수영운동과 대두유 투여가 흰쥐의 혈중지질성분 및 혈관내피병변에 미치는 영향

이호성

단국대학교 일반대학원 운동의과학과

Effects of Swimming Exercise and Soybean Oil Administration on Blood Lipid and Endothelial Lesion in Rat

Ho-Seong Lee

Department of Kinesiology Medical Science, Graduate, Dankook University, Cheonan, Korea

PURPOSE: The purpose of this study was to investigate effects of swimming exercise and soybean oil administration on blood lipid and endothelial lesion in rat.

METHODS: Wistar rats (n=24, 180-220 g) were enrolled and allocated either to swimming exercise group (EXG, n=12) or control group (CON, n=12). Swimming exercise was performed for 60 minutes a day and 5 days a week over, 20 weeks. After swimming exercise, soybean oil was administrated through a tail vein with 1 mL per 100 mg/weight for 2 times/days with 12 hours intervals, for 8 days. Body mass, heart rate (HR), blood pressure (BP), total cholesterol (TC), and triglyceride (TG) were measured before exercise, after 20-week exercise and after 8-day soybean oil administration, and endothelial lesion based on the area was measured after 8 days soybean oil administration.

RESULTS: Body mass and HR were significantly lower in EXG compared to those of CON after 20-week exercise ($p < .05$, respectively). However, there were no significant changes in HR and BP after 8-week soybean oil administration. After 20-week exercise, TC was significantly lower in EXG compared to that of CON ($p < .05$), but TC was significantly higher in both groups after 8-day soybean oil administration compared to at after 20 weeks exercise ($p < .05$). After 8 days soybean oil administration, TG was significantly lower in EXG compared to that of CON ($p < .05$). Endothelial lesion was observed in CON after 8-day soybean oil administration. Endothelial lesion based on the area was significantly lower at B and C of EXG compared to at CON after 8 days soybean oil administration ($p < .05$), and statistically significant difference in endothelial lesion according to the area was observed between C and D in CON ($p < .05$).

CONCLUSIONS: These results suggest that positively effect on artery wall, and swimming exercise may inhibit arteriosclerosis.

Key words: Swimming exercise, Soybean, Blood lipid, Endothelial lesion

서론

허혈성 심질환(isochemic heart disease) 및 뇌경색(brain infarct) 등의 동맥경화증을 기반으로 한 질환이 성인병 중에서도 높은 위치를 차지

하고 있으며, 그에 따른 관심이 높아지고 있다[1].

동맥경화증은 내막(inner membrane)의 지질 침착을 주 병변으로 하는 죽상경화증, 세동맥 혈관벽의 비후(thickening) 및 내강(lumen)의 협착을 초래하는 세동맥 경화증, 그리고 중막(middle coat)을 주 병변

Corresponding author: Ho-Seong Lee Tel +82-41-550-3838 Fax +82-41-559-7915 E-mail hoseh28@dankook.ac.kr

Keywords 수영운동, 대두유, 지질성분, 내피병변

Received 28 Nov 2015 Revised 29 Dec 2015 Accepted 8 Jan 2016

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

으로 하는 중막경화증으로 분류할 수 있으며, 중막경화증 중에서도 동맥 중막 원형의 석회 침착을 동반하는 중피층 석회화경화증[몬케베르그(monckeberg) 동맥경화증] 및 노화를 동반한 대동맥 등의 중막에 있어서 탄성섬유의 변질(denaturation)과 석회 침착을 주 병변으로 하는 동맥중막경화증이 있다고 알려져 있다[1]. 이 중에서도 특히, 죽상경화증은 협심증(angina pectoris)과 심근경색증(myocardial infarction)의 책임 병변으로서 내피 상치에 의해 혈소판의 접착과 응집, 지질의 투과 및 평활근의 증식이 초기 병변의 진행과정으로 오래전부터 주목을 받아왔다[2]. 또한 동맥벽의 내면을 덮고 있는 내피세포(endothelial cell)는 항혈전기능을 가지고 있으며, 반투막(semipermeable membrane)으로서 혈액 중의 성분을 필요한 만큼 투과하고, 불필요한 많은 양이 동맥벽에 침입하는 것을 방지하고 있다[3].

