



УДК 616.12

Взаимосвязь маркеров оксидативного стресса и системного воспаления в зависимости от степени и продолжительности артериальной гипертензии

Т.В. Ащеулова, Н.Н. Герасимчук

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Охарактеризован плазматический уровень С-реактивного белка (СРБ) во взаимосвязи с развитием оксидативного стресса (ОС) в зависимости от продолжительности и степени артериальной гипертензии (АГ). В условиях стационара городской клинической больницы № 11 Харькова обследовано 117 человек, среди которых 102 пациента эссенциальной АГ с I–III степенью в возрасте от 30 до 65 лет (средний возраст – 54,7 года), которым ранее не проводили регулярную антигипертензивную терапию, и 15 – практически здоровые лица (средний возраст – 48,7). У 34 пациентов из этой группы обследуемых для установления степени активности ОС определен уровень 8-изопростана как главного маркера ОС. Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц, по полу и возрасту сопоставимых с больными основной группы. Определение плазматического уровня СРБ и уровня 8-изопростана в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом. Установлено как повышение уровня СРБ в плазме крови пациентов с АГ, так и достоверное увеличение количества 8-изопростана в сыворотке крови пациентов с АГ по сравнению с группой контроля. При оценке взаимосвязей содержания 8-изопростана и СРБ у пациентов с различной степенью АГ выявлено, что достоверная прямая зависимость наблюдается при начальной АГ I степени развития. Это может свидетельствовать о роли ОС в патогенезе АГ как повреждающего механизма, способствует активации иммунных механизмов и дальнейшему прогрессированию заболевания. Повышение уровня данных показателей подтверждает привлечение аутоиммунных механизмов и ОС в патогенезе АГ. При этом уровень СРБ зависит от продолжительности АГ, в то время как уровень 8-изопростана – только от степени повышения АГ. Повышенный уровень СРБ обуславливает его использование в качестве независимого маркера системного воспаления при АГ.

Ключевые слова: 8-изопростан; С-реактивный белок; супероксидный анион; артериальное давление

Relationships of oxidative stress and systemic inflammation markers depending on the degree and duration of hypertension

T. Ashcheulova, N. Gerasimchuk

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Arterial hypertension (AH) is a heterogenic and multisystem disease. It has been suggested that oxidative stress (OS) and systemic non-specific inflammation may be involved in pathogenesis of cardiovascular pathology including AH. The aim of our study was to characterize the plasma C-reactive protein (CRP) level as a marker of systemic inflammation in relation to OS development (on the base of 8-isoprostane level assessment), depending on duration and degree of AH. We examined 117 persons, of which 102 patients from 30 to 65 years old (average age – 54.7 years) who had previously not been receiving regular antihypertensive therapy had I–III degrees of essential hypertension and 15 healthy persons (average age – 48.7 years). In 34 patients from this group the degree of OS activity was determined by 8-isoprostane level as the main marker of OS. The control group consisted of 10 healthy persons, by age and gender comparable with the study group. Determination of plasmatic CRP levels and the level of 8-isoprostane in the serum was performed by ELISA. The study established an increase of the plasmatic CRP levels in patients with hypertension, and a statistically significant increase of serum 8-isoprostane content in hypertensive patients compared to the control group. When assessing the relationship of 8-isoprostane and CRP content in patients with different degrees of hypertension we found that the strongest positive relationship between their levels was observed in the case of I degree hypertension. This may indicate the role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension as a damaging mechanism which contributes to the activation of immune mechanisms and further progression of the disease. Increased CRP and 8-isoprostane levels confirm the involvement of autoimmune mechanisms and oxidative stress in the pathogenesis of hypertension. The level

of C-reactive protein is dependent on the duration of hypertension, while the 8-isoprostane levels – only on degree of hypertension. A raised level of C-reactive protein can be used as an independent marker of systemic inflammation in patients with arterial hypertension.

