

ОГЛЯДИ REVIEWS

УДК 616.12-008.331.1
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.2.11385

Х. Я. Максів, М. І. Марущак

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

ПАТОГЕНЕЗ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ: РОЛЬ ОКИСНЮВАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ

Патогенез артеріальної гіпертензії: роль окиснювальних процесів

Х. Я. Максів, М. І. Марущак

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Резюме. Артеріальна гіпертензія (АГ) є основним чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань, таких, як ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда та хронічна серцева недостатність, що зумовлює актуальність дослідження механізмів, що лежать в основі даного захворювання.

Мета дослідження – проаналізувати літературні джерела щодо особливостей перебігу процесів вільнорадикального окиснення у патогенезі артеріальної гіпертензії.

Матеріали і методи. У дослідженні опрацьовано наукові публікації за останнє десятиліття, які доступні у мережі «Інтернет», ключовими словами були «артеріальна гіпертензія», «патогенез», «вільнорадикальне окиснення».

Результати. У розвитку АГ бере участь підвищення активності ангіотензину II, який зумовлює хронічну реактивацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, порушення балансу пресорних і депресорних систем. Дослідження останніх років свідчить про те, що окрім основних патогенетичних концепцій при розвитку АГ необхідно також враховувати такі механізми, як ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес і неспецифічне запалення. Свідченням цього є також дослідження, в яких описано як оксидативний стрес спричиняє ендотеліальну дисфункцію через зниження біодоступності ключового судинного регулятора NO, а також збільшення затримки натрію і води, зміни симпатичного відтоку, що призводить до підвищення АТ.

Висновки. Результати аналізу літературних джерел підтверджують наше припущення, що однією з найвірогідніших причин АГ є оксидативний стрес.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; оксидативний стрес; патогенез.

Pathogenesis of arterial hypertension: the role of oxidative processes

Ch. Ya. Maksiv, M. I. Marushchak

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: maksiv@tdmu.edu.ua

Summary. Arterial hypertension (AH) is a major risk factor of cardiovascular disease, such as coronary heart disease, myocardial infarction and chronic heart failure, which determines the relevance of the study of the mechanisms underlying this disease.

The aim of the study – to analyze the literature on the peculiarities of the processes of free radical oxidation in the pathogenesis of hypertension.

Materials and Methods. The study examined scientific publications over the past decade, which are available on the Internet, the key words were "hypertension", "pathogenesis", "free radical oxidation".

Results. In the development of hypertension involves an increase in the activity of angiotensin II, which causes chronic reactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system, imbalance of pressor and depressor systems. Recent research suggests that in addition to basic pathogenetic concepts, mechanisms such as endothelial dysfunction, oxidative stress and nonspecific inflammation must be considered in the development of hypertension. This is also evidenced by studies describing how oxidative stress causes endothelial dysfunction due to decreased bioavailability of the key vascular regulator NO, as well as increased sodium and water retention, changes in sympathetic outflow, leading to increased blood pressure.

Conclusions. The results of the analysis of literature sources confirm our assumption that one of the most probable causes of hypertension is oxidative stress.

Key words: arterial hypertension; oxidative stress; pathogenesis.

ВСТУП

Артеріальна гіпертензія (АГ) є основним чинником ризику розвитку серцево-судинних захворю-

вань, таких, як ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда та хронічна серцева недостатність, що зумовлює актуальність дослідження механізмів,

©Х. Я. Максів, М. І. Марущак, 2020

ISSN 2706-6282(print)
ISSN 2706-6290(online)

Вісник медичних і біологічних досліджень
Bulletin of Medical and Biological Research

2, 2020

що лежать в основі даного захворювання. У структурі поширеності серед хвороб системи кровообігу в дорослих саме АГ посідає перше місце, причому за останніми даними в Україні зареєстровано понад 12 млн таких хворих, а це 23 % усього населення країни [1–3]. Загалом, більше 1 млрд дорослих людей у всьому світі мають АГ [4]. Поширеність АГ є високою у всіх соціально-економічних верствах населення, зростаючи з віком, та становить близько 60 % серед населення старше 60 років [5], що обґрунтовує необхідність додаткових знань щодо етіопатогенезу даного захворювання.

Метою дослідження було проаналізувати літературні джерела щодо особливостей перебігу процесів вільнорадикального окиснення у патогенезі артеріальної гіпертензії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідженні опрацьовано наукові публікації за останнє десятиліття, які доступні у мережі «Інтернет», ключовими словами були «артеріальна гіпертензія», «патогенез», «вільнорадикальне окиснення».

