УДК 616.12-008.331-036-002-078.57.083.3

**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*

*Кафедра пропедевтики внутренней медицины №1, основ биоэтики и биобезопасности*

*г. Харьков Украина*

**Цель исследования*:* охарактеризовать 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 г.Харькова было обследовано 117 человек, среди которых 102 пациента эссенциальной АГ с 1-3 степенью в возрасте от 30 до 65 лет (средний возраст ─ 54,7±0,58) года, которым ранее не проводили регулярную антигипертензивную терапию и 15 практически здоровые лица (средний возраст ─ 48,73±1,73). У 34 пациентов из этой группы обследуемых для установления степени активности ОС был 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 проводилось 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 в сравнении с группой контроля. При оценке взаимосвязей содержания 8-изопростана и СРБ у пациентов с различной степенью АГ выявлено, что наиболее сильная прямая достоверная зависимость наблюдается при начальной АГ 1 степени развития, а наименьшая обратная - при АГ 3 степени. Это может свидетельствовать о роли ОС в патогенезе АГ как повреждающего механизма, способствует активации иммунных механизмов и дальнейшего прогрессирования 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 обусловливает 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 depend on the degree and duration of hypertension**

Tetiana Ashcheulova, Nina Gerasimchuk

*Kharkiv National Medical University Department of Propedeutics of Internal**medicine №1,*

*Basis of Bioethics and Biosafety , Kharkiv, Ukraine*

**Arterial hypertension (AH) is heterogenic and multisystem disease. The study proposed that oxidative stress (OS) and systemic non-specific inflammation can involve in pathogenesis of cardiovascular pathology including AH. The aim of our study was to characterized plasma C-reactive protein (CRP) level as a marker of systemic inflammation in relationships with OS development (on the base of 8-isoprostane level assessment) depend on duration and degree of AH. We examined 117 persons, from which 102 patients with 1-3 degree of essential hypertension from 30 to 65 years old (average age – 54.7±0.58 years), who previously have not been receiving regular antihypertensive therapy and 15 healthy persons (average age – 48.73±1.73 years). In 34 patients from this group the degree of OS activity was determined by 8-isoprostane level as a main marker of the 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 serum was performed by ELISA. The study established an increase of the plasmatic CRP levels in patients with hypertension, and 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 hypertension degrees we revealed the strongest positive relationship (r=0.66; p=0.035) between their levels observed during the 1 degree hypertension, and the smallest negative - in 3 degree hypertension (r=-0.18; p=0.61), respectively, and in**

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

Харьковский национальный медицинский университет, проспект Науки 4, г. Харьков 61022, Украина

Kharkiv National Medical University, 4 Nauky Avenue, Kharkiv 61022, Ukraine

Tel.: +380961206872. E-mail: ser-gerasimchuk@yandex.ru

**hypertension 2 degree relationship was direct and statistically insignificant (r=0.246; p=0.49). Consequently, this may indicate the role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension as a damaging mechanism 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. Elevated level of C-reactive protein can be used as an independent marker of systemic inflammation in patients with arterial hypertension.**

**Key words: 8-isoprostane, C-reactive protein, superoxide anion, blood pressure**

Артериальная гипертензия (АГ) является гетерогенным и мультисистемным заболеванием. Было предложено, что оксидативный стресс (ОС) и системное неспецифическое воспаление могут быть вовлечены в патогенез сердечнососудистой патологии, включая АГ. Цель исследования ─ охарактеризовать плазменный уровень С-реактивного белка (СРБ), как маркера системного воспаления во взаимосвязи с развитием ОС (на основании оценки уровня 8-изопростана), в зависимости от степени и длительности АГ. Мы обследовали 117 человек, среди которых 102 пациента эссенциальной АГ с 1-3 степенью в возрасте от 30 до 65 лет (средний возраст **–** 54,7±0,58) года, которым ранее не проводили регулярную антигипертензивную терапию и 15 практически здоровые лица (средний возраст **–** 48,73±1,73). У 34 пациентов из этой группы обследуемых для установления степени активности ОС был 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 проводилось 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 в сравнении с группой контроля. При оценке взаимосвязей содержания 8-изопростана и СРБ у пациентов с различной степенью АГ выяснилось, что наиболее сильная прямая достоверная зависимость (r=0,66; р=0,035) между их уровнями наблюдается при начальной АГ 1 степени развития, а наименьшая обратная - при АГ 3 степени (r=-0,18; р=0,61) и соответственно при АГ 2 степени взаимосвязь прямая и статистически недостоверная (r=0,246; р=0,49). Следовательно, это может свидетельствовать о роли ОС в патогенезе АГ как повреждающего механизма, способствует активации иммунных механизмов и дальнейшего прогрессирования заболевания. Повышение уровня СРБ и 8-изопростана 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 обусловливает его использование в качестве независимого маркера системного воспаления при АГ.