Keywords: 8-isoprostane; C-reactive protein; superoxide anion; blood pressure

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) занимает одно из ведущих мест в структуре кардиальной патологии и в связи со значительным распространением, ранним развитием осложнений, является сложной медико-социальной проблемой. АГ по своему происхождению – гетерогенное и мультисистемное заболевание. В последнюю декаду достаточно активно изучается роль системного воспаления и оксидативного стресса (ОС) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ. На современном этапе термином «оксидативный стресс» (ОС) понимают состояние, при котором количество свободных радикалов, образующихся в организме, существенно превышает активность эндогенных антиоксидантных систем, обеспечивающих их элиминацию (Kovaljova et al., 2005; Ashcheulova et al., 2007). Высказано предположение, что ОС и иммуновоспалительные изменения являются звеньями патогенеза сердечно-сосудистой дисфункции, взаимосвязаны и могут индуцировать друг друга по принципу порочного круга (Kovaljova et al., 2011, 2015a, 2015b; Susan, 2016).

С-реактивный белок (СРБ) – признанный маркер острой фазы воспаления. С появлением новых высокочувствительных методик его количественного определения он привлекает все большее внимание кардиологов. Это обусловлено данными о том, что повышенный уровень СРБ может быть предиктором развития отдельных цереброваскулярных осложнений: застойной сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта, внезапной коронарной смерти и заболеваний периферических сосудов.

Определена прогностическая ценность высокого уровня СРБ у больных стабильной стенокардией, острым коронарным синдромом, у больных, перенесших инфаркт миокарда. Однако следует отметить, что существует незначительное количество сообщений о диагностическом значении этого маркера системного воспаления при эссенциальной гипертензии и нет достаточной доказательной базы по взаимосвязи между СРБ и 8-iso-PGF_{2α} (8-изопростаном) как главным маркером ОС у пациентов с АГ на клиническом уровне (Bautista et al., 2005; Tosu et al., 2014; Liu et al., 2016).

По современным данным (Kovaljova et al., 2015), чувствительным методом для определения интенсивности ОС и одним из самых специфических маркеров, которые позволяют с достаточной степенью четкости, достоверности и воспроизведения результатов исследования оценить уровень продукции свободных радикалов в организме при самой различной патологии, является выявление в крови или моче 8-изопростана.

8-Изопростан – продукт метаболизма в реакциях перекисного окисления арахидоновой кислоты, изомерный простагландину F₂. Его количество пропорционально уровню образованных свободных радикалов (Kovaljova et al., 2015). Это вещество относится к семейству эйкозаноидов, образование которых происходит при нефер-

ментативном (свободнорадикальном) окислении фосфолипидов клеточных биомембран (Lawson et al., 1999; Cracowski et al., 2000). Имеются данные (Greco et al., 2000; Czarska et al., 2015) о повышении уровня 8-изопростана при нейродегенеративных заболеваниях, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Значительное повышение уровня 8-изопростана отмечено при ряде состояний, характеризующихся возросшей активностью оксидативных процессов, в частности, при табакокурении (Morrow et al., 1995), сахарном диабете (Davi et al., 1999), гиперхолестеринемии (Davi et al., 1997).

Таким образом, значительный вклад в развитие функциональных и структурных нарушений сердечно-сосудистой системы указывает развитие ОС вследствие повышенного образования активных форм кислорода, особенно супероксидного аниона (O²⁻), и снижение антиоксидантного резерва. Реактивные виды кислорода образуются во всех типах клеток и вызывают нарушения регуляции физиологических процессов, структурные и функциональные изменения при гипертензии (Ashcheulova et al., 2007; Wu et al., 2015).

Определение взаимосвязи активности ОС по содержанию 8-изопростана с уровнем С-реактивного белка позволит выявить степень зависимости между уровнем ОС и неспецифическим воспалением в организме, что представляется актуальным для углубленного изучения патогенеза АГ и совершенствования диагностики ранних стадий формирования сердечной недостаточности.

Цель данного исследования – охарактеризовать плазматический уровень С-реактивного белка во взаимосвязи с развитием оксидативного стресса в зависимости от продолжительности и степени артериальной гипертензии.

