



ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.12.-008.331.1-036:612.015.11

РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В СТАНОВЛЕНИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

О.Н. КОВАЛЁВА
Т.В. АЩЕУЛОВА
Н.Н. ГЕРАСИМЧУК
Н.А. САФАРГАЛИНА-КОРНИЛОВА

*Харьковский национальный
медицинский университет,
Украина*

e-mail: pim1bioetics@gmail.com

В статье представлено определение понятия оксидативный стресс, перечислены важнейшие оксиданты и механизмы их повреждающего действия. Обсуждена роль оксидативного стресса в патогенезе гипертонической болезни. Особое внимание уделено 8-изопростану, как главному биологическому маркеру оксидативного стресса.

Ключевые слова: оксидативный стресс, антиоксидантная защита, гипертоническая болезнь, 8-изопростан.

Экспериментальными и клиническими исследованиями установлено, что в основе ведущих метаболических процессов человека лежат окислительно-восстановительные реакции. Среди них особую роль играют свободнорадикальные реакции, ведущие к образованию перекисных соединений. Согласно теории свободнорадикального (перекисного) окисления, сформулированной А.Н. Бахом, окисление органической молекулы кислородом протекает по принципу цепного механизма. Инициаторами окисления всегда выступают свободные радикалы – частицы имеющие неспаренный электрон и обладающие значительно большей реакционной способностью по отношению к их нерадикальным аналогам [2]. Многие свободные радикалы являются цитотоксическими и приводят к развитию патологических состояний.

Все функционально важные свободные радикалы (СР), образующиеся в организме человека, содержат кислород. Среди побочных продуктов нормальных метаболических процессов в клетке есть целый ряд, обладающих окислительными свойствами, и среди них главное место принадлежит так называемым "активным формам кислорода" (АФК) [38], к которым относятся супероксидный радикал (O_2^-), гидроксильный радикал (ОН \cdot), оксид азота (NO \cdot), пероксинитрит (ONOO \cdot), перекись водорода (H_2O_2), гипохлорная кислота (HOCl) [4, 6].

Отмечается, что основные формы АФК первично являются нормальными компонентами клеточного метаболизма и выполняют важнейшие регуляторные и метаболические функции в организме. Свободнорадикальные реакции являются необходимыми для образования многих жизненно необходимых ферментов, а также для нормальной функции иммунной системы и ее компонентов (нейтрофилы, макрофаги и др.). Они абсолютно необходимы для активации многих транскрипционных факторов, участвующих в экспрессии генов, осуществляют трансдукцию гормональных и клеточных сигналов, регулируют процессы биоэнергетики, окисления ксенобиотиков, бактерицидной защиты, клеточного размножения. [20, 32]. Свободнорадикальные процессы лежат в основе синтеза многих биологически активных соединений, таких, как лейкотриены, пуриновые дезоксирибонуклеотиды, мочевая кислота, макроэргических соединений, играют немаловажную роль в регуляторных процессах. Резкие колебания их концентрации в клетках и тканях могут послужить причиной многих патологических состояний в организме наиболее значимые из них: активация генов пролиферации, генов апоптоза, экспрессия цитокинов, повреждение ДНК, цитотоксичность, что в свою очередь, усиливает выработку оксидантов [21, 39].

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 [1, 5]. Оксидативный стресс является общей магистралью, ведущей к повреждению эндотелия сосудов.



Их реактивная агрессивность сдерживается мощной антиоксидантной системой. Нарушение равновесия между синтезом и элиминацией форм реактивного кислорода, таких как супероксид анион (O_2^-) и перекись водорода (H_2O_2), влияет на гомеостаз клеточного окислительного напряжения, играет важную роль в развитии артериальной гипертензии (АГ) [29]. Неконтролируемая генерация АФК и их производных вызывает повреждение белков, нуклеиновых кислот, ферментов, биомембран и в конечном итоге приводит к развитию патологических состояний. Оксидативный стресс приводит к повреждению наиболее важных полимеров – нуклеиновых кислот, белков, липидов и возникновению клеточных мутаций, что может привести к гибели клеток или их злокачественному перерождению [36].