**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 на Украине и во всем мире**.**

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 при 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; Ashсheulova 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., 2015; Kovaljova et al., 2011; Kovaljova et al., 2015; Susan, 2016).

С-реактивный белок (СРБ) - признанный маркер острой фазы воспаления, с появлением новых высокочувствительных методик его количественного определения, вызывает все большее научное внимание кардиологов. Это обусловлено полученными 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 и 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-PgF2α (8-изопростаном), как главным маркером ОС у пациентов с АГ на клиническом уровне (Aydın Rodi Tosu et al., 2014; Bautista et al., 2005; Qunwei Liu et al., 2016).

По современным данным, чувствительным методом для определения интенсивности ОС и одним из самых специфических маркеров, которые позволяют с достаточной степени 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 (Kovaljova et al., 2015).

8-изопростан - это продукт метаболизма в реакциях перекисного окисления арахидоновой кислоты, изомерный простагландину F2 и его количество прямо пропорционально уровню образованных свободных радикалов (Kovaljova et al., 2015). Это вещество относится к семейству эйкозаноидов, образование которых происходит при неферментативном (свободнорадикальном) окислении фосфолипидов клеточных биомембран (Cracowski et al., 2000; Lawson et al., 1999). В современной литературе имеют место данные о повышении уровня 8-изопростана при нейродeгенеративных заболеваниях, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии (Greco et al., 2000; Marta Czerska et al., 2016). Значительное повышение уровня 8-изопростана было отмечено при целом ряде состояний, которые характеризуются возросшей активностью оксидативных процессов. В частности при: табакокурении (Morrow et al., 1995), сахарном диабете (Davi et al., 1999), гиперхолистеринемии (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 (О²-), и снижение антиоксидантного резерва. Реактивные виды кислорода образуются во всех типах клеток и вызывают нарушения регуляции физиологических процессов, вызывает структурные и функциональные изменения при гипертензии (Ashсheulova et al., 2007; Jing 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 с целью углубленного изучения патогенеза АГ и совершенствование диагностики ранних стадий формирования сердечной недостаточности.

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

**Материалы и методы исследования**

В условиях стационара городской клинической больницы №11 г.Харькова было обследовано 117 человек, среди которых 102 пациента эссенциальной АГ с 1-3 степенью в возрасте от 30 до 65 лет (средний возраст ─ 54,7±0,58) года, которым ранее не проводили регулярную антигипертензивную терапию и 15 практически здоровые лица (средний возраст ─ 48,73±1,73). Среди них мужчин ─ 32 (31,37%), женщин ─ 70 (68,63%), длительность заболевания, которых в среднем составляла 10,09±0,48 лет. У 42 пациентов (41,18%) была диагностирована АГ 1 степени; АГ 2 степени - у 32 больных (31,37%); АГ 3 степени - у 28 больных (27,45%). В зависимости от поражения органов-мишеней, АГ I стадии установлена у 9 больных (8,82%); II стадии - 81 больного (79,41%) и III стадия АГ - у 12 пациентов (11,76%).