Материал и методы исследований

В условиях стационара городской клинической больницы № 11 Харькова обследовано 117 человек, среди которых 102 пациента с эссенциальной АГ I–III степени, возрастом 30–65 лет (средний возраст – 54,7 года), которым ранее не проводили регулярную антигипертензивную терапию, и 15 – практически здоровые лица (средний возраст – 48,7 года). Среди них мужчин – 32 (31,4%), женщин – 70 (68,6%). Длительность заболевания в среднем составляла 10,1 года. У 42 пациентов (41,2%) диагностирована АГ I степени, у 32 – II (31,4%), у 28 больных – АГ III степени (27,4%). В зависимости от поражения органов-мишеней АГ I стадии установлена у 9 больных (8,8%), II – у 81 (79,4%), III стадии – у 12 пациентов (11,8%).

У 34 пациентов из этой группы обследуемых для установления степени активности ОС определен уровень 8-изопростана как главного маркера ОС (27 женщин и 7 мужчин). При этом у 8 пациентов диагностировали АГ I степени, у 8 – II, у 18 пациентов – III степени. Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц, по полу и возрасту сопоставимых с больными основной группы. У 95 пациентов (93,1%) течение АГ было осложнено сердечной недостаточностью (СН). У 26 больных

(27,4%) установлена СН I стадии, у 60 (63,2%) – СН IIa стадии и в 9 случаях (9,4%) – СН IIb стадии.

Объективное обследование включало проведение обязательных скрининговых методов согласно приказу №247 МЗ Украины «Выявление лиц с повышенным артериальным давлением и принципы их ведения». Критерии исключения больных из исследования (кроме симптоматического характера АГ): сопутствующие воспалительные, эндокринные и другие заболевания, которые могут повлиять на активность оксидативных процессов.

Верификацию диагноза, определения степени и стадии АГ провели согласно критериям, рекомендованным European Society of Hypertension / European Society of Cardiology (ESH / ESC) 2013 и Украинским обществом кардиологов 2007 год.

Определение плазматического уровня СРБ осуществлялось с использованием тест-системы по количественному определению С-реактивного протеина (ООО «Укрмедсервис», Украина). Уровень 8-изопростана в сыворотке крови измеряли с помощью иммуноферментного метода с использованием набора реагентов "Isoprostane (8-iso-Pg F2 α) Serum, Tissue ELISA Kit, Bio Assay™" (производство «US Biological», США).

Результаты исследований обработаны с помощью пакета компьютерных программ "Statistica" версия 6.0 и 7.0 с вычислением параметров описательной статистики: средних величин (Mean), среднеквадратичного отклонения SD (standard deviation). Анализ взаимосвязей совокупности данных проводился на основании оценки величины коэффициента корреляции Пирсона (r) для параметров, характеризовались нормальным распределением, в случае ненормального распределения – методом ранговой корреляции Спирмена. Достоверность различий между средними значениями показателей в разных группах проверялась с помощью t-теста Стьюдента (при нормальном распределении данных). Проводили однофакторный дисперсионный анализ с вычислением критерия Фишера (F).

Результаты и их обсуждение

В связи с имеющимися данными о значении СРБ в качестве маркера системного воспаления при сердечно-сосудистой патологии и предиктора развития СН и АГ нами проанализированы уровень СРБ у пациентов с АГ. Среднее значение содержания СРБ общей группы пациентов превышало нормальные значения ($6,23 \pm 0,33$ мг/л). Повышенный уровень СРБ наблюдался также в группах пациентов, разделенных в зависимости от уровня повышения артериального давления (АД): I степени АГ – $6,25 \pm 0,57$, II степень АГ – $6,01 \pm 0,77$, III степень АГ – $6,36 \pm 0,45$ мг/л. Величина СРБ практически не отличалась между группами ($P > 0,05$) во всех случаях. С целью выявления взаимосвязей между уровнем АД и концентрацией СРБ проведен ранговый корреляционный анализ. Достоверность взаимосвязей между СРБ и АД не обнаружена.