통상, 죽상경화증의 진행과정은 내피에 상치가 발생하면 투과성(permeability)이 증가하여 지질 등이 다량으로 벽에 침입하게 되고, 벽에서 대사 가능한 양을 초과하면 침착하여 단구 및 T세포의 유주인자(migrating factors)가 발생하게 되어 혈액 중에서 진입한 단구유래 대식세포(monocyte-derived macrophage) 및 중막에서 유주한 평활근세포에 의해 저밀도 지질 단백질(low density lipoprotein, LDL) 등의 지질성분이 포함된 거품세포(foam cell)가 발생하게 되며, 또한 유주한 평활근세포에 의해 내막의 세포증식과 섬유성분의 합성은 세포섬유성비대증(nest)을 형성하여 지방 반점으로 변화한다고 설명하고 있다[4,5].

한편, 죽상경화증을 촉진하는 위험인자로서 고지혈증(hyperlipidemia)이 중요하며[6], 또한 일상생활에서 신체활동의 감소도 위험인자의 하나라고 알려져 있다[7]. 최근 신체활동과 관련한 선행연구에 의하면, 죽상경화증은 신체활동량의 증가에 의해 감소되거나 예방된다고 보고하였다[8,9]. 하지만 지속적인 운동이 죽상경화증에 미치는 영향에 관한 상세한 기전에 대해서는 명확히 밝혀져 있지 않다. Matsuda et al. [10]은 지속적인 운동이 동맥 중막의 섬유상 단백질(fibrous protein)을 증가시키고, 그 변질과 석회 침착을 억제하는 효과가 있다고 보고하였다. 이와 같은 결과는 운동이 동맥중화경화증을 예방하거나 감소하는 효과가 있다고 할 수 있지만, 아울러 운동이 중막의 섬유상 단백질에 미치는 효과를 통해 죽상경화증의 진행에 긍정적인 영향을 미칠 가능성도 있다는 것을 시사하고 있다.

전술한 바와 같이, 죽상경화증의 진행에는 내막에서의 평활근세포의 증식이 중요한 역할을 한다고 알려져 있다[4,5]. 즉 내막 내의 평활근세포는 중막에서 유주한다고 하지만, 내막과 중막의 경계에 있는 내탄성막(internal elastic membrane)이 이동을 억제하는 장벽(barrier)으로서 기능을 가지고, 내막 비대를 초래하는 평활근세포의 유주와 증식에는 내탄성막의 결손이나 손상이 밀접한 관련성이 있을 가능성이 있다고 추측하였다[11]. 또한 유주한 평활근세포에는 수축형(선조가 풍부하여 수축 기능을 가지고 있음)에서 합성형(선조가 적고 미토콘드

리아와 조면소포체가 풍부)으로의 표현형의 변환이 발생하지만, 이 표현형 변환의 제어에도 엘라스틴(elastin)을 포함하여 세포외 기질(extracellular matrix)이 밀접한 관련성이 있다고 알려져 있다[12]. 따라서 섬유상 단백질, 특히 탄성섬유의 구성 단백질인 엘라스틴의 변질이 작으면, 평활근세포의 유주억제기능 및 표현형 변환 제어기능이 정상으로 유지되어 죽상경화증의 진행에 예방적으로 작용할 가능성이 있다고 생각된다.

선행연구에 의하면, 흰쥐를 대상으로 고콜레스테롤 식이를 섭취하여도 죽종(atheroma) 변질이 발병하지 않지만[13], 대두유 제재를 흰쥐의 정맥 내에 8일간 투여함으로써 죽상경화증의 초기병변과 같은 내막의 섬유성 비후가 유발한다고 보고하였다[14,15]. 따라서 이 연구에서는 먼저 흰쥐를 대상으로 동맥벽 섬유상 단백질에 충분한 운동의 효과를 얻을 수 있는 기간 동안에 수영운동을 계속적으로 실시한 후에 혈중지질성분의 변화를 검토하였다. 또한 수영운동을 중지한 후에 대두유 제재를 투여하여 혈관내피병변에 미치는 영향을 검토하는데 그 목적이 있다.