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

У даний час під АГ розуміють багатофакторне захворювання, що виникає унаслідок комбінованої дії багатьох генетичних, екологічних та поведінкових чинників. Хоча етіологія АГ у більшості випадків невідома, захворювання, як правило, починається після п'ятдесяти років, часто пов'язане зі збільшенням споживання солі й ожирінням, та має тісний зв'язок із сімейним анамнезом, підкреслюючи можливість генетичної схильності до захворювання [6]. Патогенез АГ є багатофакторним і дуже складним. Чинниками, що відіграють важливу роль у патогенезі АГ, є генетика, активація нейрогормональних систем, таких, як симпатична нервова система та ренін-ангіотензин-альдостеронова система, ожиріння та збільшення споживання солі в їжі [7]. Враховуючи багатофакторний характер гомеостазу АТ, будь-яка його зміна через певний чинник найчастіше компенсується зворотним зв'язком, взаємодоповняльними діями або зміною в деяких інших механізмах контролю, намагаючись повернути АТ у норму. Лише у випадку, коли баланс між фактором/ами порушений настільки, що компенсаторні механізми не здатні відновити баланс, виникає клінічна картина АГ [8].

У зв'язку з широким спектром факторів і механізмів існує декілька концепцій розвитку АГ: нейрогенна теорія Г. Ф. Ланга (1950) і А. Л. М'яникова (1954), об'ємно-сольова теорія А. Гайтона, мембранна теорія Ю. В. Постнова і С. Н. Орлова. Ці концепції враховують роль симпатичної нервової системи (СНС), ренін-ангіотензин-альдостеронової

системи (РААС) і ниркової регуляції балансу натрію у виникненні й прогресуванні АГ [9, 10].

Згідно з нейрогенною теорією, одним з істотних факторів патогенезу АГ залишається хронічний емоційний стрес [11]. Під впливом подразників зовнішнього середовища порушується вища нервова діяльність, що призводить у кінцевому випадку до стійкого порушення вегетативних центрів регуляції АТ [12]. У результаті стимуляції симпатичної нервової системи розвивається периферична вазоконстрикція, збільшується частота серцевих скорочень, вивільняється норадреналін із наднирникових залоз, а також різко зростає системний АТ [13].

Згідно з теорією водно-сольового порушення А. Гайтона, в основі розвитку АГ лежить порушення видільної функції нирок, що призводить до затримки в організмі води і натрію [14]. При цьому підвищення АТ пов'язано з активацією симпатoadреналової системи й підвищенням загального периферичного опору. Для компенсації підвищення АТ розвиваються гіпертензивний діурез і натрійурез [15, 16].

Згідно з мембранною теорією Ю. В. Постнова і С. Н. Орлова, основною причиною підвищення АТ є генетично зумовлений дефект клітинних мембран [17]. Встановлено, що спадкова патологія клітинних мембран призводить до порушення надходження катіонів через плазмолему і підвищення концентрації іонів кальцію в цитоплазмі, що, у свою чергу, зумовлює гіперактивацію симпатoadреналової системи, зміни скорочувальної здатності артеріол і підвищення АТ [18]. Згідно з мембранною концепцією, запропонованою Ю. В. Постновим, структурно-функціональні порушення, виявлені в еритроцитах, залучені у патогенез АГ через їх прояви в органах для тривалої підтримки підвищеного АТ [19]. При цьому зростає концентрація реніну й ангіотензину II, який є вазоконстриктором і виступає медіатором судинного ремоделювання шляхом індукції білкового синтезу в клітинах гладеньких м'язів судин, активації генів цитокінів [20]. Залежно від ангіотензинових рецепторів, з якими взаємодіє ангіотензин II, реалізуються різні його ефекти. Так, при його взаємодії з рецепторами 1 типу спостерігають вазоконстрикцію, судинну проліферацію і запалення, тоді як при взаємодії з рецепторами 2 типу виникає вазодилатація, апоптоз й пригнічення проліферації [21, 22]. У цілому в розвитку АГ бере участь підвищення активності ангіотензину II, який зумовлює хронічну реактивацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, порушення балансу пресорних і депресорних систем [23].

Результати досліджень останніх років свідчать про те, що окрім основних патогенетичних концепцій при розвитку АГ необхідно також враховувати такі механізми, як ендотеліальна дисфункція, окси-

датовний стрес і неспецифічне запалення [24–27]. Ендотеліальна дисфункція пов'язана з патофізіологією різних форм серцево-судинних захворювань, у тому числі з АГ. Її розглядають як порушення, що характеризується зменшенням вазодилатації, прозапальним станом та протромботичних проявами, що призводить до судинного запалення, яке частково може бути опосередковане активними формами оксигену (АФО), утвореним активованими мононуклеарними клітинами [28]. Варто зазначити, що хоча вільні кисневі радикали є посередниками нормальних біологічних ефектів, пов'язаних із функцією судин на клітинному рівні, підвищений їх рівень може спричинити патологічні зміни, що спостерігаються при серцево-судинних захворюваннях [29]. АФО виступають у ролі відновно-чутливих модуляторів АТ [30]. Ряд дослідників представили результати, які вказують на підвищену концентрацію АФО як у пацієнтів з АГ, так і за умови різних експериментальних моделей гіпертензії [31–33]. Крім того, ця гіперпродукція АФО супроводжується зниженням антиоксидантного потенціалу [34]. Такі дані підтверджують участь судинного окиснювального стресу в механізмі розвитку АГ [35]. Крім того було виявлено сильний зв'язок між параметрами АТ та рівнем 8-ізопростану, який є маркером оксидативного стресу [36]. Варто зазначити, що в експериментальних моделях із генетичним дефіцитом ензимів, що генерують АФО, рівень АТ нижчий порівняно з даними у нелінійних тварин [37, 38].