Для больных гипертонической болезнью (ГБ) характерны выраженная активация продукции свободных радикалов и формирования состояния оксидативного стресса [37].

Установлено повышение уровня перекиси водорода в плазме больных с АГ. К тому же этот показатель был больше у таких больных с АГ, у которых эта болезнь наблюдалась в семье. Интересно, что у людей с нормальными цифрами артериального давления (АД), но с генетической предрасположенностью к развитию АГ (заболеваемость АГ в семье) содержание в крови перекиси водорода было значительно выше, чем у пациентов, где не было такой наследственности. Эти данные свидетельствуют, что повышенный синтез перекиси водорода генетически детерминированный и предшествует развитию АГ [5].

Таким образом, на развитие функциональных и структурных нарушений сердечно-сосудистой системы указывает формирование ОС, вследствие повышенного образования АФК, особенно супероксидного аниона (O_2^-), и недостаточности механизмов антиоксидантной защиты. Реактивные виды кислорода образуются во всех типах клеток и вызывают нарушение регуляции физиологических процессов, вызывает структурные и функциональные изменения при гипертензии [5, 7].

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 NO, а избыточным образованием O_2^- , что приводит к окислительной инактивации NO и снижением его биодоступности [37].

Фермент NO-синтаза, под действием которого образуется эта АФК, имеется также в макрофагах, нейтрофилах и многих других клетках. Его экспрессия происходит при развитии воспаления, в ответ на бактериальные эндотоксины и цитокины. Кофактором NO-синтазы является тетрагидробиоптерин. При его окислении фермент начинает продуцировать супероксиданион, тем самым, усиливая ОС.

In vitro супероксид анион связывается с NO и уменьшает его биологическую активность, а следовательно вазодилатацию [8]. Биологическая активность NO in vivo определяется уровнем не только синтеза, но и деградации и / или взаимодействия с другими компонентами крови, в частности, содержащими функциональные сульфгидрильные группы [23]. Прежде циркулирующий пул NO строит S-нитрозотиолы, которые рассматривают как буферную систему, которая принимает важное участие в депонировании и транспорте NO. Особенно важно то, что S-нитрозотиолы способны освобождать NO в местах потребности в нем. Это освобождение может быть опосредовано ионами металлов, тиоловыми группами и некоторыми ферментами, например глутатионпероксидазой [8].

Наличие неспаренных электронов в O_2^- вызывает химическую нестабильность и высокую реактивность этого аниона (рис. 1). В результате реакции O_2^- с NO образуется пероксинитрит ($ONOO^-$) – мощный оксидант, ответственный за повреждение тканей, а затем пероксиазотистая кислота ($HOONO$), которая превращается в двуоксид азота и особо активный гидроксильный радикал. Это приводит, по крайней мере к двум результатам: во-первых, к нарушению эндотелий зависимой вазодилатации, что сопровождается недостаточной перфузией органов и системной артериальной гипертензии; во-вторых, к мощному повреждающему действию на клетки и усугублению воспаления гидроксильного радикала [5].

Кроме того, в зависимости от антиоксидантного потенциала микроокружения индуцибельная-NO синтаза (i-NOS) может действовать как образующий пероксинитрит фермент. В сосудистых клетках пероксинитрит окисляет белки, ДНК и липиды. Пероксинитрит вступает в реакцию с тирозиновыми остатками белков с образованием нитротирозина и с тиолами альбумина или глутатиона, образуя S-нитрозотиолы, которые выступают как доноры NO, который сам по себе является кардиопротекторной и антиоксидантной молекулой. Таким образом, взаимодействие с тиолами может предотвратить токсические эффекты пероксинитрита [23].

В настоящее время информации о содержании в плазме нитрозотиола и стабильных окисленных форм NO у больных АГ с избыточной массой тела недостаточно. Поэтому изучение изменяется ли уровень S-нитрозотиола и NO_2 и NO_3 в плазме больных АГ с избыточной массой



тела и оценить факторы, которые способствуют этому представляет особый интерес. Известно, что избыточная продукция эндотелием супероксидного радикала, физиологического антагониста вазодилатора оксида азота может привести к вазоконстрикции. При этом одним из основных индукторов усиление продукции супероксидного радикала выступает ангиотензин II, действие которого реализуется через активацию НАДФ – зависимой мембранной оксидазы. В свою очередь перекисная модификация ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) повышает его активность [12].