연구 방법

1. 실험 동물

실험동물은 체중 180-220 g (8주령)의 건강한 Wistar계 수컷 흰쥐 총 24마리를 1주간의 예비 사육 후에 운동군(exercise group, EXG, n=12)과 대조군(control group, CON, n=12)으로 분류하였다. 사육장 온도는 $22.0 \pm 2.0^{\circ}\text{C}$, 습도는 $60.0 \pm 5.0\%$, 광주기 및 암주기는 12시간, 그리고 항온항습이 유지되는 실험실 환경에서 동일한 고형사료와 물을 충분히 공급하면서 사육하였다.

2. 연구 설계

먼저 흰쥐의 수영운동 전(pre)에 체중, 심박수, 혈압 및 혈중지질성분을 측정하였고, 20주간의 수영운동 후(post)에 재차 체중, 심박수, 혈압 및 혈중지질성분을 측정하였다. 또한 20주간의 수영운동을 실시한 후에 죽상경화증 모델을 제작하기 위하여 1주간의 사육기간을 두고 안정을 취하였다. 그리고 나서 대두유 제재를 체중 100 mg당 1 mL의 비율로 흰쥐 꼬리 정맥에 1일 12시간 간격으로 2회씩, 8일간에 걸쳐서 투여[14,15]한 후(post 1)에 체중, 심박수, 혈압 및 혈중지질성분, 그리고 혈관내피병변 및 분기부의 구역별 혈관내피병변을 관찰하였다.

3. 수영운동

수영운동은 가로 63 cm, 세로 75 cm의 욕조 안에서 수심 68 cm, 수온 $34.0 \pm 1.5^{\circ}\text{C}$ 로 조절하여 1회 60분간, 주 5회 20주간에 걸쳐서 실시하였다.

4. 죽상경화증 모델 제작

대두유 제제는 정제 대두유 200 g, 정제 노른자위 레시틴(lecitin) 12 g 및 글리세린(glycerine) 22.5 g/1,000 mL이며, 대두유 제제를 꼬리 정맥에 투여하는 기간 중에 흰쥐는 고콜레스테롤(콜레스테롤 2%, 담즙산 0.5%, 돼지기름 10%, 디에틸stil베스테롤 0.2%, 사료 82.3%) 식이 (Oriental 효모 공업주식회사, Japan)를 섭취하도록 하였다.

5. 조직 표본 제작

연구에 사용되는 모든 흰쥐는 복강 내 마취(pentobarbital sodium 7 $\times$ 12 mg/100 g)를 시킨 후에 개복하여 먼저 혈청 총 콜레스테롤(serum total cholesterol, TC) 및 중성지방(triglyceride, TG)을 측정하기 위하여 하행대동맥(aorta descendens)에서 채혈을 실시하였다. 채혈 후에 생리식염수를 혈관에 관류시켜서 혈관 내 혈액을 씻어 낸 후에 4%의 para-formaldehyde와 4%의 sucrose액을 이용하여 관류 고정하였다. 생리식염수 및 고정액은 점적(drip infusion)방식으로 좌심실 선단(apical)을 통해 주입하였으며, 오른 심방귀(right auricle)를 절개하여 관류액이 유출되도록 하였다. 1마리당 500 mL의 고정액을 약 40분간 관류한 후에 배대동맥(abdominal aorta)을 제거하였고, 동일한 고정액을 10시간 침수 고정하였다. 고정 후에 7.5%의 sucrose를 포함한 0.1 M cacodylate 완충액으로 15분간 3회를 반복하여 씻어낸 다음에 15시간을 담가두었다. 이 후에 15% 및 30%의 sucrose를 각각 동일한 순서에 의해 담가두었고, 동결절편을 위하여 OCT compound에 포장하여 -80°C에 보관하였다. 혈관벽의 병변 부위를 정량적으로 비교하기 위하여 배대동맥의 아래창자간막동맥(inferior mesenteric artery) 분기부에 관심 영역을 설정하고, 대동맥 반지(cricoid)의 연속 절편을 제작하였다. 염색 처리는 -20°C에 냉각된 냉동미세 절단기(cryostat)를 이용하여 배대동맥의 아래창자동맥 분기부에서 아래 방향으로 두께 7 μ m 반지의 절편을 제작하여 헤마톡실린-에오신(hematoxylin-eosin) 염색 조직 표본을 사용하여 광학 현미경 배율 100배에서 관찰하였으며, 가장 선명하게 관찰되는 범위에서 혈관내피병변 및 분기부의 구역별 혈관내피병변(A: 0 $\sim$ 49 μ , B: 50 $\sim$ 98 μ , C: 99 $\sim$ 147, D: 148 $\sim$ 196 μ , E: 197 $\sim$ 245 μ)를 측정하였다.