Серед АФО у судинній системі особливо важливими є супероксид-аніон радикал і гідрогену пероксид. Супероксид-аніон радикал є одним із найважливіших джерел вільних радикалів в організмі, який виробляється у мітохондріях. Варто відмітити, що у судинах можуть існувати різні джерела АФО. Одним з найбільш досліджуваних джерел вільних радикалів є NADPH оксидаза. Кілька інших ензимів, включаючи NO-синтазу, ксантиноксидазу та мітохондріальні ензими, також можуть сприяти генерації АФО. Судинна система та нирки також є джерелами кисневих радикалів, дериватів NADPH-оксидази, що відіграє важливу роль в ураженні судин та дисфункції нирок. Ця система функціонує як донор електронів і каталізує зменшення кисню NADPH, що збільшує генерацію супероксидної регуляції NADPH оксидази у хворих на АГ.

Функція супероксид аніон-радикалу (похідного NADPH-оксидази) – це інактивація монооксиду нітрогену (NO) у реакції, яка утворює пероксинітрит, що призводить до порушення вазодилатації, пов'язаної з ендотелієм. NADPH-оксидаза є початковим джерелом АФО. Супероксид аніон-радикал поєднується з NO, який синтезується ендотеліальною NO-синтазою (eNOS), утворюючи пероксинітрит. У свою чергу, пероксинітрит окиснює і дестабілізує eNOS для отримання додаткового

супероксид аніон-радикалу. [39]. Окиснення або дефіцит тетрагідробіоптерину та L-аргініну, які є двома кофакторами дії eNOS, пов'язані з роз'єднанням шляху L-аргінін-NO, що призводить до збільшення eNOS опосередкованої генерації супероксид аніон-радикалу і зменшення утворення NO [40]. Ксантиноксидаза, яка на думку дослідників, бере участь у механізмах розвитку АГ, також є важливим джерелом АФО в ендотелії судин. Ксантиноксидоредуктаза (КОР) каталізує два останні кроки метаболізму пурину (окиснення гіпоксантину до ксантину та ксантину до сечової кислоти) та відновлення оксигену до супероксиду. Як транскрипційний, так і посттрансляційний механізми регулюють функцію КОР. Експресія КОР може бути підвищена за рахунок ангіотензину II, запальних цитокінів та гіпоксії. КОР існує у 2 формах: ксантиндегідрогенази, яка перетворюється в ксантиноксидазу за допомогою окиснення сульфгідрильної групи або обмеженого протеолізу. Під час перетворення гіпоксантину в сечову кислоту ксантиноксидаза виробляє супероксидні аніони з оксигену і згодом генерує гідрогену пероксид, тоді як ксантиндегідрогеназа використовує NAD⁺ для генерування NADH [41].

Варто відмітити, що результати окремих досліджень показали, що ангіотензин II сприяє не тільки розвитку АГ, але і ушкодженню АГ-опосередкованих органів через стимуляцію NADH та NADPH оксидаз, збільшення АФО, у тому числі супероксид-аніон радикал, що веде до запалення. Крім того, інтерлейкін-6 під впливом ангіотензину II сприяє виробленню NADH та NADPH, змінюючи судинну проникність, звуження та ступінь фіброзу [42, 43].

Реакція пероксинітриту з ліпідами призводить до пероксидного окиснення з утворенням кон'югованих дієнів та малонового діальдегіду (МДА) [44]. Продукти пероксидного окиснення можуть проявляти себе як токсичні біфункціональні електрофіли завдяки реакційній здатності з білками, фосфоліпідами та ДНК, утворюючи кінцеві стабільні продукти з утворенням пропан-аддуктів [45]. Отже, зміна властивостей молекули, наприклад її заряду, може призвести до модифікованих взаємодій клітина-матриця. Відомо, що пероксили ліпідів, які зазвичай наявні в ліпопротеїнах або мембранах, індують пероксидацію ліпідів, інгібують мітохондріальну систему надходження електронів та окиснюють сульфгідрильні групи протеїнів, змінюючи їх функцію або порушуючи шляхи проведення сигналу [46].