На культурах клеток гладких мышц мышцей установлено, что ангиотензин II стимулирует образование супероксид аниона. Показано, что при взаимодействии ангиотензина II с рецепторами AT₁ увеличивается образование супероксидного анион-радикала O₂⁻ [10]. У крыс с САГ линии SHR, которые подвергались умеренной физической нагрузки, по сравнению с контрольными животными, наблюдались снижение уровня супероксид-аниона, повышение активности СОД в аорте и сердце, и уменьшение уровня ангиотензина II в плазме. При этом увеличилось количество NO, синтезированного при участии конституционной NO-синтазы и снижение АД [14]. Это свидетельствует о взаимосвязи этих процессов в патогенезе АГ.

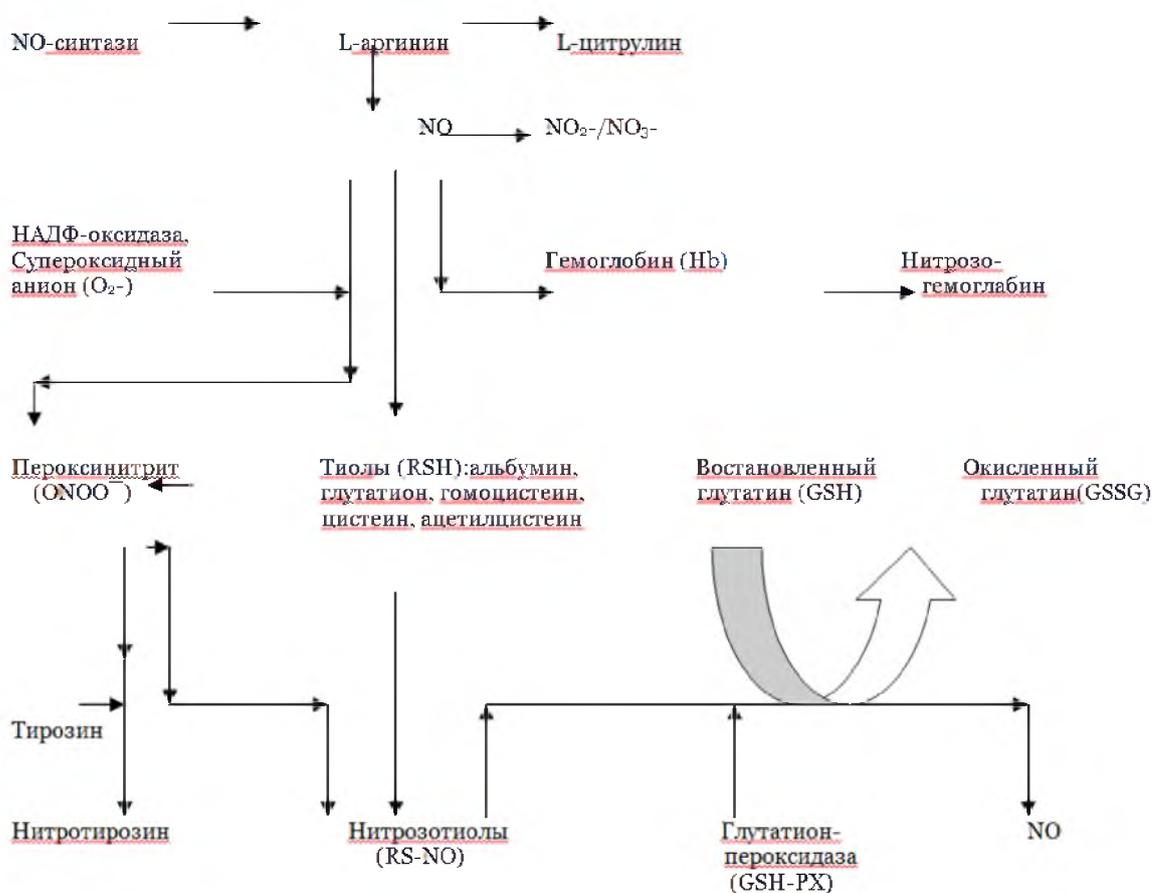


Рис. Схема метаболизма оксида азота

На фоне истощения физиологического субстрата для синтеза NO – L-аргинина уменьшено содержание продуктов его окисления (нитриты и нитраты), а показатель депонирования свободного NO – нитрозотиол повышен.