6. 자료처리 방법

이 연구에서 수집된 모든 자료는 SPSS-WIN Ver 20.0을 이용하여 평균과 표준편차를 산출하였으며, 체중, 심박수 및 혈압은 집단 간의 유의한 차이를 검정하기 위하여 Unpaired t-test를 이용하여 비교하였으며, 혈중지질성분 및 구역별 혈관내피병변은 시기 및 집단 간의 유의한 차이를 검정하기 위하여 이원반복 분산분석(two-way repeated ANOVA)을 이용하여 비교하였다. 또한 집단 및 시기 간에 유의한 차이가 있을 경우 사후검정(Turkey HSD)에 따른 다중비교를 실시하였다. 통계적 유의수준은 $\alpha = .05$ 로 설정하였다.

연구 결과

1. 체중

체중의 변화는 Table 1에 제시하였다. 운동 후의 체중은 CON과 비교해서 EXG에서 유의하게 낮게 나타났다($p < .05$).

2. 심박수 및 혈압

심박수 및 혈압의 변화는 Table 2에 제시하였다. 운동 후의 심박수는 CON과 비교해서 EXG에서 유의하게 낮게 나타났다($p < .05$). 하지만 대두유 투여 후의 심박수 및 혈압은 집단 간에 유의한 차이는 나타나지 않았다.

3. 혈중지질성분

혈중지질성분의 변화는 Table 3에 제시하였다. 운동 후의 TC는 CON과 비교해서 EXG에서 유의하게 낮게 나타났다($p < .05$). 또한 TC는 운동 후와 비교해서 대두유 투여 후에 두 집단 모두에서 유의하게 높게 나타났다($p < .05$). 대두유 투여 후의 TG는 CON과 비교해서 EXG에서 유의하게 낮게 나타났다($p < .05$).

Table 1. Changes in body mass before and after each period

Group	Pre (g)	Post (g)	Post 1 (g)
CON	245.6 $\pm$ 3.5	428.4 $\pm$ 8.2	416.7 $\pm$ 9.4
EXG	246.1 $\pm$ 3.8	396.4 $\pm$ 6.2*	413.8 $\pm$ 19.2

Pre; before exercise; post, after exercise; post 1, after administration.
 $p < .05$; *: vs. CON.

Table 2. Changes in heart rate and blood pressure before and after each period

	Group	Pre	Post	Post 1
HR (mmHg)	CON	158.2 $\pm$ 11.9	156.6 $\pm$ 7.5	155.2 $\pm$ 42.5
	EXG	151.6 $\pm$ 10.2	139.6 $\pm$ 12.7*	158.6 $\pm$ 19.5
BP (bpm)	CON	350.2 $\pm$ 17.5	376.6 $\pm$ 13.5	320.6 $\pm$ 47.5
	EXG	389.8 $\pm$ 22.5	403.2 $\pm$ 17.7	328.1 $\pm$ 67.7

Pre, before exercise; Post, after exercise; Post 1, after administration.
BP, blood pressure; HR, heart rate.
 $p < .05$; *: vs. CON.

Table 3. Changes in blood lipid component before and after each period

	Group	Pre	Post	Post 1
TC (mg/Hg)	CON	112.4 $\pm$ 8.9	103.2 $\pm$ 4.7	184.6 $\pm$ 3.5 [†]
	EXG	108.3 $\pm$ 6.9	83.2 $\pm$ 3.9*	186.2 $\pm$ 15.7 [†]
TG (mg/dL)	CON	37.7 $\pm$ 4.5	35.4 $\pm$ 3.2	58.7 $\pm$ 4.1
	EXG	36.8 $\pm$ 2.5	30.9 $\pm$ 2.7	47.7 $\pm$ 8.6*

Pre, before exercise; Post, after exercise; Post 1, after administration.
TC, total cholesterol; TG: triglyceride.
 $p < .05$; *: vs. CON; [†]: vs. post.

Fig. 1. Fig. 1. The aortic knob lesion after soybean oil administration (H-E stain, $\times 400$). Endothelial lesion are clearly observed (B arrow). (A) Exercise group. (B) Control group. bar=50 μ m.

