



- кардіологів, ревматологів, терапевтів загальної практики / Під ред. В.М. Коваленка –К., 2004. – 124 с.
6. Крайдашенко О.В. Клініко-фармакологічна оцінка ефективності засобів метаболічної корекції в комбінованій терапії ішемічної хвороби серця у осіб похилого та старечого віку: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.11 «Кардіологія» / О.В. Крайдашенко. – Запоріжжя, 1997. – 28 с.
  7. Лишневская В.Ю. Выбор оптимальной метаболической терапии у больных ИБС пожилого возраста / В.Ю. Лишневская, М.С. Папунта, В.А. Мельникова // Здоров'я України. – 2006. – №19 (152). – С. 46–47.
  8. Сиволан В.Д. Оптимізація терапії післяінфарктної стенокардії тіотриазоліном // Журнал практичного лікаря: Спец. інформ. вид. – К., 2003. – №5. – С. 57–59.
  9. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман [и др.]. – Запорожье, 2005. – 160 с.
  10. Чекман И.С. Кардіопротектори метаболічної дії: доцільність експериментального і клінічного вивчення / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, М.І. Загородний [та ін.] // Запороз. мед. журн. – 2003. – №2. – С. 251–252.

УДК: 615.31:547.792].03

И.Н. Волошина

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ С ТЯЖЕСТЬЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключові слова:** інтерлейкін-6, артеріальна гіпертензія, тіотриазолін.**Ключевые слова:** интерлейкин-6, артериальная гипертензия, тиотриазолин.**Key words:** arterial hypertension, interleukin-6, thiotriazolin.

Визначено плазмову концентрацію інтерлейкіну-6 у хворих з артеріальною гіпертензією та динаміка його рівня на фоні застосування антигіпертензивної терапії у поєднанні з тіотриазоліном. Обстежено 68 хворих з есенціальною артеріальною гіпертензією I–III ступеня. Контрольну групу склали 23 майже здорові нормотензивні особи. Рівень інтерлейкіну-6 у плазмі крові визначали імуноферментним методом. Встановлено, що концентрація інтерлейкіну-6 тісно асоційована з тяжкістю гіпертензії. Застосування тіотриазоліну в поєднанні з базисною антигіпертензивною терапією сприяє більш значній редукції плазмового рівня інтерлейкіну-6 у хворих з артеріальною гіпертензією.

Определена плазменная концентрация интерлейкина-6 у больных с артериальной гипертензией и динамика его уровня на фоне применения антигипертензивной терапии в сочетании с тиотриазолином. Обследовано 68 пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией I–III степени. Контрольную группу составили 23 практически здоровых нормотензивных человека. Уровень интерлейкина-6 в плазме крови определяли иммуноферментным методом. Установлено, что концентрация интерлейкина-6 тесно ассоциирована с тяжестью артериальной гипертензии. Применение тиотриазолина в сочетании с базисной антигипертензивной терапией способствует более значимой редукции плазменного уровня интерлейкина-6 у больных с артериальной гипертензией.

Plasma concentration of interleukin-6 (IL-6) was estimated in hypertensive patients and its dynamic during antihypertensive therapy with additional application of thiotriazolin. We examined 68 patients with essential arterial hypertension of I–III stages. A control group consisted of 23 practically healthy normotensive persons. The level of IL-6 in plasma was determined by immunoassay method. It was revealed that IL-6 plasma level was strongly associated with the stage of arterial hypertension. The application of thiotriazolin combined with antihypertensive drugs promotes significant reduction of IL-6 plasma level in hypertensive patients.

