direktno na inicijaciju ateroskleroze, ali utiče na rast aterosklerotskog plaka stimulišući proliferaciju vaskularnih mišićnih ćelija i fibroblasta. Nikotin povećava mitogeni efekat angiotenzina II i povećava ekspresiju gena koji kodiraju proteine odgovorne za angiogenezu čime takođe utiče na rast aterosklerotskog plaka. Ispitivanja na endotelnim ćelijama humanih koronarnih arterija su pokazala da nikotin povećava transkripciju gena koji kodiraju proteine odgovorne za vaskularni tonus i trombogenost (e-NOS, ACE, tPA, PAI-1, vWF i VCAM-1), ali se još uvek ne zna koliki značaj ovaj mehanizam ima u patogenezi ateroskleroze. Nikotin preko svojih perifernih receptora u autonomnim ganglijama i srži nadbubrega povećava tonus simpatikusa i

povećava nivo cirkulišućih kateholamina, čime deluje indirektno na ateroskleroze, jer kateholamini povećavaju lipolizu i dovode do modifikacije lipidnog profila. Nikotin preko svojih centralnih receptora u mezolimbikom dopaminergičkom sistemu i nukleusu akumbensu utiče na lučenje dopamina i endorfina što je osnov za stvaranje zavisnosti^{14,15}.

U oksidativnom stresu učestvuju i endogeni slobodni radikali koji nastaju zbog hipoksije i zapaljenja. To su visoko reaktivni kiseonični slobodni radikali – superoksidi, vodonik peroksid i hidroksilni radikali. Hipoksija tkiva zbog smanjenog dopremanja kiseonika i inhibicije ćelijske respiracije dovodi do nepotpune redukcije kiseonika u elektronskom transportnom lancu mitohondrija. Aktiviraju se i Ca^{2+} -zavisne oksidaze (ksantin oksidaza i NADPH oksidaza), a zapaljenje koje nastaje kao reakcija na oštećenja izazvana slobodnim radikalima iz duvanskog dima i aromatičnim jedinjenjima dovodi do aktivacije mijeloperoksidaze u leukocitima. Takođe, usled smanjenja sinteze THB (tetrahidrobinola), ne proizvodi azot monoksid, već superoksidi i peroksidi. Sve ovo dovodi do povećanog stvaranja slobodnih radikala. Kod pušača je smanjena aktivnost superoksid dizmutaze i katalaze, dok je aktivnost glutation peroksidaze pojačana.

Oksidativni stres

U oksidativnom stresu učestvuju slobodni radikali iz duvanskog dima, kao i endogeni slobodni radikali. Slobodni radikali su visoko reaktivni molekuli koji sadrže jedan nes-



Slika 2. Shematski prikaz vazomotorne disfunkcije i izostanka endotel-zavisne relaksacije na povećan protok krvi kod oštećenog endotela (desno) i normalne reakcije endotela na povećan protok krvi (levo)

Modifikovano prema: Powell JT. *Vasc Med.* 1998;3(1):21-8. Review²⁶, NO – azot monoksid; NOS – azot monoksid sintetaza

paren elektron. Kada dođu u kontakt sa drugim molekulima, preuzimaju elektron od njih, čime pretvaraju molekule u nove slobodne radikale, tako da nastaje lančana reakcija. Najznačajnija lančana reakcija je lipidna peroksidacija koja oštećuje ćelijsku membranu ćelija. Slobodni radikali dovode i do oksidacije lipoproteina male gustine (LDL) stvarajući oksidovani LDL (ox-LDL). Oni smanjuju i aktivnost paraoksonaze 1 lipoproteina velike gustine (HDL) – glavnog enzima koji razlaže hidroperokside lipida LDL i štiti LDL od oksidacije. Slobodni radikali kao i ox-LDL povećavaju aktivnost NF- κ B, koji dovodi do povećane transkripcije gena proinflamatornih citokina (IL-6, TNF- α), dovodeći do zapaljenja. Slobodni radikali utiču i na smanjenje endogenog azot monoksida.²⁵

Inflamacija

Proinflamatorni citokini dovode do povećane ekspresije ćelijskih adhezionih molekula (VCAM-1, ICAM-1, E-selektin) na površini endotela. Aktiviraju i monocite te dolazi do povećane ekspresije integrina CD11b/CD18 na površini monocita. Povećana ekspresija ćelijskih adhezionih molekula i integrina dovode do adhezije monocita za endotelne ćelije. Monociti migriraju unutar zida krvnog suda, transformišu se u makrofage, fagocituju ox-LDL i pretvaraju se u penaste ćelije. ox-LDL značajno povećava ekspresiju tzv. *scavenger* receptora na površini makrofa-

ga. Pušači imaju značajno povišene vrednosti C-reaktivnog proteina (CRP), broj leukocita u perifernoj krvi pušača je veći za 20-25% u odnosu na nepušače i kod pušača je povećana transendotelna migracija monocita.¹¹

Smanjenje bioraspoloživosti i produkcije NO

Endogeni azot monoksid reaguje sa superoksidima formirajući peroksinitrite i reaguje sa lipidnim peroksidima pokušavajući da zaustavi lančanu reakciju lipidne peroksidacije. Ove reakcije dovode do smanjivanja koncentracije raspoloživog azot monoksida. Zbog nedostatka THB, eNOS ne proizvodi azot monoksid čime se dodatno smanjuje njegova raspoloživost. NO ima značajnu ulogu u izazivanju relaksacije endotela krvnog suda, tako što difunduje unutar glatkih mišićnih ćelija, vezuje se za gvožđe gvanilat ciklazu, aktivira je i povećava stvaranje cikličnog guanozin monofosfata cGMP, što dovodi do relaksacije glatkih mišićnih ćelija. Sličnim mehanizmom NO sprečava aktivaciju trombocita. Kao rezultat manjka NO nastaje vazomotorna disfunkcija, prvi znak oštećenja endotela koji se može detektovati, i ima protrombogeni i proinflamatorni efekat. Postoje studije koje pokazuju da manjak NO dovodi do hiperinsulinemije i povećane rezistencije na insulin, što takođe ima značaja u patogenezi ateroskleroze.²³ Azot monoksid iz duvanskog dima reaguje sa nikotinom formirajući nitrozononikotin, sa superoksidima formira

peroksinitrite i sa drugim jedinjenjima duvanskog dima formira potencijalno kancerogene materije. Deo koji dospe u cirkulaciju vezuje se za hemoglobin i druge proteine plazme. Nitrozoalbumini koji nastaju na ovaj način bi mogli poslužiti kao NO donori, međutim njihova koncentracija u krvi pušača je previše niska da bi imali bilo kakav koristan efekat.²³