В эксперименте *in vitro* показано, что захватить NO может и гемоглобин, независимо от того, синтезирован он NO-синтазой или освобожден с S-нитрозотиола [24]. Таким образом S-нитрозогемоглабин может служить резервуаром NO. Повышение плазменного уровня S-нитрозотиола может быть связано с повреждением антиоксидантной защиты потому, что в плазме обследованных больных уменьшение уровня глутатионпероксидазы (ГПО), которая принимает участие в расщеплении нитрозотиолов и выделении NO [28].

Кроме того, супероксид прямо или через продукт его взаимодействия с оксидом азота (пероксинитрит), способен инициировать перекисное повреждение клеточных и матричных элементов стенки сосудов, приводящие к нарушению взаимодействия эндотелия с клеточными элементами и липопротеидами крови.



Эти данные указывают на то, что неконтролируемая физиологическими антиоксидантными ферментами продукция супероксидных радикалов и других форм кислорода может рассматриваться как потенциальный источник нарушений функций сосудов, частым проявлением которого является ГБ [9].

Таким образом, с химической точки зрения, АФК – продукты восстановления кислорода – чрезвычайно реакционноспособны и могут самостоятельно запускать цепи СРО (свободно радикальное окисление). В низких концентрациях АФК выступают в качестве физиологических медиаторов, в то время как более высокие концентрации АФК повреждают клетку, вплоть до ее гибели.

Физиологический смысл образования АФК состоит в том, что данные реакции являются составной частью неспецифической защитной системы организма против патогенов, микроорганизмов, опухолевых клеток. Однако нормальные клетки организма также могут стать мишенью АФК, например в участках острого воспаления.

Соединяющим звеном между ожирением и нарушением гомеостаза, между постпрандиальной гипергликемией и дисфункцией эндотелия выступает ОС [4]. Выявлена взаимосвязь между висцеральными или андронидными признаками ожирения и устойчивой активации тромбоцитов и прооксидантных систем, причем последние нарушения могут быть частично устранены при уменьшении массы тела [35]. В исследовании A.Ceriello обнаружено, что как стабильно высокий, так и периодически повышенный уровень глюкозы индуцирует развитие оксидативного стресса, который, в свою очередь, стимулирует апоптоз эндотелиоцитов [13].

Прямое определение уровня оксидантов в условиях *in vivo* практически невозможно, так как это чрезвычайно реакционноспособные и, следовательно, короткоживущие соединения. Идеальные маркеры ОС – продукты окисления липидов, углеводов, белков и нуклеиновых кислот, продолжительность жизни которых составляет от нескольких часов до нескольких недель.

Одним из наиболее специфических биологических маркеров, позволяющих с достаточной степенью точности, достоверности и воспроизведения результатов исследования оценить уровень продукции свободных радикалов, считают 8-iso-PgF₂α (8-изопростан).

Первоначально изопростаны считались биологически неактивными продуктами перекисного окисления липидов, уровень в клетках и тканях положительно коррелирует с уровнем свободных радикалов, которые катализируют процесс неферментативного перекисного окисления липидов. Значение изопростанов в биологии и медицине было обнаружено в 1990 году.

8-изопростан – это продукт метаболизма в реакциях перекисного окисления арахидоновой кислоты, изомерный простагландин F₂ и его количество прямо пропорционально уровню образованных свободных радикалов [31]. Это вещество относится к семейству эйкозаноидов, образование которых происходит при не ферментативном (свободнорадикальном) окислении фосфолипидов клеточных биомембран [15]. Этот процесс не зависит от ферментативной активности циклооксигеназы, катализирующей превращение арахидоновой кислоты к простагландину.