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным хроническим заболеванием, которое обуславливает высокий уровень инвалидизации и смертности населения. Являясь ведущим фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, нефропатии и ретинопатии, АГ, как правило, сочетается с различными компонентами метаболического синдрома, такими как ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, гиперкоагуляция и воспалительная активация [2]. Проведенные ранее исследования выявили тесную корреляцию между прогрессированием кардиоваскулярной патологии и элевацией плазменных уровней С-реактивного протеина (СРП), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), которые являются воспалительными маркерами [3,5,21]. В настоящее время проводятся активные поиски взаимосвязи между формиро-

ванием гипертензии и сопутствующим воспалением. Клинические данные демонстрируют, что повышенные уровни СРП ассоциированы с возникновением и прогрессированием АГ [21]. В ряде наблюдений обнаружена тесная корреляция между уровнем артериального давления (АД) и концентрацией циркулирующих провоспалительных цитокинов [5,7]. Активация генов, регулирующих продукцию ФНО- $\alpha$ , молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) и ряда других провоспалительных субстанций, была выявлена в тканях органов-мишеней и плазме крови как у гипертензивных животных, так и у лиц с АГ [3,13].

Точные механизмы, устанавливающие каким образом АГ инициирует воспаление, до конца не определены. Не выяснено, является ли повышенное АД непосредственной причиной воспаления или оно провоцируется гумораль-



Клиническая характеристика обследованных лиц

Показатель	Больные АГ (n=68)		
	1	2	3
	АГ I степени (n=21)	АГ II степени (n=27)	АГ III степени (n=20)
Возраст, лет	48±4,4	51±3,9	53±5,4
Возраст старше 60 лет, %	0	12,5 <sub>1-2</sub>	46,83 <sub>1-3, 2-3</sub>
Пол, % женщин	46,8	50	37,5 <sub>3-2</sub>
Курение, %	25	31,3	34,4 <sub>1-3</sub>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,3±0,6	26,3±0,5	26,9±0,6
Длительность ГБ, лет	NA	8,1±1,4	10,5±2,2
Тяжесть АГ, I/II/III, %	NA	31,3/46,9/21,8	28,1/40,6/31,3 <sub>3-2</sub>
Сопутствующая ИБС, %	NA	12,5	15,6
Сопутствующая СН (I-II ФК NYHA), %	NA	15,6	18,7

Примечания: данные представлены в виде средней (M)±стандартная ошибка средней (m) либо в долях; NA означает *неприменимо*, СН – сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела  $P_{1-2, 1-3, 2-3} < 0,001$ ;  $P_{3-2} < 0,05$ .

ными факторами, имеющими отношение к гипертензии. Безусловно, ассоциация факторов не всегда тождественна причинно-следственным отношениям. Одним из доказательств участия воспалительной активации в патогенезе гипертензии может служить применение иммуносупрессивных агентов в ряде экспериментов. Согласно выдвинутой гипотезе исследователей [5,7], применение субстанций, уменьшающих воспалительную клеточную активацию, должно способствовать снижению АД. Однако известно, что противовоспалительные препараты, такие как нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) или глюкокортикостероиды (ГКС) не способствуют благоприятному течению АГ. Напротив, они проявляют фармакологический антагонизм к большинству антигипертензивных препаратов и в ряде случаев являются первопричиной повышения АД. Гипертензивное влияние НПВС и ГКС объясняется наличием у этих групп препаратов характерных побочных эффектов, являющихся предпосылкой для развития гипертензии.

Имуносупрессивные препараты, обладающие способностью снижать АД, такие как ингибитор инозинмонофосфат-дегидрогеназы, ингибирующий синтез пуринов; дитиокарбамат пирролидина – ингибитор нуклеарного фактора κВ; циклофосфамид, имеют целый ряд побочных явлений (подавление клеточной пролиферации, диарея, тошнота, потеря массы тела и др.), что может само по себе быть причиной снижения АД, но, в то же время, является ограничением для клинического применения.

Клеточное воспаление тесно взаимосвязано с активацией оксидативного стресса. Во многих экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что активация оксидативного стресса возникает при эссенциальной, злокачественной, реноваскулярной, преэклампсии [9,14,15,16,19]. Усиленная продукция активных форм кислорода в сосудах почек, сердце и головном мозге ассоциирована с биоинaktivацией оксида азота.