У 34 пациентов из этой группы обследуемых для установления степени активности ОС был определен уровень 8-изопростана, как главного маркера ОС. Из них 27 женщин и 7 мужчин. При этом у 8 пациентов диагностировали АГ 1 степени, у 8 пациентов 2 степени, у 18 пациентов 3 степени. Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц, по полу и возрасту сопоставимых с больными основной группы.

У 95 пациентов (93,14%) течение АГ было осложнено сердечной недостаточностью (СН). У 26 больных (27,36%) установлена СН I стадии, у 60 (63,15%) - СН IIА стадии и 9 случаев (9,47%) - СН IIБ стадии.

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

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

Определение плазматическому 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 имуноферментного метода с использованием набора реагентов "Isoprostane (8-iso-Pg F2α) Serum, Tissue ELISA Kit, Bio Assay™" (производство «US Biological», США).

Результаты исследований были обработаны на персональном компьютере с помощью профессионального пакета статистического анализа данных в программе Microsoft Excel и 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 - метод ранговой корреляции Спирмена. Достоверность различий между средними значениями показателей в разных группах проявлялась 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±0,33 мг/л). Повышенный уровень СРБ наблюдался также в группах пациентов, разделенных в зависимости от уровня повышения артериального давления (АД): 1 степени АГ ─ 6,25±0,57 мг/л; 2 степень АГ ─ 6,01±0,77 мг/л; 3 степень АГ─ 6,36±0,45 мг/л. Величина СРБ практически не отличалась между группами (р>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 была обнаружена.

При изучении влияния продолжительности повышения АД на концентрацию СРБ было установлено что, среднее содержание СРБ в плазме крови тем выше, чем заболевание было продолжительнее. Так, у обследуемых пациентов, при продолжительности АГ до 5 лет, величина СРБ составила 6,08±0,63 мг/л; при продолжительности АГ от 5 до 10 лет ─ 6,28±0,51 мг/л и сроком течения АГ более 10 лет ─ 6,38±0,59 мг/л. При проведении однофакторного дисперсионного анализа в общей группе больных, где продолжительность АГ была принята за независимую переменную, а содержание СРБ за зависимую переменную, было показано, что уровень СРБ зависел от продолжительности заболевания (F=9,96; р=0,002).

Таким образом, нами было 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, потенциального риска гипертензии. В гипертензивной популяции установлено, что СРБ является независимым предиктором прогрессирования атеросклероза, более весомым, чем пульсовое и систолическое артериальное давление. Полученные нами 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.1) 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.



Рис. 1. Нормальность распределения показателя 8-изопростана у пациентов на АГ

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±3,12) и (1,41±0,81) пг/мл соответственно, где р <0,05. При этом уровень 8-изопростана у больных АГ в 12,16 раз превышал показатель группы контроля. Количество 8-изопростана в сыворотке крови обследованных больных с разной степенью АГ и лиц контрольной группы показано в таблице 1.

Таблиця 1

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатель | Контроль (n=10) | Обследованные на АГ(n=34) |
| 1 степень АГ | 2 степень АГ | 3 степень АГ |
| 8-изопростан(пг/мл) | 1,41±0,81 | 4,48±1,56\* | 10,02±2,8\*∆ | 25,94±12,2\*∆# |

Примечание:\* - достоверность различий по сравнению с показателями контрольной группы p <0,001; Δ р <0,001 по сравнению с показателями пациентов с АГ 1-й степени; # Р <0,01 по сравнению с показателями пациентов с АГ 2-й степени.

При сопоставлении количества 8-изопростана в сыворотке крови больных АГ, в зависимости от уровня АД, отмечалось статистически достоверное увеличение количества 8-изопростана: в 3,17 раза у лиц с АГ 1-й степени, в 7,1 раза у лиц с АГ 2-й степени и в 18,4 раза у лиц 3-й степени по сравнению с показателями контрольной группы, где p <0,001. У пациентов с АГ 3-й степени последний показатель превышал аналогичный в 5,8 раза (где р<0,001) и в 2,59 раза (где р<0,01) соответственно, у пациентов 1-й и 2-й степеней. У пациентов с АГ 2-й степени величина показателя 8-изопростана была на 123,7% выше по сравнению с пациентами с АГ 1-й степени, а у лиц с АГ 3-й степени величина указанного параметра на 158,9% превышала аналогичный у пациентов с АГ 2-й степени.