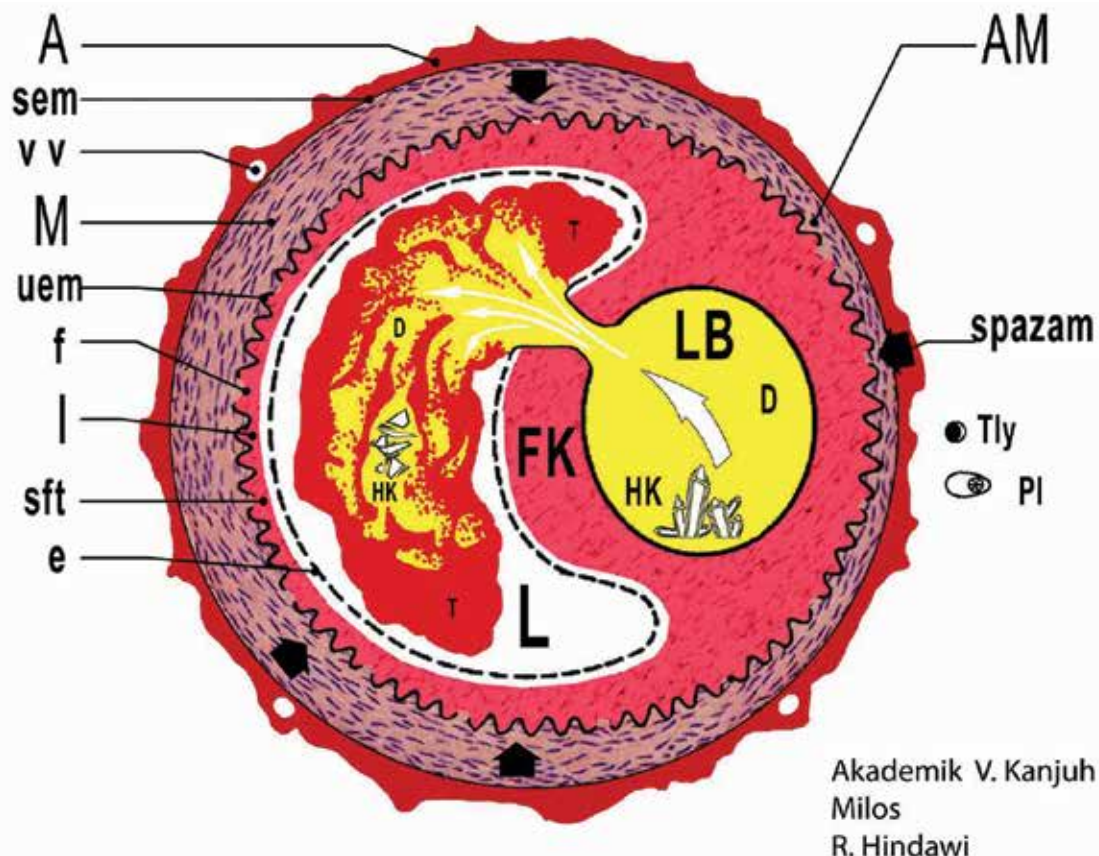
Trombogeneza

Smanjenje raspoloživog azot monoksida, smanjenje sinteze prostaciklina PGI₂ i povećana sinteza tromboksana A₂ dovodi do aktivacije trombocita i njihove pojačane agregacije i adhezije. Oštećenje endotelnih ćelija (deskvamacija, erozija, fisura) dovodi do denudacije endotela i otkrivanja subendotelnog matriksa, naročito kolagena i tkivnog faktora koji deluju protrombogeno. Kod pušača je povišen nivo fibrinogena, faktora VII i cirkulišućeg tkivnog faktora, dok su antitrombotički faktori sniženi (inhibitor puta tkivnog faktora – TFPI–1), kao i fibrinolitički faktori (smanjenje tkivnog aktivatora plazminogena i promena odnosa između tkivnog plazminogen aktivatora tPA i plazminogen aktivator inhibitora 1 PAI–1)^{13,27}. Ruptura aterosklerotskog plaka može nastati usled skoka pritiska zbog pojačane aktivnosti simpatiku-

sa ili zbog povećane viskoznosti krvi, čime lipidni bazen koji je jako trombogen dolazi u kontakt sa cirkulišućom krvi, zbog čega može nastati akutni koronarni događaj. Povećana viskoznost krvi usled reaktivne eritrocitoze zbog hronične hipoksije pušača pogoduje nastanku tromba, ali kao što je napomenuto, veći značaj ima za patogenezu tromboze dubokih vena.²⁷

Modifikacija lipidnog profila

Pušenje utiče na nastanak proaterogenog lipidnog profila. Kod pušača su u odnosu na nepušače povišeni nivoi ukupnog holesterola, LDL i trigliceridi, dok su vrednosti HDL-a snižene. Tačni mehanizmi kojim pušenje dovodi do promena u lipidnom profilu nisu u potpunosti rasvetljeni. Kod pušača je pojačana lipoliza zbog povećane koncentracije cirkulišućih kateholamina, pušači imaju hiperinsulinemiju i povećanu rezistenciju na insulin usled smanjivanja koncentracije azot monoksida i imaju smanjen nivo estrogena, naročito žene, zbog povećane hidroksilacije i inaktivacije estradiola, zbog povećanog cirkulišućeg SHBG (*sex hormone binding globulina*), koji vezuje cirkulišuću estradiol kao i zbog direktnog toksičnog efekta na folikule. Na modifikaciju lipidnog profila pušača može uticati i ishrana. Studije su pokazale da



Slika 3. Kanjuh V. et al. Posledipl. udžb. Kardiologija. 2011; str.293, Bgd. [29]