Лечение АГ активаторами супероксиддисмутазы – главного

антиоксидантного фермента – приводило к регрессу сосудистого ремоделирования, увеличивало сниженную фильтрационную функцию почек и снижало АД [10]. В недавно завершеном исследовании, проведенном в Великобритании, показано, что диета, богатая фруктами и овощами, достоверно повышает уровень сывороточных антиоксидантов и ассоциируется со снижением системного АД [8,12].

Таким образом, в настоящее время вопрос об участии воспалительной активации в патогенезе гипертензии остается открытым, продолжается поиск фармакологических препаратов, способных замедлять воспалительную активацию и оказывать гипотензивное действие у больных с АГ.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение плазменной концентрации интерлейкина-6 у больных с артериальной гипертензией и динамики его уровня на фоне применения антигипертензивной терапии в сочетании с тиазидолином.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 68 пациентов (46 мужчин, 22 женщины), средний возраст – 54±2,7 года, с эссенциальной АГ I–III степени, согласно рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов [2].

Контрольную группу составили 23 практически здоровых нормотензивных человека (13 мужчин и 10 женщин) в возрасте 50±3,2 лет. Все обследованные пациенты и волонтеры дали письменное согласие на участие в исследовании.

Всем лицам проведено общеклиническое обследование, включая измерение АД, определение индекса массы тела и уровня липидов крови (табл. 1). Антигипертензивная терапия назначалась всем больным. При этом, в течение трех месяцев 34 пациента в дополнение к базисной терапии получали тиазидолин в средней дозе 300 мг в сутки per os.

Уровень интерлейкина-6 в плазме крови определяли иммуноферментным методом (ИФА) с помощью наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Образцы крови для ИФА брали из локтевой вены, контрлатеральной той руке, где

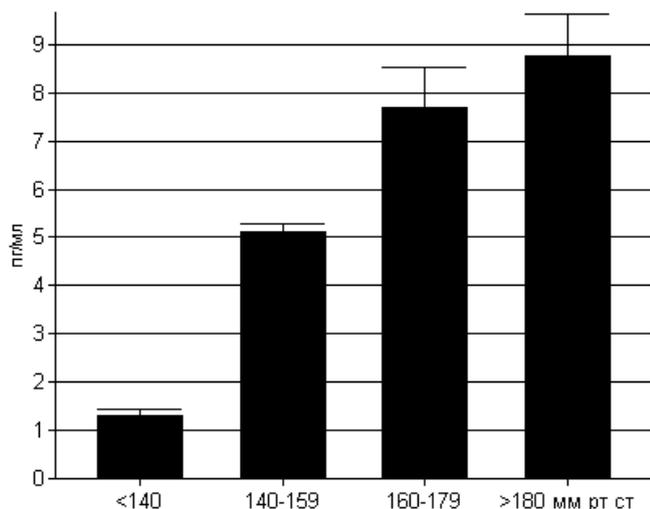


Рис. 1. Взаимосвязь уровня интерлейкина-6 со степенью повышения систолического АД у больных с АГ и здоровых лиц.