Рассмотрим влияние продолжительности повышения АД на уровень 8-изопростана. Так, у пациентов со сроком течения АГ 6,29±3,05 лет величина 8-изопростана составила 9,17±1,72 пг/мл, от 6 до 10 лет (8,33±2,22) ─ 19,37±4,04 пг/мл и продолжительности АГ более 10 лет (14,36±2,06) ─ 14,95±3,79 пг/мл.

Коэффициент корреляции (r) взаимосвязи степени АГ и уровня 8-изопростана равен r=0,11 (р=0,94). Коэффициент корреляции (r) продолжительность АГ последнему показателю равнялся r=0,011 (р=0,948). Учитывая недостоверность, выявленных методом корреляционного анализа взаимосвязей был применен метод однофакторного дисперсионного анализа, позволяющий с достоверностью определить влияние степени АГ и длительности АГ на динамику уровня 8-изопростана. Таким образом, было выявлено влияние степени повышения АД на уровень 8-изопростана в то время как, продолжительность АГ на уровень 8-изопростана не влияла.

При оценке взаимосвязей содержания 8-изопростана и СРБ у пациентов с различной степенью АГ выяснилось, что наиболее сильная прямая достоверная зависимость (r=0,66; р=0,035) между повышением уровня последних показателей наблюдается при начальной АГ 1 степени, а наименьшая обратная - при тяжелом течении АГ 3 степени (r=-0,18; р=0,61) и соответственно при АГ 2 степени взаимосвязь прямая и статистически недостоверная (r=0,246; р=0,49). Это может свидетельствовать о роли ОС в патогенезе АГ как повреждающего механизма, способствует активации иммунных механизмов и дальнейшего прогрессирования заболевания.

ОС является общей магистралью, ведущей к повреждению эндотелия сосудов. Основными характерными для гипертензии нарушениями в сосудистой стенке является 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 О2-, что приводит к окислительной инактивации NO и снижением 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 было показано, что механический стресс приводит к их апоптозу на фоне генерации свободных радикалов (СР) (Tzortzis et al., 1997). Получены данные, что СР оказывают цитотоксическое действие путем активации транскрипции гена нуклеарного фактора kappa B (NF-κB), являющегося одним из звеньев реализации апоптоза клетки, опосредованного фактором некроза опухолей-α (ФНО-α) (Hoffman and Baltimore, 2006). В эксперименте также было показано индуцирующее влияние провоспалительных цитокинов на выработку СР (Cracowski et al., 2000; Lawson et al., 1999). С другой стороны, в ряде работ описывают 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. Так, циклическое напряжение АД увеличивает адгезию растворимых внутриклеточных молекул (SICAM-1) и их экспрессию, а также нарушает регуляцию агрегации эндотелиальных клеток, что приводят к усилению адгезии моноцитов на эндотелии, способствуя развитию его дисфункции (Sung et al., 2003; Dmitriev et al., 2006).

Таким образом, определение параметров оксидативного стресса и системного воспаления, их интенсивности необходимо для адекватной оценки компенсаторных возможностей организма, прогноза течения заболевания и эффективности получаемого лечения.

**Выводы**

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

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

3. 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 обусловливает его использование в качестве независимого маркера системного воспаления при артериальной гипертензии.