Эйкозаноиды – метаболиты арахидоновой кислоты – являются медиаторами воспаления, ответственными за сокращение гладкой мускулатуры, вазоконстрикцию/вазодилатацию, повышение сосудистой проницаемости, гиперсекрецию слизи, кашель и приток воспалительных клеток. К ним относятся простагландины, тромбоксан, изопростаны и лейкотриены (ЛТ).

Изопростаны появляются в тканях и плазме как следствие окислительной деградации мембран, отражая изменение целостности и текучести мембран под действием ОС. Они присутствуют в биологических жидкостях, таких как моча, кровь, спинно-мозговой жидкости, и в выдыхаемом воздухе в нормальных условиях и повышаются при ОС. Уровень 8-изопростана позволяет оценить ОС и антиоксидантную защиту. Он также надежный индикатор целостности липидсодержащих образцов (сыворотка, плазма, клеточные препараты). Его уровень растет с возрастом у здоровых лиц.

8-изопростан отражает клеточные эффекты оксидативного стресса и, следовательно, воспалительного процесса в дыхательных путях. Концентрация 8-изопростана в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) была повышена у больных с ремиссией хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) по сравнению со здоровыми некурящими субъектами [33, 19]. Также уровень 8-изопростана в КВВ был повышен у здоровых курильщиков [19] и пациентов с обострением ХОЗЛ [33, 18, 27]. У пациентов с легкой степенью бронхиальной астмы обнаружено увеличение концентрации 8-изопростана в КВВ в 2 раза по сравнению со здоровыми людьми, а при тяжелой форме заболевания его уровень был в 3 раза выше, чем у больных с легкой бронхиальной астмой, независимо от лечения ингаляционными глюкокортикостероидами. После лечения его концентрация снижалась [3].

Уровень 8-изопростана в КВВ у больных муковисцидозом был повышен в 3 раза и негативно коррелирован с объемом форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха (ОФВ₁). Не наблюдалось корреляций между уровнем 8-изопростана и значением ОФВ₁, стажем курения, клеточным составом мокроты или тяжестью одышки у больных ХОЗЛ [33, 19]. Однако *F.W.Ko et al.* обнаружили значимо высокие концентрации 8-изопростана в КВВ у больных с тяжелой стадией ХОЗЛ по сравнению с легким и среднетяжелым течением заболевания [17].



Isola N. et al. показали, что содержание 8-изопростана в КВВ у больных с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом было достоверно выше и коррелировало с тяжестью заболевания. Это позволяет использовать 8-изопростан в качестве биомаркера активности воспаления при этом заболевании.

8-изо-PGF2 α – стимулятор пролиферации сосудистых гладкомышечных и эндотелиальных клеток, сильный вазоконстриктор для сосудов почек и легких, стимулятор гиперпродукции коллагена в модели печеночного фиброза, медиатор гепаторенального синдрома и токсичности кислорода в легких, и ингибитор агрегации тромбоцитов.

В современной литературе имеют место данные о повышении уровня 8-изопростана при нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, Хантингтона, рассеянный склероз, болезнь Крейтцфельда-Якоба), склеродермии, алкогольная болезнь печени [11], ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и прогрессировании сердечной недостаточности [22, 30]. Уровень 8-изопростана прямо коррелирует с функциональным классом хронической сердечной недостаточности, при этом выявляется сильная степень линейной зависимости. Значительное повышение уровня 8-изопростана было отмечено при целом ряде положений, которые характеризуются возросшей активностью оксидативных процессов, в частности при табакокурении [25], сахарном диабете [34] и гиперхолестеринемия [26].

G. Desideri, C. Ferry выявили достоверное повышение уровня 8-изопростана у лиц с ожирением по сравнению с лицами без него [16]. Примечательно то, что этот показатель в исследованной когорте ассоциировался с повышенным уровнем СД 40 L, который представляет собой трансмембранный протеин из семейства фактора некроза опухолей. СД 40 L находится в неактивном состоянии на тромбоцитах, но при стимуляции их быстро активизируется и экспрессируется на поверхности тромбоцитов. Это исследование раскрывает один из механизмов формирования тромбоцитарного состояния при ожирении. И еще одно важное наблюдение сделано в исследовании G. Desideri, C. Ferry (2003). У лиц с ожирением после 16 недель интервенционных мероприятий, состоящих в ограничении калорий в пище и приводящих к потере веса, уровни СД 40 L и 8-изопростан снижались с параллельным уменьшением индекса массы тела.