При изучении влияния продолжительности повышения АД на концентрацию СРБ установлено, что среднее содержание СРБ в плазме крови тем выше, чем заболевание было продолжительнее. У обследуемых пациен-

тов при продолжительности АГ до 5 лет, величина СРБ составила $6,08 \pm 0,63$ мг/л; при продолжительности АГ 5–10 лет – $6,28 \pm 0,51$ мг/л и сроком течения АГ более 10 лет – $6,38 \pm 0,59$ мг/л. При проведении однофакторного дисперсионного анализа в общей группе больных, где продолжительность АГ принята за независимую переменную, а содержание СРБ за зависимую переменную, было показано, что уровень СРБ зависел от продолжительности заболевания ($F = 9,96$; $P = 0,002$).

Таким образом, отмечено повышение уровня СРБ в плазме крови пациентов с АГ. Данное повышение зависело только от продолжительности АГ, но не от степени повышения АД, согласуется с существующими данными по определению СРБ как независимого фактора риска АГ. В частности отмечено повышенный уровень СРБ у нормотензивных лиц, у которых в будущем развилась эссенциальная гипертензия.

Повышенное содержание СРБ взаимосвязано с ухудшением эндотелий-зависимой релаксации, потенциально-го риска гипертензии. В гипертензивной популяции установлено, что СРБ является независимым предиктором прогрессирования атеросклероза, более весомым, чем пульсовое и систолическое артериальное давление. Полученные данные свидетельствуют о том, что повышенный уровень СРБ может считаться плазматическим маркером системного воспаления у пациентов с АГ.

Нормальность распределения уровня 8-изопростана оценивали визуально по графикам на вероятностной бумаге (рис.). Масштаб вертикальной оси выбирали так, чтобы нормальному распределению отвечали прямые линии (возможна шкала). График на вероятностной бумаге для значений показателя плазменного количества уровня 8-изопростана у пациентов с АГ показал, что точки лежат достаточно близко к прямой нормального распределения. Наглядная близость экспериментальных точек до прямой линии позволяет говорить о нормальности распределения вариационного ряда.

При анализе ОС в данном исследовании отмечалось достоверное увеличение количества 8-изопростана в сыворотке крови пациентов с АГ по сравнению с группой контроля: $17,15 \pm 3,12$ и $1,41 \pm 0,81$ пг/мл, соответственно ($P < 0,05$). При этом уровень 8-изопростана у больных АГ в 12,16 раза превышал показатель группы контроля. Количество 8-изопростана в сыворотке крови обследованных больных с разной степенью АГ и лиц контрольной группы показано в таблице.

При сопоставлении количества 8-изопростана в сыворотке крови больных АГ, в зависимости от уровня АД, отмечалось статистически достоверное увеличение количества 8-изопростана: в 3,2 раза у лиц с АГ I степени, в 7,1 раза у лиц с АГ II степени и в 18,4 раза у лиц III степени по сравнению с показателями контрольной группы ($P < 0,001$). У пациентов с АГ III степени последний показатель превышал аналогичный в 5,8 раза ($P < 0,001$) и в 2,6 раза ($P < 0,01$) соответственно, у пациентов I и II степеней. У пациентов с АГ II степени показатель 8-изопростана был на 123,7% выше по сравнению с пациентами с АГ I степени, а у лиц с АГ III степени эта величина на 158,9% превышала аналогичные значения у пациентов с АГ II степени.

Рассмотрим влияние продолжительности повышения АД на уровень 8-изопростана. Так, у пациентов со сроком

течения АГ $6,3 \pm 3,1$ года концентрация 8-изопростана составила $9,17 \pm 1,72$ пг/мл, 6–10 лет – от $8,33 \pm 2,22$ до $19,37 \pm 4,04$ пг/мл, при продолжительности АГ более 10 лет – от $14,36 \pm 2,06$ до $14,95 \pm 3,79$ пг/мл.

Коэффициент корреляции между степенью АГ и уровнем 8-изопростана не достоверен ($r = 0,11$, $P = 0,94$).

Корреляция между продолжительностью АГ и последним показателем отсутствует ($r = 0,01$, $P = 0,95$). Однофакторный дисперсионный анализ также не выявил влияния степени повышения АД на уровень 8-изопростана, продолжительность АГ на уровень 8-изопростана тоже не влияла.