Ruptura fibrozne kape, tj. neointime (FK) aterosklerotične ploče sa sledujućom sekundarnom opstruktivnom trombozom (T), koja dovodi do akutnog infarkta miokarda ili iznenadne ishemijske srčane smrti. Spazam (crne strelice) koronarne arterije (čest kod pušača!) komprimuje lipidni bazen (LB), koji sadrži više ateromatoznog kašastog detritusa (D) nego holesterolskih kristala (HK) i zbog toga je stišljiviji. Dolazi do "vulkanske erupcije" LB kroz rupturu FK i veoma trombogeni sadržaj se izručuje u lumen (L) arterije, tj. u cirkulišuću krv. Odmah nastaje opstruktivna tromboza (u stvorenom trombu vide se izbačeni HK i D, koji eventualno embolizuju distalni deo koronarne arterije. A - adventicija sa vasa vasorum (v v). sem i uem - spoljašnja i unutrašnja elastična membrana. M - mišićna medija, koja je atrofična iza aterosklerotične ploče. f - fenestra (prozor) na uem. I – intima sa subendotelnim fibrozim tkivom (sft) i endotelom (e). Periadventicijalno, uz aterosklerotičnu ploču, zapaljenski infiltrati od imunih ćelija: T-lymfocita (Tly) i plazmocita (PI).

pušači jedu ređe, da unose više šećera i životinjskih masti, kao i da unose manje polinezasićenih masti i antioksidanasa u odnosu na nepušače. Polimorfizmi gena apolipoproteina i transfer proteina holesterolskih estara mogu uticati na pojavu proaterogenog lipidnog profila kod pušača. Pušači imaju i znatno veće vrednosti homocisteina u odnosu na nepušače.²⁸

Značajan nepovoljni efekat koji pušenje ostvaruje na lipide jeste smanjenje nivoa atero – protektivnog HDL-a. Međutim, pored smanjenja nivoa HDL-a, cigarete deluju i na smanjenje njegove funkcije, čak i bez uticaja na samu koncentraciju. Ovakvi efekti su dokazani u zdravih pušača kod kojih je nakon obustave pušenja uočena poboljšana funkcionalnost HDL-a kroz smanjenje inflamacije kapaciteta fluksa holesterola bez promene koncentracije HDL-a.²⁸

Pušenje i rezistencija na insulin

Pušači u poređenju sa nepušačima imaju veći nivo HbA1C, zahtevaju veće doze insulina i imaju veći rizik za razvoj mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija dijabetesa³⁰. Izloženost eksperimentalnih životinja tercijarnom obliku duvanskog dima, dovelo je do porasta nivoa glukoze u krvi, koja se može klasifikovati kao predijabetes, takav oblik hiperglikemije je bio teže regulisan na primenu insulina u odnosu na kontrolnu grupu^{31,32}. Povišene vrednosti triglicerida, ukupnog holesterola i LDL, smanjene vrednosti HDL i poremećaj u metabolizmu insulina predstavljeni su „metaboličkim sindromom“, stanje koje povećava rizik od nastanka šloga, akutnog koronarnog sindroma i tip 2 dijabetesa^{33,34}. Pojedine studije pokazale su nedostatak insulinskih receptora, fosfoinozimid 3-kinaze i AKT (poznatijeg kao protein kinaza B), kao i svi važni molekuli u insulinskoj signalizaciji koji unose glukozu u ćelije³². Inhibicija ovih signalnih puteva će uzrokovati da GLUT 4 transporter ostane u citosolu ćelije, umesto da bude transportovan na površini membrane i dozvoli ulazak glukoze u ćelije. Ovo će rezultirati povećanjem vrednosti glukoze u krvi (hiperglikemijom). Efekat insulinske rezistencije, uzrokovanog tercijarnim oblikom pušenja, determinisan je oksidativnim stresom, koji prouzrokuje oštećenja na proteinima, lipidima i molekulu DNK.³⁵

Akutna i hronična dejstva nikotina i intoksikacija nikotinom

Nikotin kao najpoznatiji sastojak duvana je alkaloid, koji se nalazi u listovima biljke i u prirodi služi kao njena odbrana od insekata, pa se ranije često koristio kao insekticid. Nikotin pored brojnih efekata na centralni nervni sistem (osećaj relaksacije, ugodnosti, povećanje pažnje, budnosti, koncentracije, smanjenje apetita, ubrzanje metabolizma, povećanje libida, smanjenje osećaja straha, povećanje osetljivosti u moždanom centru za nagrađivanje), dovodi do povećanog lučenja adrenalina (epinefrina) i drugih kateholamina i aktivacije simpatičkog nervnog sistema. Nikotin uzrokuje akutne i hronične efekte. Akutni efekti unosa nikotina u manjim dozama su posledica njegovog simpatomimetičkog dejstva, po-

većane srčane frekvence, vazokonstrikcije, povećanja arterijskog pritiska i kontraktilnosti srca.

Trovanje nikotinom se može javiti posle prve cigarete, prekomernog pušenja, ili posle accidentalnog unošenja nikotina primenjenog zadesno kod dece u vidu žvakaćih guma ili transdermalnih flastera i kod odraslih kada se dođe u kontakt sa nikotinom bogatim insekticidom uz napomenu da se preko kože i mukoze odlično resorbuje. Nikotin u prvoj fazi deluje na ganglijske nervne ćelije depolarizacijom i stimulacijom neurona, a u drugoj fazi deluje depresivno i na kraju uzrokuje blok ganglija. Zbog stimulacije parasimpatičkih ganglija i nikotinskih receptora na neuromišićnoj spojnici može doći do bradikardije, mučnine, povraćanja, povećanog lučenja pljuvačke, pojačanja peristaltike, učestalih stolica, dijareja, nesvestice, kao i fascikulacije skeletnih mišića. Intoksikacija nikotinom najčešće izaziva vrtoglavicu, bledilo, obilno znojenje odnosno dijforezu, nekada nastaju bol u trbuhu praćen prolivom, pojačano lučenje pljuvačke i suza. Kod teških trovanja nikotinom javljaju se zbunjenost, agitacija, letargija i konvulzije, a umesto početne tahikardije i hipertenzije može nastati bradikardija i hipotenzija, dok na kraju dolazi do paralize skeletnih mišića, slabosti respiratorne muskulature, depresije disanja, respiratorne insuficijencije i kome.³⁶