Неензимне пероксидне окиснення арахідонової кислоти призводить до утворення F₂-ізопростанів, які також є продуктами пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). F₂-ізопростани є потужними судинозвужувальними простаноїдами, утвореними з етерифікованої арахідонової кислоти, ката-

лізованої вільними радикалами (не каталізується циклооксигеназами) при оксидативному стресі. Через механізм їх утворення, специфічні структурні особливості, що відрізняють їх від інших продуктів, що утворюються вільними радикалами, та їх хімічну стійкість, вони найвірогідніше відображають процес ПОЛ в організмі [47]. 8-Iso-PGF₂α, основний F₂-ізопростан, в даний час вважається одним із найнадійніших показників окиснювального стресу *in vivo*, а підвищене утворення ізопростанів пов'язане з багатьма серцево-судинними факторами ризику [48]. Однак результати досліджень показали суперечливі результати щодо АГ та ізопростанів, тому зв'язок між F₂-ізопростанами та АГ все ще залишається невизначеним [49–51].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бичкова Н. Г. Імунологічні аспекти перебігу артеріальної гіпертензії, поєднаної з хронічним обструктивним захворюванням легень / Н. Г. Бичкова, С. А. Бичкова, Г. А. Таран // Український кардіологічний журнал. – 2016. – № 6. – С. 58–63.
2. Chronic heart failure causes osteopathy or is osteopathy a factor in development of chronic heart failure? / M. Marushchak, I. Krynytska, A. Mikolenko [et al.] // *AJPCR*. – 2018. – Vol. 11. – No. 1. – P. 111–115.
3. Investigation of bone mineralization in patients with coronary heart disease complicated by chronic heart failure, Stage II-A / I. Krynytska, M. Marushchak, T. Zaets [et al.] // *Georgian Medical News*. – 2017. – No. 267. – P. 43–48.
4. Iqbal A. M. Essential Hypertension / A. M. Iqbal, S. F. Jamal // [Updated 2019 Dec 1]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
5. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19•1 million participants // *Lancet*. – 2017. – No. 389 (10064). – P. 37–55.
6. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension / M. A. Weber, E. L. Schiffrin, W. B. White [et al.] // *J. Hypertens*. – 2014. – Vol. 16. – No. 1. – P. 14–26.
7. Bolívar J. J. Essential Hypertension: An Approach to Its Etiology and Neurogenic Pathophysiology / J. J. Bolívar // *International Journal of Hypertension*. – 2013. – P. 11.
8. Essential hypertension and oxidative stress: New insights / J. González, N. Valls, R. Brito [et al.] // *World Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 6. – No. 6. – P. 353–366.
9. Relationships between selected gene polymorphisms and blood pressure sensitivity to weight loss in elderly persons with hypertension / W. J. Kostis, J. Cabrera, W. C. Hooper [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 61. – No. 4. – P. 857–863.
10. Bachmann S. Regulation of renal Na-(K)-Cl cotransporters by vasopressin / S. Bachmann, K. Mutig // *Pflugers Arch*. – 2017. – Vol. 469. – No. 7. – P. 889–897.
11. Lucini D. May autonomic indices from cardiovascular variability help identify hypertension? / D. Lucini, N. Solaro, M. Pagani // *J. Hypertens*. – 2014. – Vol. 32. – No. 2. – P. 363–373.
12. Коваль Е. А. Характер ремоделирования сосудистой стенки у женщин с артериальной гипертензией: взаимосвязь с вариабельностью сердечного ритма и артериальным давлением / Е. А. Коваль, И. Н. Зубко // *Запорожский медицинский журнал*. – 2013. – № 4 (79). – С. 90–92.
13. Cardiac sympathetic afferent reflex and its implications for sympathetic activation in chronic heart failure and hypertension / W. W. Chen, X. Q. Xiong, Q. Chen [et al.] // *Acta Physiol*. – 2015. – Vol. 213. – No. 4. – P. 778–794.
14. Pathogenesis and clinical physiology of hypertension / M. Singh, G. A. Mensah, G. Bakris // *Cardiol. Clin*. – 2010. – Vol. 28. – No. 4. – P. 545–559.
15. Renal dysfunction induced by kidney-specific gene deletion of Hsd11b2 as a primary cause of salt-dependent hypertension / K. Ueda, M. Nishimoto, D. Hirohama [et al.] // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 70. – No. 1. – P. 111–118.
16. Корреляции артериального давления и одновалентных катионов плазмы крови и их выведения почками у больных гипертонической болезнью при психоэмоциональной нагрузке / Н. А. Кручинина, И. Е. Ганелина, А. А. Панов [и др.] // *Артериальная гипертензия*. – 2017. – № 23 (6). – С. 582–588.
17. Orlov S. N. NKCC1 and hypertension: a novel therapeutic target involved in regulation of vascular tone and renal function / S. N. Orlov, J. Tremblay, P. Hamet // *Curr. Opin. Nephrol. Hypert.* – 2010. – Vol. 19. – No. 2. – P. 163–168.
18. Алёшина О. К. Некоторые факторы риска развития первичной артериальной гипертензии у детей / О. К. Алёшина // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2013. – № 1. – С. 9–12.
19. Мембранные нарушения в патогенезе основных факторов риска сердечно-сосудистой смерти - артериальной гипертензии и дислипидемии / В. Н. Ослопов, Н. Р. Хасанов, Д. Н. Чугунова [и др.] // *Вестник современной клинической медицины*. – 2013. – № 5. – С. 34–38.
20. Renin Inhibition with Aliskiren: a decade of clinical experience / N. D. Pantzaris, E. Karanikolas, K. Tsiotsios [et al.] // *J. Clin. Med*. – 2017. – Vol. 6. – No. 6. – P. 61.
21. AT1 receptor signaling pathways in the cardiovascular system / T. Kawai, S. J. Forrester, S. O'Brien [et al.] // *Pharmacol. Res*. – 2017. – Vol. 125. – P. 4–13.
22. Are genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system associated with essential hyperten-