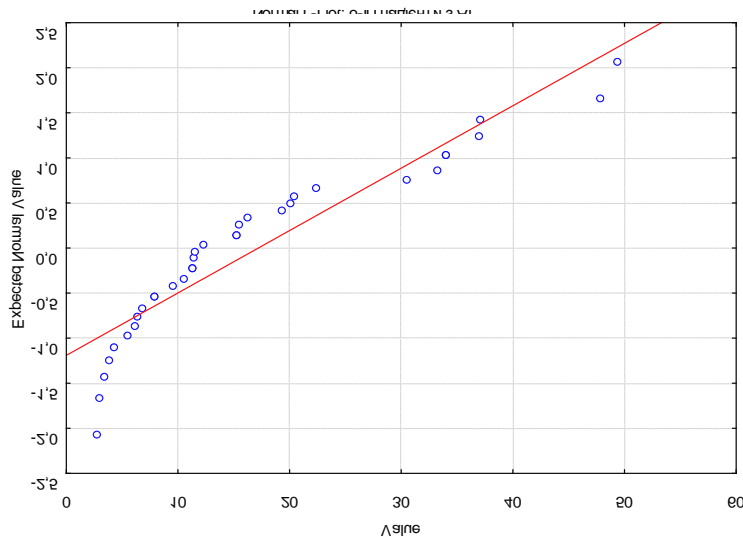


Рис. Нормальность распределения показателя 8-изопростана у пациентов с АГ

Уровень 8-изопростана у пациентов с различной степенью АГ и у лиц контрольной группы (Mean \pm SD)

Таблица

Показатель	Контроль, n = 10	Обследованные на АГ, n = 34		
		I степень АГ	II степень АГ	III степень АГ
8-изопростан, пг/мл	$1,41 \pm 0,81$	$4,5 \pm 1,6^*$	$10,0 \pm 2,8^{*\Delta}$	$25,9 \pm 12,2^{*\Delta\#}$

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с показателями контрольной группы $P < 0,001$; Δ – $P < 0,001$ по сравнению с показателями пациентов с АГ I степени; $\#$ – $P < 0,01$ по сравнению с показателями пациентов с АГ II степени.

При оценке взаимосвязей содержания 8-изопростана и СРБ у пациентов с различной степенью АГ выяснилось, что наиболее сильная зависимость ($r = 0,66$; $P = 0,035$) между повышением уровня последних показателей наблюдается при начальной АГ I степени, а наименьшая обратная – при тяжелом течении АГ III степени ($r = -0,18$; $P = 0,61$); при АГ II степени взаимосвязь также статистически недостоверна ($r = 0,25$; $P = 0,49$). Это может свидетельствовать о роли ОС в патогенезе АГ как повреждающего механизма, способствующего активации иммунных механизмов и дальнейшему прогрессированию заболевания. ОС ведет к повреждению эндотелия сосудов. Основными характерными для гипертензии нарушениями в сосудистой стенке являются дисфункция эндотелия и гипертрофия гладких мышц сосудистых клеток. В клетках сосудов из активных форм кислорода больше образуется супероксид-анион, который инактивируется при помощи супероксиддисмутазы (СОД). Дисфункция эндотелия вызвана не снижением продукции оксида азота (NO), а избыточным образованием $O_2^{\cdot-}$, что приводит к окислительной инактивации NO и снижению его биодоступности (Hamilton et al., 2001).

Продукты перекисного окисления липидов клеточных мембран кроме прямого цитотоксического действия обладают также и медиаторной активностью, являясь связующим звеном между иммунными и нейрогуморальными сдвигами в условиях измененного кровообращения.