**Библиографические ссылки**

Aydın Rodi Tosu, Serafettin Demir, Murat Selcuk, Yuksel Kaya, Aytac Akyol, Mahmut Ozdemir, Erhan Tenekecioglu, 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 2(36), 98-103. [doi.org/10.5114/pwki.2014.43514](http://dx.doi.org/10.5114/pwki.2014.43514)

Ashсheulova, T.V., Zaika, M.V., Gerasimchuk, N.N., 2007. Vzaimosvjaz' immunnoj aktivacii i oksidativnogo stressa pri progressirovanii arterial'noj gipertenzii. [Relationships between immune activation and oxidative stress in arterial hypertension progression]. Ukr.terapevt. zhurn. 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. doi.org/10.1038/sj.jhh.1001785

Cracowski, J.L., Stanke-Labesque, F., Bessard, G.,2000. Isoprostanes: new markets of oxidative stress. Fundamental and clinical aspects. Rev. Med. Interne. 21, 304-307. doi.org/10.1016/s0248-8663(00)80056-9

Davi, G., Ciabattoni, 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. doi.org/10.1161/01.CIR.99.2.224

Davi, G., Alessandrini P., Mezzetti, A., Minotti, G., Bucciarelli, T., Costantini, F., Cipollone, G., Bon, B., Ciabattoni, G., Patrono, C., 1997. In vivo formation of 8-epi-PGF2 is increased in hypercholesterolemia. Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. 17, 3230-3235. doi.org/10.1161/01.ATV.17.11.3230

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. doi.org/10.1023/a:1007608615682.

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. Journal Hypertension. 37, 529-534. [doi.org/10.1161/01.hyp.37.2.529](http://dx.doi.org/10.1161/01.hyp.37.2.529)

Hoffman, A., Baltimore D., 2006. Circuitry of nuclear factor kappa B signaling. Immunol. Rev. 210, 171-186.

doi.org/10.1111/j.0105-2896.2006.00375.x

Jing Wu, Annet Kirabo, Hana, A., 2015. Immune activation caused by vascular oxidation promotes fibrosis and hypertension. Journal of Clinical Investigation - 126(1), 50–67 doi.org/10.1172/jci80761

Kovaljova, O.N., Belovol, A.N., Zaika, M.V., 2005. Rol' oksidativnogo stressa v kardiovaskuljarnoj patologii. Zhurn. [Role of an oxidative stress in cardiovascular pathology]. AMN UkraЇni. 11(4), 660-670 (in Russian).

Kovaljova, O.N., Ashсheulova, T.V., Gerasimchuk, N.N., 2015. Vzaimosvjaz' immunnoj aktivacii i oksidativnogo stressa u bol'nyh gipertonicheskoj bolezn'ju i ih korrekcija kombinirovannoj antigipertenzivnoj terapiej. [Relationship of immune activation and oxidative stress in patients with hypertension and their correction combined antihypertensive therapy]. Nauchnye vedomosti. 16(213), 52-59 (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-izoprostane and antioxidant enzyme activity in patients with arterial hypertension.] Problemy ekologii' ta medycyny. 15(3-4), 13-16. (in Ukrainian).

Kovaljova, O.N., Ashсheulova, 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. 4(201), 5-11 (in Russian).

|  |
| --- |
|  |

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. doi.org/10.1253/circj.72.293

Lawson, J.A., Rokach, J., Fitz Gerald, G.A., 1999. Isoprostanes: formation, analysis and use as indices of lipid peroxidation in vivo. J. Biol. Chemistry. 274, 24441-24444. doi.org/10.1074/jbc.274.35.24441

Marta Czerska, Marek Zieliński, Jolanta Gromadzińska.,2016. Isoprostanes – A novel major group of oxidative stress markers. Int J of Occup Med Environ Health. 29(2), 179-190. [doi.org/10.13075/ijomeh.1896.00596](http://dx.doi.org/10.13075/ijomeh.1896.00596)

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. doi.org/10.1056/nejm199505043321804

Qunwei Liu, Limin Han, Qiufan Du, Ming Zhang, Shenghua Zhou, Xiangqian Shen, 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 essentialhypertension. Clinical and Experimental Hypertension. 38, 365-369. [doi.org/10.3109/10641963.2015.1131285](http://dx.doi.org/10.3109/10641963.2015.1131285)

Susan, J., Allison., 2016. Hypertension: Oxidative stress and immune activation in hypertension. Nature Reviews Nephrology*.* 12, 4. doi.org/10.1038/nrneph.2015.200

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. doi:10.1016/S0895-7061(03)00566-1

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.