Dugotrajni efekti nikotina su takođe posredovani vazokonstrikcijom malih krvnih sudova (hladne ruke i noge, dok na velikim krvnim sudovima dolazi do propadanja vasa vasorum koji ishranjuju velike krvne sudove) i ubrzanja ateroskleroze. Od značaja je i indirektni uticaj nikotina na poremećaj metabolizma glukoze, nastanak hiperglikemije i indukcije aterotromboze preko tog poznatog mehanizma. Nakon dugotrajnog korišćenja nikotina, dolazi do strukturnih i funkcionalnih promena vaskularnih glatkih mišića i endotelnih ćelija koje kao krajnji efekat imaju endotelnu proliferaciju i progresiju aterosklerotskog plaka. Posledično, nastaju miointimalna zadebljanja, aterogene i ishemične promene.^{36,37}

Hipersekrecija hlorovodonične kiseline uzrokovana pušenjem je samo jedan od mehanizama kojim pušenje toksično deluje na gastroduodenalnu mukozu, i na taj način doprinosi pojačanom toksičnom dejstvu acetilsalicilne kiseline, drugih antitrombotskih agenasa i nesteroidnih antiinflamatornih lekova na mukozu gornjeg gastrointestinalnog trakta, naročito kod onih sa peptičkim ulkusom u anamnezi. Mnogobrojne epidemiološke studije su utvrdile vezu između pušenja i pojave gastritisa odnosno ulkusne bolesti želuca (takozvane ulkusne gastrogeneze). Mehanizmi nikotinom uzrokovanih ulkusa su različiti i obuhvataju povećanu produkciju leukotrijena (histaminoliberacija), migraciju neutrofila u želudačnu mukozu, poremećaj ravnoteže prostaglandina, disproliferaciju epitela želudačne sluznice kao i pojavu neovaskularizacije. Svi nabrojani fenomeni su uključeni u proces zapaljenja, pa sveobuhvatno gledano, pušenje i indukcija zapaljenja utiču na sistemske i lokalne efekte, koji su značajni faktori nastanka ulkusne gastrogeneze i na taj način agraviraju nastanak neželjenih dejstava antitrombotskih lekova, koji imaju važnu ulogu u lečenju bolesti indukovanih aterotrombozom.³⁸⁻⁴⁰

Epidemiološki podaci

Epidemiološke studije konstantno ukazuju na štetnost pušenja i povećan rizik od ateroskleroze i drugih kardiovaskularnih bolesti. Procenjuje se da pušači u odnosu na nepušače žive kraće za oko jednu deceniju. Pušenje povećava rizik od koronarne bolesti i šloga za 2 do 4 puta, dok prestanak pušenja smanjuje rizik od koronarne bolesti za 1/3, smanjuje rizik od kardiovaskularnog mortaliteta za 36% i ukupnog mortaliteta za 46%. Pušači koji su preživeli akutni infarkt miokarda, ako prestanu da puše, smanjuju rizik od ponovnog infarkta i smrtnog ishoda u narednih 2-10 godina za 50%. Ono što još više zabrinjava je da pasivni pušači u okruženju aktivnih pušača imaju povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti za 25-30%. Pušenje u prisustvu nepušača je jedan vid nasilja. Prospektivna studija u Danskoj je pokazala da smanjenje pušenja neznatno smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti, dok najveći uticaj na smanjenje rizika ima potpuni prestanak pušenja.⁴¹ Ako se pušenje prekine pre 40. godine života, rizik se redukuje za oko 90%.⁴²

Nastavak pušenja u bolesnika kojima je rađena operacija koronarno-arterijskog premoščavanja (CABG) kompletno poništava korist od prethodno urađene operacije, povećava broj ishemijskih napada na perfuzionoj scintigrafiji i utiče na porast mortaliteta.⁴³

Pušenje cigareta povećava rizik od moždanog udara za dva do tri puta. Najjača povezanost između pušenja i moždanog udara je uočena kod pušača ženskog pola koje uzimaju oralne kontraceptive. Šta više, rizik od moždanog udara raste sa porastom broja popušanih cigareta (*odds ratio* – OR se povećava sa 2,2 u pušača koji konzumiraju 1-10 cigareta na dan na 2,5; u pušača koji konzumiraju 11-20 cigareta na dan; dok se OR sa 4,3 u pušača koji konzumiraju 21-39 cigareta na dan povećava na 9.1 u pušača koji konzumiraju ≥ 40 cigareta na dan). Rizik se može smanjiti sa prestankom pušenja, uz napomenu da najveću korist od prestanka pušenja imaju oni koji pušenje ostave pre tridesete godine života, jer tada mogu potencijalno očekivati da će im životni vek biti sličan nepušačima. Istraživanja su pokazala da sekundarno (pasivno) pušenje povećava rizik od moždanog udara za 25-52% zavisno od stepena izloženosti.⁴⁴

Pušenje je najvažniji pojedinačni faktor rizika za nastanak periferne arterijske bolesti.⁴⁵ Nastavljanje pušenja kod bolesnika sa perifernom arterijskom bolesti dovodi do progresije bolesti, tri puta češće okluzije femoralno-arterijskih graftova, restenoze posle endovaskularnih revaskularizacija, većeg morbiditeta od infarkta miokarda i ukupnog mortaliteta.⁴⁶

I pored činjenice da aterotromboza ne zahvata vene (izuzetak je venski graft vene safene u aortokoronarnoj hirurgiji), treba naglasiti da je pušenje faktor koji doprinosi nastanku venskog tromboembolizma (VTE), uz napomenu da je kod pušača u odnosu na nepušače viši rizik nastanka provociranog VTE (*hazard ratio* 1,75; 95% CI 1,14-2,69) i totalnog VTE (*hazard ratio* 1,46, CI 1,04-2,05).⁴⁷