ВИСНОВКИ

- sion? Evidence from genome-wide association studies / L. D. Ji, J. Y. Li, B. B. Yao [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2017. – Vol. 31. – No. 11. – P. 695–698.
23. Predictive accuracy in the neuroprediction of rearest / E. Aharoni, J. Mallett, G. M. Vincent [et al.] // *Soc. Neurosci.* – 2014. – Vol. 9. – No. 4. – P. 332–336.
24. Genetic markers of inflammation and their role in cardiovascular disease / K. Raman, M. Chong, G. G. Akhtar-Danesh [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 29. – No. 1. – P. 67–74.
25. Genetic markers of inflammation may not contribute to metabolic traits in Mexican children / N. Vashi, C. Stryjecki, J. Peralta-Romero [et al.] // *Peer J.* – 2016. – Vol. 4.
26. Transglutaminase is a critical link between inflammation and hypertension / R. Luo, C. Liu, S. E. Elliott [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5. – No. 7.
27. Association between microRNA polymorphisms and coronary heart disease: a meta-analysis / X. Xie, X. Shi, X. Xun [et al.] // *Herz.* – 2017. – Vol. 42. – No. 6. – P. 593–603.
28. The antioxidant therapy: new insights in the treatment of hypertension / D. Sorriento, N. De Luca, B. Trimarco [et al.] // *Frontiers in Physiology.* – 2018. – Vol. 9. – P. 258.
29. Rodrigo R. Oxidative stress and essential hypertension / R. Rodrigo, R. Brito, J. González // *Intech. Open.* – 2016.
30. Mitochondria-derived reactive oxygen species and vascular MAP kinases: comparison of angiotensin II and diazoxide / S. Kimura, G. X. Zhang, A. Nishiyama [et al.] // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45. – No. 3. – P. 438–444.
31. Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension / J. Redon, M. R. Oliva, C. Tormos [et al.] // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 41. – No. 5. – P. 1096–1101.
32. Enhanced oxidative stress and impaired thioredoxin expression in spontaneously hypertensive rats / M. Tanito, H. Nakamura, Y. W. Kwon [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2004. – Vol. 6. – No. 1. – P. 89–97.
33. Touyz R. M. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? / R. M. Touyz // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 44, No. 3. – P. 248–252.
34. Briones A. M. Oxidative stress and hypertension: current concepts / A. M. Briones, R. M. Touyz // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2010. – Vol. 12. – No. 2. – P. 135–142.
35. Paravicini T. M. Redox signalling in hypertension / T. M. Paravicini, R. M. Touyz // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 71. – No. 2. – P. 247–258.
36. Rodrigo R. Advances in hypertension research / R. Rodrigo // Nova Science Publishers, Incorporated. – 2013.
37. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension / U. Landmesser, S. Dikalov, S. R. Price [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111. – No. 8. – P. 1201–1209.
38. Decreased blood pressure in NOX1-deficient mice / G. Gavazzi, B. Banfi, C. Deffert [et al.] // *FEBS Lett.* – 2006. – Vol. 580, No. 2. – P. 497–504.
39. Exercise training, NADPH oxidase p22phox gene polymorphisms, and hypertension / D. L. Fairheller, M. D. Brown, J. Y. Park [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2009. – Vol. 41. – No. 7. – P. 1421–1428.
40. Єфіменко Н. В. Вплив L-аргініну і L-NAME на функціональні та фізико-хімічні властивості гемоглобіну за експериментальної хронічної алкогольної інтоксикації / Н. В. Єфіменко, К. П. Дудок, Н. О. Сибірна // *Біологічні Студії / Studia Biologica.* – 2015. – № 2. – С. 85–98.