4. 혈관내피병변

대두유 투여 후에 혈관내피병변은 Fig. 1에 제시하였다. 운동군과 대조군의 혈관내피병변을 관찰한 결과, 대조군에서 혈관내피병변이 관찰되었다.

5. 구역별 혈관내피병변

대두유 투여 후의 구역별 혈관내피병변의 변화는 Fig. 2에 제시하였다. 구역별 혈관내피병변은 CON과 비교해서 B와 C의 EXG에서 유의하게 낮게 나타났으며($p < .05$), 대조군에서 C와 D의 사이에서 통계학적으로 유의한 차이가 나타났다($p < .05$).

논의

이 연구에서 체중 및 심박수는 지속적인 운동에 의해 긍정적인 효과를 보였다. 많은 선행연구에 의하면, 지속적인 운동은 고혈압, 고지혈증 및 저HDL 콜레스테롤의 개선 등 동맥경화증의 위험인자를 감소시키고, 혈액응고-섬유소원용해계(congealing fibrinolysis system)의 효과 등의 기전이 있다고 보고하였다[16,17]. 즉 혈액응고는 출혈을 정지시키기 위해서 생체가 혈액을 응고시키는 일련의 분자작용계이고, 응고된 혈전을 용해해서 분해하는 것이 섬유소원용해계라고 알려져 있으며, 많은 병태생리학에 있어서 혈액응고와 섬유소원용해계는 밀접한 관련성이 있다고 보고하였다[16,17]. 이외에도, 흰쥐를 대상으로 지속적인 운동을 실시한 결과, 혈관벽의 증분탄성계수(incremental tangent modulus)가 감소하고, 혈관의 유연성, 엘라스틴과 콜라겐이 증가하며, 특히 엘라스틴의 칼슘 함유량과 극성 아미노산(polar amino acid)이 현저히 저하한다고 보고하였다[10,18].

서론에서 언급한 것처럼, 죽상경화증의 진행에는 중막 평활근의 내피로의 유주 및 증식이 중요한 역할을 하지만, 이때에는 내탄성막을 시작으로 세포의 기질이 평활근의 유주 및 수축형에서 합성형으로의 표현형 변화를 제어하는 역할을 하고 있다고 알려져 있다[11,12]. 따라서 지속적인 운동에 의해 발생하는 세포와 기질의 변화가 죽상경화증의 진행에 긍정적인 영향을 미칠 가능성이 높다고 생각된다.

Fig. 2. The endothelial lesion according to the area after soybean oil administration. $p < .05$; *: vs. CON; *: vs. between C and D.

이 연구에서는 20주간의 수영운동에 따른 혈관벽의 구성의 변화가 발생하였다고 추측되며, 또한 8일간의 대두유 투여에 따른 조직학적 변화(혈관내피병변)를 검토한 결과, 운동군에 비해 대조군에서 유의하게 높게 나타났다. 즉 대조군에서 대두유 투여 후에 혈관내피병변이 관찰되었다. 해석하면, 동맥벽의 내피세포하에 섬유모양(fibroid)의 성분이 둘러싸여 있는 용기 병변이 관찰되었으며(Fig. 1B arrow), 용기 부분에는 헤마톡실린-에오신(hematoxylin-eosin)으로 염색된 핵(nucleus)과 탄성섬유가 관찰되었다. 하지만 이 세포가 중막에서 유주해서 내막하에서 증식한 평활근세포인가 혹은 혈액 중에서 침입한 단구(대식세포)인가는 이 연구에서 명확하게 밝힐 수 없었다. 향후의 연구 과제라고 생각된다.