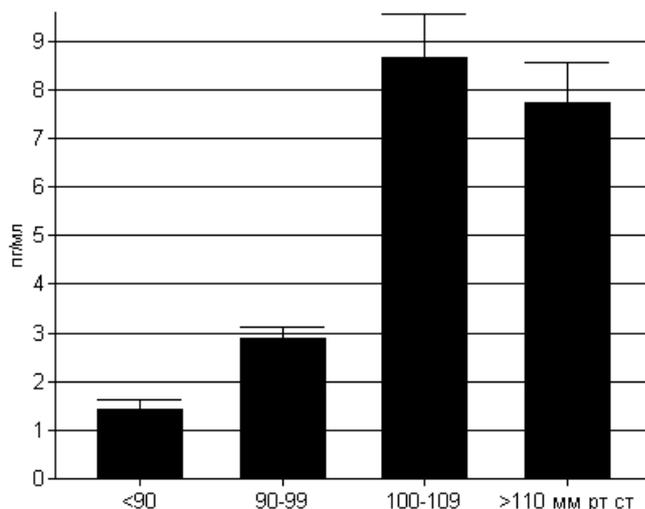


Рис. 2. Взаимосвязь уровня интерлейкина-6 со степенью повышения диастолического АД у больных с АГ и здоровых лиц.

измерялось АД, в состоянии покоя натощак утром. Плазму отделяли методом центрифугирования незамедлительно и замораживали при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  до момента проведения анализа.

Полученные результаты представляли в виде средней и стандартной ошибки среднего. Внутри- и межгрупповые различия оценивали с помощью одностороннего дисперсионного анализа или  $\chi^2$ -теста, в зависимости от вида данных, в рамках программы StatPlus 2009. Статистически достоверными считали различия между показателями при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов показал, что у больных с АГ уровень ИЛ-6 был достоверно выше, в сравнении с нормотензивными лицами. Так, в контрольной группе средний уровень плазменного ИЛ-6 составил  $1,32 \pm 0,34$  пг/мл, в то время как у лиц с АГ средняя концентрация цитокина в плазме крови –  $8,19 \pm 1,85$  пг/мл ( $p = 0,0005$ ).

При оценке взаимосвязи между уровнем ИЛ-6 и тяжестью гипертензии, была выявлена четкая зависимость концентрации цитокина от степени повышения АД (рис. 1, 2). Систолическое АД (САД) коррелировало с уровнем ИЛ-6 в большей мере ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,005$ ), чем диастолическое ( $r = 0,28$ ;  $p < 0,005$ ).

На фоне проводимой антигипертензивной терапии отмечено статистически достоверное снижение как артериального давления, так и уровня ИЛ-6 относительно исходных значений у больных АГ (табл. 1). Большинство пациентов принимали комбинированную АГТ: 40 больных (58%) получали ингибитор ангиотензин-превращающий фермент в комбинации, эналаприл в средней дозе  $35 \pm 2,5$  мг/сутки, в комбинации с  $\beta$ -адреноблокатором карведилолом, в средней дозе  $50 \pm 5$  мг/сутки. Пациентам с АГ I степени и низким сердечно-сосудистым риском был назначен эналаприл как монотерапия в дозировке 20 мг 2 раза в день. У пациентов, получавших дополнительно к АГТ тиазидолидин, концентрация провоспалительного цитокина снизилась более чем в 2 раза (-59%), что достоверно больше, чем у больных, принимавших стандартную базисную терапию (-37%,

$p < 0,01$ ). Уровень артериального давления у всех пациентов снижался одинаково.

Полученные результаты показывают, что хроническое повышение АД тесно ассоциировано с активным иммунным воспалением. Интерлейкин-6 является провоспалительным цитокином, который секретируется клетками эндотелия, гладкой мускулатуры сосудов и макрофагами [3,5]. Симпатическая нервная система стимулирует высвобождение ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов [10]. В симпатических терминалях также был выявлен ИЛ-6. Проведенными ранее исследованиями показано, что повышение уровня ИЛ-6 коррелирует со степенью острого повышения артериального давления как у гипертензивных крыс, так и у практически здоровых лиц, поэтому он может рассматриваться как независимый фактор риска развития гипертензии [7]. Наблюдений же, касающихся изучения данного цитокина при хронической гипертензии, накоплено недостаточно. Выявленная в проведенном исследовании элевация плазменного ИЛ-6 при гипертонической болезни подтверждает предположение о том, что данный цитокин может быть фактором не только риска возникновения АГ, но и маркером ее прогрессирования.