На примере кардиомиоцитов папиллярных мышц крыс показано, что механический стресс приводит к их апоптозу на фоне генерации свободных радикалов (СР) (Tzortzis et al., 1997). СР оказывают цитотоксическое действие путем активации транскрипции гена нуклеарного фактора карра В (NF- κ B), являющегося одним из звеньев реализации апоптоза клетки, опосредованного фактором некроза опухолей- α (ФНО- α) (Hoffman and Baltimore, 2006). В эксперименте также показано индуцирующее влияние провоспалительных цитокинов на выработку СР (Lawson et al., 1999; Cracowski et al., 2000). С другой стороны, в ряде работ описаны механизмы стимуляции и индукции активности провоспалительных цитокинов реактивными формами кислорода (Kim et al., 2000). Повышение АД может активизировать процессы неспецифического воспаления путем воздействия разных биохимических стимулов на пульсовый ток крови. Циклическое напряжение АД увеличивает адгезию растворимых внутриклеточных молекул (SICAM-1) и их экспрессию, а также нарушает регуляцию агрегации эндотелиальных клеток, что приводит к усилению адгезии моноцитов на эндотелии, способствуя развитию его дисфункции (Sung et al., 2003; Dmitriev et al., 2006). Определение параметров оксидативного стресса и системного воспаления необходимо для адекватной оценки компенсаторных возможностей организма, прогноза течения заболевания и эффективности получаемого лечения.

Выводы

Повышение циркулирующих С-реактивного белка и 8-изопростана подтверждает привлечение аутоиммунных механизмов и оксидативного стресса в патогенезе артериальной гипертензии.

Уровень С-реактивного белка зависит от продолжительности артериальной гипертензии, в то время как уровень 8-изопростана – только от степени артериальной гипертензии.

Гемодинамическая перегрузка повышенным давлением приводит к развитию оксидативного стресса, избыточной биоактивности С-реактивного белка. Продукты перекисного окисления липидов, оказывая прямое цитотоксическое действие, способствуют активации иммунных механизмов, наиболее выраженных на ранних стадиях развития артериальной гипертензии. Повышенный уровень С-реактивного белка обуславливает его использование в качестве независимого маркера системного воспаления при артериальной гипертензии.