Pušački paradoks

Neke studije reperfuzije (GUSTO-I studija) su pokazale da su pušači koji su preživeli infarkt miokarda imali bolje kratkoročno preživljavanje u odnosu na nepušače. Detaljnija analiza ovih podataka je pokazala da su pušači u proseku 11 godina ranije dobijali infarkt u odnosu na nepušače. Razlika u godinama bi mogla da utiče na bolje preživljavanje pušača. Neke studije koje su pokazale pušački paradoks, nisu mogle da ga objasne razlikom u godinama, tako da je moguće da pušači imaju bolje razvijene kolaterale u miokardu u odnosu na nepušače. U svakom slučaju termin je najbolje ne pominjati i ne objašnjavati pred pacijentima, jer deluje zbunjujuće i može ih demotivisati da prestanu sa pušenjem. Čak i da se dokaže da pušenje ima nekakav koristan efekat, broj štetnih efekata bi i dalje daleko nadmašio potencijalni broj korisnih efekata da bi postojalo bilo kakvo medicinsko opravdanje za nastavak sa pušenjem.⁴⁸

Bezdimni duvan (*smokeless tobacco*):

Duvanski proizvodi bez dima sastoje se od duvana ili duvanske mešavine koja se žvaće ili šmrče (ili sisa)⁴⁹. Duvanski proizvodi bez dima proizvode veću količinu nikotina nego klasični duvan za pušenje⁵⁰. Efekti koji se viđaju kod upotrebe duvanskih proizvoda, slični su onima koje izaziva pušenje cigareta, uključujući koronarnu vazokonstrikciju, povećanje broja otkucaja i *cardiac output*⁵¹. Postoje kontraverzni dokazi iz više studija (*INTERHEART* studija) koji ukazuju na povećanu kardiovaskularnu smrtnost ili učestaliju frekvenciju infarkta miokarda, veći rizik od nefatalnog infarkta miokarda među žvakačima duvana, odnosno duvanskim proizvodima bez dima.⁵²

Sekundarni dim (duvanski dim iz okoline, pasivno pušenje) može biti definisan kao dim koji nastaje izgaranjem duvanskog proizvoda, koji udišu nepušači i pušači.⁵³ Udisanje sekundarnog dima naziva se nevoljnim ili pasivnim pušenjem. Smatra se da prouzrokuje sličan rizik po zdravlje isto kao i direktno pušenje. Smatra se da se u Sjedinjenim Američkim Državama registruje približno 40 000 smrtnih slučajeva godišnje koji nastaju zbog bolesti srca koje su indukovane sekundarnim duvanskim dimom.⁵⁴ Ekspozicija sekundarnom duvanskom dimu, kao i direktno pušenje, pored spomentnih kardiovaskularnih komplikacija, akutnih koronarnih događaja, šloga, nagle srčane smrti utiče i na kancerogenezu.^{54,55} Pored toga sekundarni duvanski dim povećava rizik od iznenadne smrti odojčeta, akutne respiratorne infekcije, dovodi do problema sa ušima i nastanka težih oblika opstruktivne bolesti pluća.⁵⁶

Tercijarni duvanski dim je nevidljiva duvanska „prašina“ (ili hemikalije), koja se taloži u okruženju i ostaje tamo i nakon gašenja cigarete. Znamo da su deca u većem riziku izloženija tercijarnom dimu, jer im je izmeren viši nivo kotinina (nusproizvoda nikotina) u mokraći i krvi. Tercijarni dim sadrži više od 250 hemikalija među kojima su cijanovodonik, butan, toluen, arsen, olovo, ugljen-monoksid i polonijum 210 koji ima najveći kancerogeni potencijal.⁵⁷ Ove štetne hemikalije se mogu naći u kosi, na odeći, pro-

stirkima, zavesama, igračkama, kaputu, svakoj površini u domu ili automobilu. Kućni ljubimci su takođe u opasnosti jer toksini ostaju na krznu ili repu. Duvanska kućna prašina sadrži značajno veći nivo toksičnih materija uključujući, nikotin, PAHs i TSNAs. U kući pušača izmerene su veće koncentracije nikotina po gramu prašine.^{58,59} Uzorak vazduha u kazinu koji je testiran nakon zabrane pušenja, pokazao je da je koncentracija nikotina mesecima nakon prestanka pušenja još uvek merljiva, demonstrirajući nam pri tome značaj tercijarnog pušenja.⁶⁰ Analiza prašine u automobilima u kojima se pušilo pokazuje visok nivo kontaminacije sa nikotinom i prisustvo drugih toksičnih produkata tercijarnog pušenja. Mat i saradnici su pokazali da nepušači koji žive u kućama u kojima su prethodno živeli pušači, imaju viši nivo nikotina, otkrivenog na njihovim prstima i viši nivo kotinina (metabolit nikotina) otkrivenog u urinu, u odnosu na nepušače koji su živeli u kućama u kojima su prethodno živeli nepušači. Ovaj fenomen je zapažen čak pored činjenice da su kuće pušača bile očišćene pre analize, i registovan je i do 2 meseca od kako su se pušači odselili.⁵⁹

Vulnerabilne populacije

Deca, posebno odojčad i mala deca, su posebno vulnerabilna populacija stanovništva najosetljivija na tercijarni vid pušenja,^{58,60-67} jer su izložena produktima tercijarnog pušenja u kućnoj prašini i različitim površinama na više načina: oralno, preko disanja, kao i transdermalno čak i preko odeće i kože roditelja.⁶⁸ Deca udišu više vazduha, nego odrasli, u odnosu na procenat njihove mase. Deca, takođe, imaju veći odnos površine tela i mase, nego odrasli.