Применение тиазидолина в дополнение к базисной АГТ обосновывается тем, что данный препарат блокирует окислительный стресс как на начальных этапах, так и в развернутой стадии [1]. Благодаря наличию тиольной группы, тиазидолин является «ловушкой» активных форм кислорода, таких как супероксидрадикал и пероксинитрит. Конкурируя за супероксидрадикал с цистеиновыми и метиониновыми фрагментами протеинов клеточной мембраны, органелл и ядра, тиазидолин предотвращает обратимую и необратимую модификацию белковых молекул, а именно с этими реакциями связывают апоптоз. Благодаря своему антиоксидантному действию, тиазидолин тормозит фосфорилирование сериновых остатков ингибиторного белка I карра-В, который является составляющим неактивного гетеромерного комплекса фактора транскрипции NF-карра-В.



## Характеристики обследуемых лиц в процессе исследования

Показатель	Контрольная группа (n=23)	Пациенты с артериальной гипертензией (n=68)			
		До лечения (n=34)	Базисная терапия	До лечения (n=34)	Базисная терапия+ТТ
САД, мм рт. ст.	128,4±5,2*	145,1±14,4	138,4±7,3	146,4±14,4	136,4±8,1
ДАД, мм рт. ст.	81,4±9*	94,6±11,2	89,6±10,5	95,2±12,8	88,7±9,5
ЧСС, уд./мин	68,5±5,8	86,9±9,4	77,3±7,8	85,1±10,8	74,6±8
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,8±3,3	24,2±3,4	24,9±2,7	25,8±4,3	24,9±4,8
Общий холестерин, ммоль/л	4,54±0,85	5,52±0,96	4,81±1,18	5,89±1,95	5,14±0,73
Интерлейкин-6, пг/мл	1,32±0,34*	8,35±3,55	5,27±2,67	7,64±4,48	3,08±1,42 <sup>^</sup>

Примечания: \* –  $p < 0,05$ , в сравнении с больными АГ; <sup>^</sup> –  $p < 0,05$ , в сравнении с показателями в группе базисной терапии; ТТ означает тиазидолидин, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Инактивация I карра-В является центральным событием воспалительного процесса, которое ведет к экспрессии генов адгезивных молекул (ICAM, VCAM) и провоспалительных цитокинов, поэтому применение препарата, тормозящего необратимую инактивацию протеина I карра-В, может повлиять на выраженность иммуновоспалительной активации [4]. В недавно проведенном эксперименте на модели гипертензивных крыс было показано, что применение каптоприла способствует снижению активности фактора транскрипции NF-карра-В [6].

Изучение влияния тиазидолина на уровень плазменного провоспалительного цитокина ИЛ-6 проведено впервые. Выявленное достоверное снижение плазменной концентрации ИЛ-6 на фоне применения тиазидолина отражает его противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства, что позволяет судить об эффективности препарата при артериальной гипертензии, ассоциированной с иммунным воспалением. Полученные данные относительно противовоспалительной активности тиазидолина согласовываются с результатами ряда экспериментальных и клинических работ, в которых изучалось влияние антиоксидантов на течение артериальной гипертензии. Так, Niu Tian и соавт. [18] установили, что при соль-чувствительной АГ применение витаминов Е и С способствовало замедлению прогрессирования поражения почек и снижению системного АД. В других исследованиях продемонстрировано, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы индуцирует активацию оксидативного стресса и апоптоз эндотелиальных клеток [23,25]. Особую роль в стимуляции продукции активных форм кислорода авторы отводили ангиотензину II. Однако до настоящего времени окончательно не установлена возможность воздействия на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему путем уменьшения выраженности оксидативного стресса. Только в одном экспериментальном исследовании было показано, что ингибирование синтеза NO у крыс достоверно увеличивало продукцию супероксида и активность ангиотензин-превращающего фермента в эндотелии аорты, причем данные эффекты нивелировались при введении антиоксидантов [24]. Wedgwood и соавт. [25] продемонстрировали,