한편, 죽상경화증은 동맥 분기부의 혈류가 변화하는 혈관에서 쉽게 발생하며, 병변의 생성에는 혈행역학적(hemodynamic) 인자가 밀접한 관련성이 있다고 보고하였다[19]. 특히 혈관 벽에 작용하는 혈행역학적 인자에는 혈압에 의한 법선응력(normal stress)과 혈류에 의한 전단응력(shear stress)이 있으며, 죽상경화증의 초기 병변 생성에는 주로 전단응력이 관계하고 있다고 알려져 있다[20]. 선행연구에 의하면, 동물실험에서는 혈관 분기부의 전단응력이 높은 부위에 병변이 발생하기 쉽다고 하였지만[21], 반면에 인간을 대상으로 한 실험에서는 혈관내피병변은 전단응력이 비교적 낮은 부위에서 발생한다고 보고하였다[22]. 통상, 혈관 분기부에는 와류(turbulence)에 의해 낮은 전단응력이 발생하지만, 가장 현저한 부위는 분기부의 상류이고, 분기부의 하류에도 약간 발생한다고 보고하였다[23]. 이 연구에서 대두유 투여 후에 분기부의 구역별로 혈관내피병변을 비교한 결과, 운동군에 비해 대조군의 B와 C에서 유의하게 높게 나타났다. 또한 대조군에서 분기부 하류의 근위부 A, B, C의 혈관내피병변 비율이 원위부 D와 E의 혈관내피병변 비율보다 높게 나타나는 경향을 보였으며, 특히 C와 D의 사이에서 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 이러한 결과는 흰쥐 죽상경화증의 병변은 전단응력이 낮은 부위에서 높게 발생할 가능성 있다고 생각된다.

운동 중에 심박수의 증가는 혈류속도를 증가시켜서 혈관 벽의 전단 응력을 높인다고 보고하였다[24]. 또한 혈관 벽의 전단응력이 높으면 혈관 벽의 세포외 기질의 합성이 촉진되어지며[25], 계속적인 운동에 의해 세포외 기질, 특히 엘라스틴의 증가가 발생한다고 보고하였다[26]. 그뿐만 아니라, 엘라스틴의 변질과 석회 침착이 감소된다고 보고하였다[10]. 따라서 이 연구에서 계속적인 운동에 의해 세포외 기질의 변화가 혈관내피병변의 생성을 억제하였을 가능성이 있다고 생각된다.

운동에 의해 죽상경화증의 예방 및 감소 과정에는 지질대사를 비롯한 다수의 인자를 매개한 복잡한 기전이 존재한다고 알려져 있다[6]. 그중에서도 운동이 혈관 중막에 미치는 효과, 즉 운동이 국소적으로 지질대사에 미치는 영향에 대해서도 고려할 필요가 있다고 보고하였다[27]. 이에 이 연구에서는 20주간의 수영운동 및 대두유 투여가 흰쥐의 TC 및 TG에 미치는 영향을 검토한 결과, TC는 수영운동에 의해 감소하였지만, 대두유 투여 후에는 두 집단 간에 차이가 없었다. TG는 수영운동에 의해 감소하는 경향을 보였고, 대두유 투여 후에도 수영운동의 효과를 보였다. 따라서 수영운동이 혈관 벽 평활근의 지질대사에 효과가 있다고 생각된다. 향후에는 세포외 기질이 지질의 투과성 및 평활근의 지질대사에 미치는 영향에 대해서도 검토할 필요가 있다. 또한 운동에 의해 발생하는 세포외 기질이 평활근의 유주 및 표현형으로의 변환에 미치는 효과를 확인하기 위해서는 혈관내피병변에 발생하는 세포의 유래 및 중막 평활근의 미세구조도 검토할 필요가 있다고 생각된다.

결론

이 연구에서는 수영운동과 대두유 투여가 흰쥐의 혈중지질성분 및 혈관내피병변에 미치는 영향에 대해 검토한 결과, 수영운동이 동맥벽에 긍정적인 효과를 초래하여 죽상경화증을 억제할 가능성이 시사되었다.