Drugu, posebno na toksične efekte primarnog, sekundarnog i tercijarnog pušenja, vulnerabilnu populaciju, predstavljaju trudnice, posebno u smislu nastanka ishemije i infarkta placente (Asmussen (1977;1978). Elektronsko ispitivanje mikroskopom placente žena porođenih u periodu termina ukazalo je na niz histopatoloških promena: proširenu bazalnu membranu placentarnih resica, povećanje kolagena, promene u intimi kapilara i arteriola placentarnih resica sa jako izraženim edemom endotela, vazokonstrikciju, redukciju prokrvljenosti.⁶⁹ Produkti tercijarnog pušenja inhibiraju mehanizme regeneracije i reparacije ćelija i prouzrokuju oštećenje DNK i mitohondrija. Toksikološke studije na eksperimentalnim životinjama pokazale su brojne štetne efekte tercijarnog pušenja na organe i ćelije, uključujući slabije zarastanje rana, oštećenje pluća i jetre, metaboličke efekte, kao što su povećanje nivoa triglicerida, ukupnog holesterola, LDL, smanjivanje nivoa HDL, poremećaj metabolizma insulina, trajnu promenu u sastavu imunog odgovora periferne krvi. Životinje izložene tercijarnom pušenju pokazale su poremećaje ponašanja, po tipu hiperaktivnosti.⁶⁹

Genetski faktori i pušenje

Pojedine studije pokazale su da geni utiču na metabolizam nikotina i specifičnih hemijskih supstanci proizvedenih tokom sagorevanja, i mogu pojačati (ili smanjiti) pa-

tofiziološke mehanizme povezane sa aterogenim efektom pušenja, uključujući oksidativni stres, inflamatorni proces i prokoagulantni potencijal.⁷⁰ Kod teških pušača pokazana je interakcija između duvanskog dima i glutation-S-transferaze teta (GSTT-1), koja dovodi do prekliničke ateroskleroze povezane sa povećanjem debljine intime i medije.⁷¹ Pokazano je da polimorfizam A640G U CYBA genu može uticati na individualnu predispoziciju za kardiovaskularne bolesti kroz interakcije sa pušenjem i hiperholesterolemijom.^{72,73} Takođe, pokazano je da polimorfizmi u genima za eNOS i citihrom P450 (CYP1A1), utiču na pojavu ateroskleroze kod pušača.^{74,75}

Kod pušača sa značajnim stenozama većeg stepena povećana je učestalost homozigotnih nosilaca za 4a alel (eNOS4a/4a), u poređenju sa ispitanicima onim sa manjim stenozama ili bez njih.⁷⁶

Zaključak

Mehanizmi kojim pušenje i komponente duvanskog dima dovode do inicijacije i progresije ateroskleroze su brojni. Pušenje indukuje disfunkciju endotela ometajući biosintezu NO, smanjuje sintezu zaštitnog prostaglandina PGI₂ (prostaciklina) u endotelu, povećava dejstvo štetnog tromboksana A₂, povećava oksidaciju štetnog LDL holesterola i njegovo prodiranje u zid krvnog suda, smanjuje nivo i funkciju korisnog HDL holesterola, povećava nivo fibrinogena, CRP, ICAM-1 (*intracellular adhesion molecule-1*), i homocisteina, povećava adheziju monocita za endotel, povećava agregabilnost trombocita, čineći trombocite pušača osetljivijim na agregacijske stimulanse, stimuliše simpatičko adrenergički sistem, inhibira proces fibrinolize, kao i uticaj antitrombotičkih faktora, može doprineti nastanku spazma koronarnih krvnih sudova.^{77,78} Pored vazomotorne disfunkcije, inflamacije, povećanja trombogenosti, smanjenja bioraspoloživosti NO, modifikacije lipidnog profila, oksidativni stres ima jednu od najvažnijih uloga u akceleraciji aterotromboznih procesa. Ne postoji linearno dozna zavisnost između broja popušanih cigareta i štetnih efekata na kardiovaskularni sistem, što implicuje da se zaštitni mehanizmi brzo zasite. Treba istaći da smanjenje pušenja neznatno smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti, dok potpuni prestanak pušenja značajno smanjuje rizik. S obzirom na činjenicu da jedno od centralnih mesta u patogenezi ateroskleroze pušača pripada oksidativnom stresu i ulozi slobodnih radikala, treba istaći da nema ubedljivih dokaza da upotreba antioksidanasa (vitamin C, vitamin E, β karoten, koenzim Q10) može da smanji štetni efekat ne samo slobodnih radikala, već i drugih multiplih mehanizama toksičnog dejstva duvanskih produkata. Pušenje i komponente duvanskog dima na globalnom nivou, predstavljaju jedan od glavnih faktora koji dovodi do indukcije aterotromboze i kardiovaskularnih komplikacija kao što su infarkt miokarda i naprasna srčana smrt, ali i do ostalih potencijalno fatalnih posledica u prvom redu cerebrovaskularnih i oboljenja perifernih krvnih sudova.

Opšta i profesionalna javnost nije u punoj meri upoznata sa svim mehanizmima kojima pušenje dovodi do početka i razvoja aterotromboze. Treba naglasiti da je ne-

ophodna sveobuhvatna kampanja protiv pušenja, orijentisana ka navikama pojedinaca, poštovanju određениh socijalnih obaveza, brizi i za tuđe živote imajući u vidu opasnost od sekundarnog i tercijarnog pušenja, uz uključivanje farmakoloških mera u borbi protiv nikotinske zavisnosti, odnosno zavisnosti od pušenja, uz opsežne mere svih službi koje se bave javnim zdravljem na svest celokupne društvene zajednice. Veoma je važno istaći značaj borbe protiv pušenja na svim nivoima zdravstvene zaštite radi sprečavanja najtežih aterosklerotičkih komplikacija.