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

8-изопростан может служить надежным маркером уровня оксидативного стресса в организме при различной патологии.

Литература

1. Активность внутриклеточных антиоксидантных ферментов у больных гипертонической болезнью / С. А. Ельчанинова, Л. П. Галактионова, Н. В. Толмачева [и др.] // Тер. Архив. – 2000. – № 4. – С. 51-53.
2. Барабой, В. А. Биоантиоксиданты / В. А. Барабой – К. – 2006. – 461 с.
3. Анаев, Э. Х. Значение протеомного анализа конденсата выдыхаемого воздуха при диагностике ХОБЛ и пневмонии / Э. Х. Анаев, М. Э. Кушаева, В. С. Курова. // Пульмонология. – 2012. – № 5. – С. 5-9.
4. Казимирко, В. К. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / В. К. Казимирко, В. И. Мальцев, В. Ю. Бутылин. – К.: Морион, 2007. – 160 с.
5. Ковалёва, О. Н. Роль оксидативного стресса в кардиоваскулярной патологии / О. Н. Ковалёва, А. Н. Беловол, М. В. Заика // Журн. АМН України. – 2005. – Т. 11. – № 4. – С. 660-670.
6. Ланкин, В. З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2000. – Т. 40. – № 7. – С. 48-57.
7. Оксидативний стрес. Прооксиданти та антиоксиданти / Є. Б. Менцікова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков та інші. – М. "Соова". – 2006. – 553 с.
8. Топчий, И. И. Взаимосвязь изменений антиоксидантной системы и метаболизма азота оксида у больных хронической болезнью почек с артериальной гипертензией / И. И. Топчий, Т. В. Горбач, Т. Н. Бондарь // Серце і судини. – 2006. – № 1. – С. 89-94.
9. Щербак, О. В. Діабетичні ураження травного тракту / О. В. Щербак // Укр. мед. часопис. – 2002. – № 3 (29). – С. 26-30.
10. Angiotensin II stimulates superoxide production via angiotensin AT₁A and AT₁B receptors in mouse aorta and heart / M. Rahman, S. Kimura, A. Nishiyama [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2004. – Vol. 485. – P. 243-249.
11. Are Isoprostans a Clinical Marker for Antioxidant Drug Investigation / Souvignet C., Cracowski J. L., Stanke-Labesque F., Bessard G. // Fundamental & Clinical Pharmacology. – 2000. – № 14. – P. 1-10.
12. Brook, R. D. Usefulness of visceral obesity (Waist/Hip Ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy. Overweight Adults / R. D. Brook, R. L. Bard, M. Rubenfire [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 88. – P. 1264-1269.
13. Ceriello A. Basic evidence behind postprandial hyperglycaemia / A. Ceriello // Diabetes and Stoffwechsel. – 2005. – Suppl. 1. – P. 27.
14. Contribution of nitric oxide, angiotensin II and superoxide dismutase to exercise-induced attenuation of blood pressure elevation in spontaneously hypertensive rats / H. Kohno, S. Furukawa, Naito Hisashi. [et al.] // Japanese Heart J. – 2002. – Vol. 43. – № 1. – P. 25-34.