REFERENCES

- Ogata J, Yamanishi H, Ishibashi-Ueda H. Review: role of cerebral vessels in ischaemic injury of the brain. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2011;37(1):40-55.
- Ross R, Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis: chronic hyperlipidemia initiates and maintains lesions by endothelial cell desquamation and lipid accumulation. *Science* 1976;193(4258):1094-1100.
- Seano G, Daubon T, Genot E, Primo L. Podosomes as novel players in endothelial biology. *European Journal of Cell Biology* 2014;93(10):405-412.
- Lopes-Virella MF, Virrella G. Pathogenic role of modified LDL antibodies and immune complexes in atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2013;20(10):743-754.
- Ogata J, Yamanishi H, Ishibashi-Ueda H. Review: role of cerebral vessels in ischaemic injury of the brain. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2011;37(1):40-55.
- Bragg DA, Walling A. Metabolic syndrome: hyperlipidemia. *FP Essentials* 2015;435:17-23.
- Cuneo A, Oeckinghaus R, Tebbe U. Leisure sport activity as a trigger for acute coronary events in men without known coronary artery disease: a single-center case study. *Herz* 2011;36(7):637-642.
- Hiatt WR, Armstrong EJ, Larson CJ, Brass EP. Pathogenesis of the limb manifestations exercise limitations in peripheral artery disease. *Circulation Research* 2015;116(9):1527-1539.
- Parmenter BJ, Dieberg G, Smart NA. Exercise training for management of peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine* 2015;45(2):231-244.
- Matsuda M, Nosaka T, Ohshima N. Effects of physical exercise on the elasticity and elastic components of the rat aorta. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 1993;66(2):122-126.
- Kuzuya M, Kanda S, Sasaki T, Tamaya-Mori N, Cheng XW, et al. Deficiency of gelatinase suppresses smooth muscle cell invasion and development of experimental intimal hyperplasia. *Circulation* 2003;108(11):1375-1381.
- Halper J, Kjaer M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2014;802:31-47.
- Jokinen M, Harsing J, Fuzesi S. A new model for arteriosclerosis an electron-microscopic study of the lesions induced by iv administered fat. *Atherosclerosis* 1982;43(1):7-18.
- Jellinek H, Stock G, Takacs E. Lipofundin arteriosclerosis and lioprost treatment. In *Prostacyclin and Its Stable Analogue Iloprost* (pp. 269-278). Springer Berlin Heidelberg 1987.
- Takacs E, Jellinek H. Early morphological changes of vessels in an experimental model system. *International Angiology: a Journal of the International Union of Angiology* 1987;6(1):7-19.
- Dudala TB, Yalavarthi PR, Vadlamu ya HC, Thanniru J, Yaga G, et al. A perspective overview on lipospheres as lipid carrier systems. *International Journal of Pharmaceutical Investigation* 2014;4(4):149-155.

17. Millien VO, Lu W, Mak G, Yuan X, Knight JM, et al. Airway fibrinolysis and the initiation of allergic inflammation. *Annals of the American Thoracic Society* 2014;11(5):S277-283.
18. Matsuda M, Nosaka T, Sato M, Iijima J, Ohshima N, et al. Effects of exercise training on biochemical and biomechanical properties of rat aorta. *Angiology* 1989;40(1):51-58.
19. Kario K. Orthostatic hypertension-a new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nature Reviews Nephrology* 2013;9(12):726-738.
20. Heo KS, Fujiwara K, Abe J. Shear stress and atherosclerosis. *Molecules and Cells* 2014;37(6):435-440.
21. Cui X, Zhang X, Guan X., Li H, Li X, et al. Shear stress augments the endothelial cell differentiation marker expression in late EPCs by up-regulating integrins. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2012;425(2):419-425.
22. Hetterich H, Jaber A, Gehring M, Curta A, Bamberg F, et al. Coronary computed tomography angiography based assessment of endothelial shear stress and its association with atherosclerotic plaque distribution in-vivo. *Plos One* 2015;10(1):e0115408.
23. Varghese SS, Frankel SH. Numerical modeling of pulsatile turbulent flow in stenotic vessels. *Journal of Biomechanical Engineering* 2003; 125(4):445-460.
24. Fox BM, Brantley L, White C, Seigler N, Harris RA. Association between resting heart rate, shear and flow-mediated dilation in healthy adults. *Experimental Physiology* 2014;99(10):1439-1448.
25. Chen G, Lv Y, Guo P, Lin C, Zhang X, et al. Matrix mechanics and fluid shear stress control stem cells fate in three dimensional microenvironment. *Current Stem Cell Research Therapy* 2013;8(4):313-323.
26. Hanna MA, Taylor CR, Chen B, La HS, Marai JJ, et al. Structural remodeling of coronary resistance arteries: effects of age and exercise training. *Journal of Applied Physiology* 2014;117(6):616-623.
27. Gordon B, Chen S, Durstine JL. The effects of exercise training on the traditional lipid profile and beyond. *Current Sports Medicine Reports* 2014;13(4):253-259.