Literatura

- Libby P, et al. The vascular biology of atherosclerosis, Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 11th Edition, Elsevier, 2018:44:859-75.
- Kanjuh V, Ostojić M, Bojić M, et al. Ateroskleroza na pragu III milenijuma (Morfološko-klinička korelacija aterosklerotičnih lezija i relevantnih kliničkih sindroma) U: Nedeljković SI, Kanjuh VI, Vukotić MR, Kardiologija, Izdavač „Beograd“, 2000, 2(18.38): 2393-423.
- Kanjuh V, Tatić V, Rafajlovski S, et al. Degenerativno-zapaljenska oboljenja arterija i arteriola-aterioskleroza i arterioloskleroza. U: Ostojić M, Kanjuh V, Beleslin B, Kardiologija, Zavod za udžbenike „Beograd“, 2011:274-83.
- Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke radicals, hydrogen peroxide, peroxyhydrate, and peroxyhydrate. Ann New York Acad Sci 686.1 (1993):12-27.
- Jokanovic M. Otrovi. U: Jokanovic M, Toksikologija, Elit-Medica, 2010: 298-323.
- Taylor AE, Johnson DC, Kazemi H. nvironmental tobacco smoke and cardiovascular disease. A position paper from the Council on Cardiopulmonary and Critical Care, American Heart Association. Circulation 1992; 86):699-702.
- Reinskje T, et al. Hazardous compounds in tobacco smoke. Int J Environment Res Publ Health 2011;8(2): 613-28.
- Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2004: 83:1-1438.
- Samet JM. Tobacco smoking: the leading cause of preventable disease worldwide. Thor Surg Clin 2013;23 (2):103-12.
- Salahuddin K, et al. Tobacco and CVD. Global Heart 2012;7 (2).
- Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. J Am Coll Cardiol 2004; 43 (10):1731-7.
- Curfs A, Daniëlle MJ, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons induce an inflammatory atherosclerotic plaque phenotype irrespective of their DNA binding properties. FASEB Journal 2005; 19(10):1290-2.
- Cooper CE, Brown GC. The inhibition of mitochondrial cytochrome oxidase by the gases carbon monoxide, nitric oxide, hydrogen cyanide and hydrogen sulfide: chemical mechanism and physiological significance. J Bioenerg Biomembran 2008;40(5): 533-9.
- Zhang S, Day I, Ye S. Nicotine induced changes in gene expression by human coronary artery endothelial cells. Atherosclerosis 2001;154 (2):277-83.
- Li JM, et al. Nicotine enhances angiotensin II-induced mitogenic response in vascular smooth muscle cells and fibroblasts. Arterioscl Thromb Vasc Biol 2004;24 (1):80-4.
- Pryor W., et al. The radicals in cigarette tar: their nature and suggested physiological implications. Science 1983; 220(4595): 425-7.
- Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K. Tobacco smoke: Involvement of reactive oxygen species and stable free radicals in mechanisms of oxidative damage, carcinogenesis and synergistic effects with other respirable particles. Int J Environment Res Publ Health 2009;6(2):445-62.
- Church DF, Pryor WA. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. Environment Health Perspectives 1985;64:111.
- Penn A, Snyder C. Arteriosclerotic plaque development is 'promoted' by polynuclear aromatic hydrocarbons. Carcinogenesis 1988; 9(12):2185-9.
- Van Grevenynghe J, et al. Human endothelial progenitors constitute targets for environmental atherogenic polycyclic aromatic hydrocarbons. Biochem Biophys Res Comm 2006;341(3): 763-9.
- Higman DJ, et al. Smoking impairs the activity of endothelial nitric oxide synthase in saphenous vein. Arterioscl Thromb Vasc Biol 1996;16(4):546-52.
- Jeremy JY, Mikhailidis DP, Dandona P. Cigarette smoke extracts inhibit prostacyclin synthesis by the rat urinary bladder. Brit J Cancer 1985;51(6):837.
- Powell JT. Vascular damage from smoking: disease mechanisms at the arterial wall. Vasc Med 1998;3(1):21-8.
- Petrick, L, Rosenblat M, Aviram M. In vitro effects of exogenous carbon monoxide on oxidative stress and lipid metabolism in macrophages. Toxicol Industrial Health 2004;32(7):1318-23.
- Doll R, et al. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. Brit J Cancer 2005;92(3):426-9.
- Powell JT. Review.Vasc Med 1998;3(1):21-8.
- Al Qahtany FS, Algahtani FH, Alshebl MM, et al. Association between cigarette & shisha smoking and the severity of polycythemia: A cross sectional study. Saudi J Biol Sci 2020;27(1):460-4.
- Chen HY, Li SC, Chen LF, Wang W, et al. The effects of cigarette smoking and smoking cessation on high-density lipoprotein functions: implications for coronary artery disease. Ann Clin Biochem 2019 01;56(1):100-11.
- Kanjuh V, Lastić Maletić S, Gojković Bukarica Lj, et al. Korelacija koronarnih histopatoloških aterosklerotičnih lezija sa kliničkim sindromima koronarne bolesti. U: Ostojić M, Kanjuh V, Beleslin B, Kardiologija, Zavod za udžbenike „Beograd“, 2011: 293.
- Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppe-Sen J, et al. Insulin resistance and cigarette smoking. Lancet 1992; 339:1128-30.
- Martins-Green M, Adhami N, Frankos M, et al. Cigarette smoke toxins deposited on surfaces: implications for human health. PLoS One. 2014;9:e86391.
- Adhami N, Starck SR, Flores C, Martins Green M. A health threat to bystanders living in the homes of smokers: how smoke toxins deposited on surfaces can cause insulin resistance. PLoS One. 2016;11:e0149510.
- Venn A, Britton J. Exposure to secondhand smoke and biomarkers of cardiovascular disease risk in never-smoking adults. Circulation 2007;115:990-5.
- Zhang YJ, Iqbal J, van Klaveren D, et al. Smoking is associated with adverse clinical outcomes in patients undergoing revascularization with PCI or CABG: the SYNTAX trial at 5-year follow-up. J Am Coll Cardiol 2015;65(11):1107-15.
- Adhami N, Starck SR, Flores C, et al. A health threat to bystanders living in the homes of smokers: how smoke toxins deposited on surfaces can cause insulin resistance. PLoS One. 2016;11:e0149510
- Kent RO, Ilene BA, et al. Nicotine, poesining & drug overdose, McGraw-Hill Education, 2018:277-279.
- Mishra A, et al. Harmful effects of nicotine. Indian journal of medical and paediatric oncology J Indian Soc Med & Paediatric Oncology 2015;36.1:24.
- Sipponen P, Maarooos HI. Chronic gastritis. Scand J Gastroenterol 2015;50(6):657-67.
- Genta RM, Lash RH. Editorial: No bugs bugging you? Emerging insights into Helicobacter-negative gastritis. Am J Gastroenterol 2013;108(1):72-74.
- Maguilnik I, Neumann WL, Sonnenberg A et al. Reactive gastropathy is associated with inflammatory conditions throughout the gastrointestinal tract. Aliment Pharmacol Ther 2012;36:736-43.
- Zhang YJ, Iqbal J, van Klaveren D, et al. Smoking is associated with adverse clinical outcomes in patients undergoing revascularization with PCI or CABG: the SYNTAX trial at 5-year follow-up. J Am Coll Cardiol. 2015;65(11):1107-15.
- Kulik A, Ruel M, Jneid, H, et al; on behalf of the American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery. A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2015;131:927-64.