15. Cracowski J. L. Isoprostanes: new markets of oxidative stress. Fundamental and clinical aspects / J. L. Cracowski, F. Stance-Labesque, G. Bessard // *Rev. Med. Interne.* – 2000. – Vol. 21. – P. 304-307.
16. Decideri, G. Effects of obesity and weight loss on soluble CD 40 L levels / G. Decideri, C. Ferry // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289. – P. 1781-1782.
17. Exhaled breath condensate levels of 8-isoprostane, growth related oncogene alpha and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Ko F. W., Lau C. Y., Leung T. F. [et al.] // *Respir. Med.* 2006. – Vol. 100. – P. 630-638.
18. Exhaled eicosanoids and biomarkers of oxidative stress in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / A. Antezak, M. Ciebiada, T. Pietras [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 8 (2) – P. 277-285.
19. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers / P. Montuschi, J. V. Collins., G. Ciabattoni [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – P. 1175-1177.
20. Forman, H. J. Reactive oxygen species and cell signaling: respiratory burst in macrophage signaling [Text] / H J. Forman, M. Torres // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – № 12. – P. 4-9.
21. Fujisawa, T. Role of oxygen radicals on bronchial asthma [Text] / T. Fujisawa // *Curr. Drug Target Inflamm. Allergy.* – 2005. – Vol. 4. – № 4. – P. 50-59.
22. Greco, A. Isoprostanes, novel markers of oxidant injury, help understanding the pathogenesis of neurodegenerative diseases / A. Greco, L. Mingetti, G. Levi // *Neurochem. Res.* – 2000. – Vol. 25. – P. 1357-1364.
23. Hogg, N. Biological chemistry and clinical potential of S-nitrosothiols / N. Hogg // *Free Radic. Biol. Med.* – 2000. – Vol. 28. – P. 1478-1486.
24. Inhibition of human platelet aggregation by a novel S-nitrosothiol is abolished by haemoglobin and red blood cells in vitro: implications for anti-thrombotic therapy / I. L. Megson [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 131. – P. 1391-398.
25. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F₂-isoprostanes) in smokers. Smoking as cause of oxidative damage / J. D. Morrow [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332. – P. 1198-1203.
26. In vivo formation of 8-epi-PGF₂ is increased in hypercholesterolemia / G. Davi [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1998. – Vol. 18. – P. 2329-2335.
27. Biernacki, W. A. Increased leukotriene B₄ and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD / W. A. Biernacki, S. A. Kharitonov, P. J. Barnes // *Thorax.* – 2003. – Vol. 58. – P. 294-298.
28. Loscalzo, J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis / J. Loscalzo // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 88. – P. 756-762.
29. Mc Cord, J. M. The evolution of free radicals and oxidative stress / J. M. Mc Cord. // *Am. J. Med.* – 2000. – Vol. 108. – P. 652-659.
30. Meydani, M. Isoprostanes as stress markers in coronary reperfusion / M. Meydani // *Nutr. Rev.* – 1997. – Vol. 55. – P. 404-407.
31. Montuschi, P. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress / P. Montuschi, P. J. Barnes, L. Jackson Roberts // *The FASEB Journal.* – 2004. – Vol. 18. – P. 1791-1800.
32. Oxidants in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Text] / S. Psarras [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2005. – № 1. – P. 53-62.
33. Oxidative stress in expired breath condensate of patients with COPD / K. Kostikas [et al.] // *Chest* 2003. – Vol. 124. – P. 1373-1380.
34. Plasma 8-epi-PGF₂ levels are elevated in individuals with non-insulin dependent diabetes mellitus / N. K. Gopaul [et al.] // *FEBS Lett.* – 1995. – Vol. 368. – P. 225-229.
35. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidative stress / G. Davi [et al.] // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 2008-2014.
36. Rahman I., Adcock I. M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD [Text] / I. Rahman, I. M. Adcock // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28. – P. 219-242.
37. Superoxide excess in hypertension and aging: a common cause of endothelial dysfunction / C. A. Hamilton [et al.] // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 37. – P. 529-534.
38. Tepel M. Oxidative stress: does it play a role in the genesis of essential hypertension and hypertension of uremia // *Nephrol Dial Transplant.* – 2003. – Vol. 18(8). – P. 1439-1442.
39. Wagner, P. D. The biology of oxygen [Text] / P. D. Wagner // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 887-890.

ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE FORMATION AND PROGRESSION OF HYPERTENSIVE DISEAS

O.N. KOVALYOVA
T.V. ASHCHEULOVA
N.N. GERASIMCHUK
N.A. SAFARGALINA-KORNILOVA

Kharkiv National Medical University

e-mail: pim1bioetics@gmail.com

The article presents the definition of oxidative stress, the most important oxidants and mechanisms is discussed of their damaging effect. The role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension. Particular attention is paid to the 8-isoprostanes, as main biological marker of oxidative stress. Presented its own data obtained by the authors.

Key words: oxidative stress, antioxidant protection, hypertension, 8-isoprostane.