41. Cicalese S. Xanthine oxidase inhibition as a potential treatment for aortic stiffness in hypertension / S. Cicalese, R. Scalia, S. Eguchi // *American Journal of Hypertension.* – 2019. – Vol. 32, 3. – P. 234–236.
42. Mulvany M. J. Small artery remodelling in hypertension / M. J. Mulvany // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.* – 2012. – Vol. 110, No. 1. – P. 49–55.
43. Arterial hypertension and interleukins: Potential therapeutic target or future diagnostic marker? / D. M. Tanase, E. M. Gosav, S. Radu [et al.] // *International Journal of Hypertension.* – 2019. – P. 17.
44. Atherogenic profile in preeclampsia / A. Var, N. K. Kuşcu, F. Koyuncu [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics.* – 2003. – Vol. 268. – No. 1. – P. 45–47.
45. Blair I. A. Lipid hydroperoxide-mediated DNA damage / I. A. Blair // *Experimental Gerontology.* – 2001. – Vol. 36, No. 9. – P. 1473–1481.
46. Oxidative stress-related biomarkers in essential hypertension and ischemia-reperfusion myocardial damage / R. Rodrigo, M. Libuy, F. Feliú [et al.] // *Disease Markers.* – 2013. – Vol. 35, No. 6. – 18 p.
47. Vascular biology of the isoprostanes / J. L. Cracowski, P. Devillier, T. Durand [et al.] // *Journal of Vascular Research.* – 2001. – Vol. 38, No. 2. – P. 93–103.
48. 24-Hour ambulatory blood pressure associates inversely with prostaglandin F_{2α}, interleukin-6 and F₂-isoprostane formation in a Swedish population of older men / J. Helmersson-Karlqvist, K. Björklund-Bodegård, A. Larsson [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2012. – Vol. 5, No. 2. – P. 145–153.
49. Increased plasma 8-isoprostane levels in hypertensive subjects: the Tsurugaya Project / A. Hozawa, S. Ebihara, K. Ohmori [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2004. – Vol. 27. – No. 8. – P. 557–561.
50. Oxidative stress in human hypertension: association with antihypertensive treatment, gender, nutrition, and lifestyle / N. C. Ward, J. M. Hodgson, I. B. Puddey [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2004. – Vol. 36, No. 2. – P. 226–232.
51. Cracowski J. L. The putative role of isoprostanes in human cardiovascular physiology and disease: following the fingerprints / J. L. Cracowski // *Heart.* – 2003. – Vol. 89, No. 8. – P. 821–822.
52. Harrison D. G. The mosaic theory revisited: common molecular mechanisms coordinating diverse organ and cellular events in hypertension / D. G. Harrison // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2013. – Vol. 7, No. 1. – P. 68–74.
53. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension / F. Montecucco, A. Pende, A. Quercioli [et al.] // *J Nephrol.* – 2011. – No. 24 (1). – P. 23–34.
54. Montezano A. C. Oxidative stress, Noxs, and hypertension: experimental evidence and clinical controversies / A. C. Montezano, R. M. Touyz // *Ann. Med.* – 2012. – Vol. 44 (1). – P. 2–16.
55. Martin C. Mechanical and circulating biomarkers in isolated clinic hypertension / C. Martin, J. Cameron, B. McGrath // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2008. – Vol. 35. – No. 4. – P. 402–408.
56. Oxidative stress and hypertension / D. G. Harrison, M. C. Gongora, T. J. Guzik [et al.] // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2007. – Vol. 1, No. 1. – P. 30–44.
57. Pathophysiology of isoprostanes in the cardiovascular system: implications of isoprostane-mediated thromboxane A₂ receptor activation / J. Bauer, A. Ripperger, S. Frantz [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 171, No. 13. – P. 3115–3131.