43. Lindsay GM, Tolmie EP, Martin WM, et al. Smoking after coronary artery bypass: high three-year mortality. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009;57(3):135-40.
44. Kuklina EV, et al. Epidemiology and prevention of stroke: a worldwide perspective. *Expert Rev Neurother* 2012;12(2):199-208.
45. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery*. 2004 Dec 1;40(6):1158-65.
46. Willigendael EM, Teijink JAW, Bartelink ML, et al. Smoking and the patency of lower extremity bypass grafts: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2005;42:67-74
47. Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, et al. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *J Thromb Haemost*. 2012
48. Zubairi Y, Hafidz I, Ahmad WA, et al. The bizarre phenomenon of smokers' paradox in the immediate outcome post acute myocardial infarction: an insight into the Malaysian National Cardiovascular Database-Acute Coronary Syndrome (NCVD-ACS) registry year 2006-2013. *Springerplus* 2016;5:534.
49. National Cancer Institute. Smokeless tobacco or health: an international perspective. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1992.
50. Gupta R, Gurm H, Bartholomew JR. Smokeless tobacco and cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 2004;164:1845-9.
51. Ramakrishnan S, Thangjam R, Roy A, et al. Acute effects of tobacco chewing on the systemic, pulmonary and coronary circulation. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:109-14.
52. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006;368:647-58.
53. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control (CDC). The Health Consequences of Involuntary Smoking: A Report of the Surgeon General. Washington DC: Government Printing Office (GPO): 1986
54. Steenland K, Thun M, Lally C, Heath Jr C. Environmental tobacco smoke and coronary heart disease in the American Cancer Society CPS-II cohort. *Circulation* 1996;94:622.
55. National Cancer Institute (NCI). Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke: The Report of the California Environmental Protection Agency. Smoking and Tobacco Control Monograph 10. Bethesda, MD: NCI. 1999
56. Neuberger, Manfred. Effects of involuntary smoking and vaping on the cardiovascular system. 2019.
57. S. Department of Health and Human Services (HHS). The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health: 2006
58. Winickoff JP et al. Beliefs about the health effects of „thirdhand“ smoke and home smoking bans. *Pediatrics* 2009;123(1):e74-e79.
59. Matt GE, Quintana PJ, Zakarian JM, et al. When smokers move out and non-smokers move in: residential thirdhand smoke pollution and exposure. *Tob Control* 2011;20:e1.
60. Matt GE, et al. When smokers quit: exposure to nicotine and carcinogens persists from thirdhand smoke pollution. *Tobacco control* 2017;26(5):548-56.
61. Quintana PJE, Matt GE, Hoh E, et al. Thirdhand tobacco smoke pollutants in a casino measured before and after smoke-free status. International Society of Exposure Science (ISES) Conference; Henderson, NV. October, 2015; Herndon, VA, USA: International Society of Exposure Science ISES Secretariat; 2015.
62. Matt GE, Quintana PJ, Destailhats H, et al. Thirdhand tobacco smoke: emerging evidence and arguments for a multidisciplinary research agenda. *Environ Health Perspect* 2011;119:1218-26.
63. Sleiman M, Gundel LA, Pankow JF, et al. Formation of carcinogens indoors by surface-mediated reactions of nicotine with nitrous acid, leading to potential thirdhand smoke hazards. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:6576-81.
64. Matt GE, Quintana PJE, Hovell MF, et al. Households contaminated by environmental tobacco smoke: sources of infant exposures. *Tobacco Control* 2004;13:29-37.
65. Matt GE, Quintana PJ, Hovell MF, et al. Residual tobacco smoke pollution in used cars for sale: air, dust, and surfaces. *Nicotine Tob Res* 2008;10:1467-75.
66. Sleiman M, Destailhats H, Smith JD, et al. Secondary organic aerosol formation from ozone-initiated reactions with nicotine and secondhand tobacco smoke. *Atmos Environ* 2010;44:4191-8.
67. Drehmer JE, Ossip DJ, Rigotti NA, et al. Pediatrician interventions and thirdhand smoke beliefs of parents. *Am J Prev Med* 2012;43:533-6.
68. WHO Children's Health and the Environment. available at http://www.who.int/ceh/capacity/Children_are_not_little_adults.pdf (July 2008).
69. Jacob III P, et al. Thirdhand smoke: new evidence, challenges, and future directions. *Chem Res Toxicol* 2017;30(1):270-94.
70. Winkelmann BR, von Holt K, Unverdorben M. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease: part IV: genetic markers associated with smoking. *Biomark Med* 2010;4:321-33.
71. Olshan AF, Li R, Pankow JS, et al. Risk of atherosclerosis: interaction of smoking and glutathione S-transferase genes. *Epidemiology* 2003;14:321-7.
72. Niemiec P, Nowak T, Balcerzyk A, et al. The CYBA gene A640G polymorphism influences pre-dispositions to coronary artery disease through interactions with cigarette smoking and hypercholesterolemia. *Biomarkers* 2011;16:405-12.
73. Macias-Reyes A, et al. Insight into the role of CYBA A640G and C242T gene variants and coronary heart disease risk. A case-control study." *Free radical Res* 2008;42(1): 82-92.
74. Wang XL, et al. Effect of CYP1A1 MspI polymorphism on cigarette smoking related coronary artery disease and diabetes. *Atherosclerosis* 2002;162(2):391-7.
75. Wang XL, et al. Genotype dependent and cigarette specific effects on endothelial nitric oxide synthase gene expression and enzyme activity. *FEBS letters* 2000;471(1):45-50.
76. Wang XL, et al. Genetic contribution of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels. *Arterioscl Tromb Vasc Biol* 1997;17(11):3147-53.
77. Antonijević N, Kanjuh V. Ateroskleroza i tromboza. U: Ostojić M, Kanjuh V, Beleslin B, Kardiologija, Zavod za udžbenike „Beograd“, 2011: 300-331.
78. Mongirdiene A, Viezheliene D, Kurshvetene L. Effect of nicotine and tar present in cigarette smoke on the process of atherogenesis. *Kardiologija*, 2012;52(9):87-93.