Библиографические ссылки

- Allison, S.J., 2016. Hypertension: Oxidative stress and immune activation in hypertension. *Nat. Rev. Nephrol.* 12, 4.
- Ashcheulova, T.V., Zaika, M.V., Gerasimchuk, N.N., 2007. Vzaimosvjaz' immunoj aktivacii i oksidativnogo stressa pri progressirovanii arterial'noj gipertenzii [Relationships between immune activation and oxidative stress in arterial hypertension progression]. *Ukr. Terapevt. Zh.* 2, 12–15 (in Russian).
- Bautista, L., Veram, L., Arenas, I., Gamarra, G., 2005. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin 6 and TNF-alpha) and essential hypertension. *Journal of Human Hypertension* 19, 149–154.
- Cracowski, J.L., Stanke-Labesque, F., Bessard, G., 2000. Isoprostanes: New markers of oxidative stress. *Fundamental and clinical aspects. Rev. Med. Int.* 21, 304–307.
- Czerska, M., Zieliński, M., Gromadzińska, J., 2016. Isoprostanes – A novel major group of oxidative stress markers. *Int. J. Occup. Med. Env. Health* 29(2), 179–190.
- Davi, G., Alessandrini, P., Mezzetti, A., Minotti, G., Bucciarelli, T., Costantini, F., Cipollone, G., Bon, B., Ciabattone, G., Patrono, C., 1997. *In vivo* formation of 8-epi-PGF₂ is increased in hypercholesterolemia. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 17, 3230–3235.
- Davi, G., Ciabattone, G., Consoli, A., Mezzetti, A., Falco, A., Santarone, S., Pennese, E., Vitacolonna, E., Bucciarelli, T., Costantini, F., Capani, F., Patrono, C., 1999. *In vivo* formation of 8-iso-prostaglandin F₂ and platelet activation in diabetes mellitus: Effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation* 99, 224–229.
- Dmitriev, V.A., Oshhepkova, E.V., Titov, V.N., 2006. S-reaktivnyj belok i arterial'naja gipertonija: Sushhestvuet li svjaz'? [C-reactive protein and arterial hypertension: Are they related?]. *Terapevticheskij Arhiv* 78(5), 86–89 (in Russian).
- Greco, A., Mingetti, L., Levi, G., 2000. Isoprostanes, novel markers of oxidative injury, help understanding the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Neurochem. Res.* 25, 1357–1364.
- Hamilton, C.A., Brosnan, M.J., Mc Intyre, M., Graham, D., Dominiczak, A.F., 2001. Superoxide excess in hypertension and aging: A common cause of endothelial dysfunction. *J. Hypertens.* 37, 529–534.
- Hoffman, A., Baltimore D., 2006. Circuitry of nuclear factor kappa B signaling. *Immunol. Rev.* 210, 171–186.
- Kim, K.I., Lee, J.H., Chang, H.J., 2008. Association between blood pressure variability and inflammatory marker in hypertensive patients. *Circ. J.* 72(2), 293–298.
- Kovaljova, O.N., Ashcheulova, T.V., Gerasimchuk, N.N., 2015. Vzaimosvjaz' immunoj aktivacii i oksidativnogo stressa u bol'nyh gipertonicheskoj bolezni i ih korrekcija kombinirovannoj antigipertenzivnoj terapij [Relationship of immune activation and oxidative stress in patients with hypertension and their correction combined antihypertensive therapy]. *Nauchnye Vedomosti* 213, 52–59 (in Russian).
- Kovaljova, O.N., Ashcheulova, T.V., Gerasimchuk, N.N., Safargalina-Kornilova, N.A., 2015. Rol' oksidativnogo stressa v stanovlenii i progressirovanii gipertonicheskoj bolezni [Role of oxidative stress in the formation and progression of hypertensive disease]. *Nauchnye Vedomosti* 201, 5–11 (in Russian).
- Kovaljova, O.N., Belovol, A.N., Zaika, M.V., 2005. Rol' oksidativnogo stressa v kardiovaskul'noj patologii [Role of an oxidative stress in cardiovascular pathology]. *Zhurn. AMN Ukrajinj* 11(4), 660–670 (in Russian).
- Koval'ova, O.N., Gerasymchuk, N.M., Safargalina-Kornilova, N.A., Smyrnova, V.I., Potabenko, S.V., 2011. Riven' 8-izoprostanu ta aktyvnist' antyoksydantnyh fermentiv u hvoryh na gipertonichnu hvorobu [Levels of 8-isoprostane and antioxidant enzyme activity in patients with arterial hypertension]. *Problemy Ekologii' ta Medycyny* 15(3–4), 13–16 (in Ukrainian).
- Lawson, J.A., Rokach, J., Fitz Gerald, G.A., 1999. Isoprostanes: formation, analysis and use as indices of lipid peroxidation *in vivo*. *J. Biol. Chem.* 274, 24441–24444.
- Liu, Q., Han, L., Du, Q., Zhang, M., Zhou, S., Shen, X., 2016. The association between oxidative stress, activator protein-1, inflammatory, total antioxidant status and artery stiffness and the efficacy of olmesartan in elderly patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 38, 365–369.
- Morrow, J.D., Frei, B., Longmire, A.W., Gaziano, M.J., Lynch, S. M., Yu Shyr, Strauss, W.E., John, A., Oates, L., Jackson, D., 1995. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F₂-isoprostanes) in smokers. Smoking as cause of oxidative damage. *N. Engl. J. Med.* 332, 1198–1203.
- Sung, K., Suh, J., Kim, B., 2003. High sensitivity C-reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 16, 429–433.
- Tosu, A.R., Demir, S., Selcuk, M., Kaya, Y., Akyol, A., Ozdemir, M., Tenekecioglu, E., 2014. Comparison of inflammatory markers in non-dipper hypertension vs. Dipper hypertension and in normotensive individuals: Uric acid, C-reactive protein and red blood cell distribution width readings. *Advances in Interventional Cardiology / Postep. Kardiol. Inter.* 36, 98–103.
- Tzortzis, J.D., Sivik, D.A., Chang, D.L., 1997. Chronic oxidative stress induces a hypertrophic phenotype and apoptosis in neonatal rat cardiac myocytes. *Circulation* 96, 149–153.
- Wu, J., Kirabo, A., Hana, A., 2015. Immune activation caused by vascular oxidation promotes fibrosis and hypertension. *J. Clin. Invest.* 126(1), 50–67.

Надійшла до редколегії 12.09.2016