REFERENCES

1. Bychkova NG, Bychkova SA, Taran GA. [Immunological aspects of the course of arterial hypertension combined with chronic obstructive pulmonary disease]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2016;6: 58-63. Ukrainian.
2. Marushchak M, Krynytska I, Mikolenko A, Andreychyn Y, Bodnar Y, Chornomydz I. Chronic heart failure causes osteopathy or is osteopathy a factor in development of chronic heart failure? *AJPCR*. 2018;11(1): 111-5.
3. Krynytska I, Marushchak M, Zaets T, Savchenko I, Habor H. Investigation of bone mineralization in patients with coronary heart disease complicated by chronic heart failure, Stage II-A. *Georgian Medical News*. 2017;267: 43-8.
4. Iqbal AM, Jamal SF. Essential Hypertension. [Updated 2019 Dec 1]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
5. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet*. 2017;389 (10064): 37-55.
6. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, Flack JM, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J. Hypertens*. 2014;16(1): 14-26.
7. Bolívar JJ. Essential Hypertension: An Approach to Its Etiology and Neurogenic Pathophysiology. *International Journal of Hypertension*. 2013;11.
8. González J, Valls N, Brito R, Rodrigo R. Essential hypertension and oxidative stress: New insights. *World Journal of Cardiology*. 2014;6(6): 353-66.
9. Kostis WJ, Cabrera J, Hooper WC, Whelton PK, Espeland MA, Cosgrove NM, Cheng JQ. Relationships between selected gene polymorphisms and blood pressure sensitivity to weight loss in elderly persons with hypertension. *Hypertension*. 2013;61(4): 857-63.
10. Bachmann S, Mutig K. Regulation of renal Na-(K)-Cl cotransporters by vasopressin. *Pflugers Arch*. 2017;469(7-8): 889-97.
11. Lucini D, Solaro N, Pagani M. May autonomic indices from cardiovascular variability help identify hypertension? *J Hypertens*. 2014;32(2): 363-73.
12. Koval EA, Zubko IN. [The nature of vascular wall remodeling in women with arterial hypertension: the relationship with heart rate variability and blood pressure]. *Zaporozhskiy meditsynskiy zhurnal*. 2013;4(79): 90-2. Russian.
13. Chen WW, Xiong XQ, Chen Q, Li YH, Kang YM, Zhu GQ. Cardiac sympathetic afferent reflex and its implications for sympathetic activation in chronic heart failure and hypertension. *Acta Physiol*. 2015;213(4): 778-94.
14. Singh M, Mensah GA, Bakris G. Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. *Cardiol. Clin*. 2010;28(4): 545-59.
15. Ueda K, Nishimoto M, Hirohama D, Ayuzawa N, Kawarazaki W, Watanabe A, Shimosawa T, et al. Renal dysfunction induced by kidney-specific gene deletion of *Hsd11b2* as a primary cause of salt-dependent hypertension. *Hypertension*. 2017;70(1): 111-18.
16. Kruchinina NA, Ganelina IE, Panov AA, Poroshin EE. [Correlation of blood pressure and monovalent cations of blood plasma and their excretion by the kidneys in hypertensive patients with psychoemotional stress]. *Arterialnaya gipertenziya*. 2017;23(6): 582-88. Russian.
17. Orlov SN, Tremblay J, Hamet P. *NKCC1* and hypertension: a novel therapeutic target involved in regulation of vascular tone and renal function. *Curr Opin Nephrol Hypert*. 2010;19(2): 163-8.
18. Aleshina OK. Some risk factors for the development of primary arterial hypertension in children. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiiy vestnik*. 2013;1: 9-12. Russian.
19. Oslopov VN, Khasanov NR, Chugunova DN, Mutasim BH. [Membrane disorders in the pathogenesis of the main risk factors for cardiovascular death – arterial hypertension and dyslipidemia]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2013;5: 34-38. Russian.
20. Pantzaris ND, Karanikolas E, Tsiotsios K, Velissaris D. Renin Inhibition with Aliskiren: a decade of clinical experience. *J Clin Med*. 2017;6(6): 61.
21. Kawai T, Forrester SJ, O'Brien S, Baggett A, Rizzo V, Eguchi S. *AT1* receptor signaling pathways in the cardiovascular system. *Pharmacol Res*. 2017;125: 4-13.
22. Ji LD, Li JY, Yao BB, Cai XB, Shen QJ, Xu J. Are genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system associated with essential hypertension? Evidence from genome-wide association studies. *J Hum Hypertens*. 2017;31(11): 695-8.
23. Aharoni E, Mallett J, Vincent GM, Harenski CL, Calhoun VD, Sinnott-Armstrong W, Gazzaniga MS, et al. Predictive accuracy in the neuroprediction of rearest. *Soc Neurosci*. 2014;9(4): 332-6.
24. Raman K, Chong M, Akhtar-Danesh GG, D'Mello M, Hasso R, Ross S, Xu F. Genetic markers of inflammation and their role in cardiovascular disease. *Can J Cardiol*. 2013;29(1): 67-74.
25. Vashi N, Stryjecki C, Peralta-Romero J, Suarez F, Gomez-Zamudio J, Burguete-Garcia AI, Cruz M, et al. Genetic markers of inflammation may not contribute to metabolic traits in Mexican children. *Peer J*. 2016;4.
26. Luo R, Liu C, Elliott SE, Wang W, Parchim N, Iriyama T, Daugherty PS. Transglutaminase is a critical link between inflammation and hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(7).
27. Xie X, Shi X, Xun X, Rao L. Association between microRNA polymorphisms and coronary heart disease: a meta-analysis. *Herz*. 2017;42(6): 593-603.
28. Sorriento D, De Luca N, Trimarco B, Iaccarino G. The antioxidant therapy: new insights in the treatment of hypertension. *Frontiers in physiology*. 2018;9: 258.
29. Rodrigo R, Brito R, González J. Oxidative stress and essential hypertension. *Intech. Open*. 2016.
30. Kimura S, Zhang GX, Nishiyama A, Shokoji T, Yao L, Fan YY, Rahman M, et al. Mitochondria-derived reactive oxygen species and vascular MAP kinases: comparison of angiotensin II and diazoxide. *Hypertension*. 2005;45(3): 438-44.
31. Redon J, Oliva MR, Tormos C, Giner V, Chaves J, Iradi A, Sáez GT. Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension. *Hypertension*. 2003;41(5): 1096-101.
32. Tanito M, Nakamura H, Kwon YW, Teratani A, Masutani H, Shioji K, Kishimoto C, et al. Enhanced oxidative stress and impaired thioredoxin expression in

spontaneously hypertensive rats. *Antioxid. Redox Signal.* 2004;6 (1): 89-97.

33. Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? *Hypertension.* 2004;44(3): 248-52.

34. Briones AM, Touyz RM. Oxidative stress and hypertension: current concepts. *Curr. Hypertens. Rep.* 2010;12(2): 135-42.

35. Paravicini TM, Touyz RM. Redox signalling in hypertension. *Cardiovasc. Res.* 2006;71(2): 247-58.

36. Rodrigo R. *Advances in hypertension research.* Nova Science Publishers, Incorporated. 2013.

37. Landmesser U, Dikalov S, Price SR, McCann L, Fukui T, Holland SM, Mitch WE, et al. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J. Clin. Invest.* 2003;111(8): 1201-1209.

38. Gavazzi G, Banfi B, Deffert C, Fiette L, Schappi M, Herrmann F, Krause KH. Decreased blood pressure in NOX1-deficient mice. *FEBS Lett.* 2006;580(2): 497-504.

39. Fearheller DL, Brown MD, Park JY, Brinkley TE, Basu S, Hagberg JM, Ferrell RE, et al. Exercise training, NADPH oxidase p22phox gene polymorphisms, and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(7): 1421-8.

40. Efimenko NV, Dudok KP, Sibirna NO. [Influence of L-arginine and L-NAME on functional and physicochemical properties of hemoglobin in experimental chronic alcohol intoxication]. *Bioloichni Studiyi / Studia Biologica.* 2015;2: 85-98. Ukrainian.

41. Cicalese S, Scalia R, Eguchi S. Xanthine oxidase inhibition as a potential treatment for aortic stiffness in hypertension. *American Journal of Hypertension.* 2019;32(3): 234-6.

42. Mulvany MJ. Small artery remodelling in hypertension. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.* 2012;110(1): 49-55.

43. Tanase DM, Gosav EM, Radu S, Ouatu A, Rezus C, Ciocoiu M, Costea CF, et al. Arterial hypertension and interleukins: Potential therapeutic target or future diagnostic marker? *International Journal of Hypertension.* 2019; 17.

44. Var A, Kuşcu NK, Koyuncu F, Uyanik BS, Onur E, Yildirim Y, Oruç S. Atherogenic profile in preeclampsia. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2003;268(1): 45-47.

45. Blair IA. Lipid hydroperoxide-mediated DNA damage. *Experimental Gerontology.* 2001;36(9): 1473-81.

46. Rodrigo R, Libuy M, Feliú F, Hasson D. Oxidative stress-related biomarkers in essential hypertension and ischemia-reperfusion myocardial damage. *Disease Markers.* 2013;35(6): 18.

47. Cracowski JL, Devillier P, Durand T, Stanke-Labesque F, Bessard G. Vascular biology of the isoprostanes. *Journal of Vascular Research.* 2001;38(2): 93-103.

48. Helmersson-Karlqvist J, Björklund-Bodegård K, Larsson A, Basu S. 24-Hour ambulatory blood pressure associates inversely with prostaglandin F2 α , interleukin-6 and F2-isoprostane formation in a Swedish population of older men. *Int J Clin Exp Med.* 2012;5(2): 145-53.

49. Hozawa A, Ebihara S, Ohmori K, Kuriyama S, Uga-jin T, Koizumi Y, Suzuki Y. Increased plasma 8-isoprostane levels in hypertensive subjects: the Tsurugaya Project. *Hypertens Res.* 2004;27(8): 557-61.

50. Ward NC, Hodgson JM, Puddey IB, Mori TA, Beilin LJ, Croft KD. Oxidative stress in human hypertension: association with antihypertensive treatment, gender, nutrition, and lifestyle. *Free Radic Biol Med.* 2004;36(2): 226-32.

51. Cracowski JL. The putative role of isoprostanes in human cardiovascular physiology and disease: following the fingerprints. *Heart.* 2003;89(8): 821-2.

52. Harrison DG. The mosaic theory revisited: common molecular mechanisms coordinating diverse organ and cellular events in hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2013;7(1): 68-74.

53. Montecucco F, Pende A, Quercioli A, Mach F. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension. *J Nephrol.* 2011;24(1): 23-34.

54. Montezano AC, Touyz RM. Oxidative stress, Noxs, and hypertension: experimental evidence and clinical controversies. *Ann Med.* 2012;44(1): 2-16.

55. Martin C, Cameron J, McGrath B. Mechanical and circulating biomarkers in isolated clinic hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35(4): 402-08.

56. Harrison DG, Gongora MC, Guzik TJ, Widder J. Oxidative stress and hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2007;1(1): 30-44.

57. Bauer J, Ripperger A, Frantz S, Ergun S, Schwedhelm E, Benndorf RA. Pathophysiology of isoprostanes in the cardiovascular system: implications of isoprostane-mediated thromboxane A2 receptor activation. *Br J Pharmacol.* 2014;17(13): 3115-31.

Отримано 03.03.20