что на продукцию активных форм кислорода значительно влияет эндотелин-1 – маркер прогрессирования АГ. В другом исследовании применение стимулятора активности супероксиддисмутазы – важнейшего антиоксидантного фермента, способствовало замедлению прогрессирования эндотелин-1 – индуцированной АГ [20]. В работе М.С. Gongora и соавт. [11] приведены новые данные о том, что адекватный уровень супероксиддисмутазы способен предотвращать развитие АГ, а, соответственно, сниженный ее уровень ассоциируется с нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации и увеличением уровня ангиотензина II.

Отсутствие выраженного гипотензивного эффекта на фоне применения тиазидолина объясняется многофакторностью патогенеза гипертонической болезни, однако динамическое снижение уровня провоспалительной активности может являться благоприятным прогностическим фактором. Влияние тиазидолина на прогноз у больных с артериальной гипертензией требует проведения дальнейших дополнительных клинических исследований.

### ВЫВОДЫ

У больных артериальной гипертензией определяется элевация плазменного уровня провоспалительного цитокина – интерлейкина-6.

Концентрация интерлейкина-6 тесно ассоциирована с тяжестью гипертензии.

На фоне антигипертензивной терапии отмечается снижение содержания провоспалительного цитокина.

Применение тиазидолина в сочетании с базисной антигипертензивной терапией способствует более значимой редукции плазменного уровня интерлейкина-6 у больных с артериальной гипертензией.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Волошин Н.А. Тиазидолин, тиацетам, тиадарон в практике врача / Н.А. Волошин, В.А. Визир, И.Н. Волошина. – Запорожье: ЗГМУ, 2008. – 224 с.
2. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Третє видання. – Інститут кардіології АМН України, 2004. – 86 с.
3. Arenas I.A. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension / I.A. Arenas, G. Gamarra // J. Hum.



- Hypertens. – 2005. – Vol. 19 (2). – P. 149–154.
4. *Bautista L.E.* Circuitry of nuclear factor kappaB signaling / *L.E. Bautista, A. Hoffman, D. Baltimore* // *Immunol. Rev.* – 2005. – Vol. 210. – P.171–186.
  5. *Bautista L.E.* Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension / *L.E. Bautista, L.M. Vera, I.A. Arenas* // *J. Hum. Hypertens.* – 2005. – Vol. 19 (2). – P. 149–154.
  6. *Carrasco J.L.M.* Captopril reduces cardiac inflammatory markers in spontaneously hypertensive rats by inactivation of NF-kB / *J.L.M. Carrasco, S. Zambrano, J.A. Blanca* // *Journal of Inflammation.* – 2010. – Vol. 7. – P. 21–25.
  7. *Chae C.U.* Blood pressure and inflammation in apparently healthy men / *C.U. Chae, R.T. Lee, N. Rifai* // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 38. – P. 399–403.
  8. *Duffy S.J.* Treatment of hypertension with ascorbic acid / *S.J. Duffy, N. Gokce, M. Holbrook* // *Lancet.* – 1999. – 354. – P. 2048–2049.
  9. *Ettarh R.R.* Vitamin C lowers blood pressure and alters vascular responsiveness in salt-induced hypertension / *R.R. Ettarh, I.P. Odigie, S.A. Adigun* // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 80. – P. 1199–1202.
  10. *Funakoshi Y.* Induction of interleukin-6 expression by angiotensin II in rat vascular smooth muscle cells / *Y. Funakoshi, T. Ichiki, K. Ito* // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 34. – P. 118–125.
  11. *Gongora M.C.* Role of extracellular superoxide dismutase in hypertension / *M. C. Gongora, Z. Qin, K. Laude* // *Hypertension.* – 2006. – 48. – P. 473–480.
  12. *John J.H.* Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomized controlled trial / *J.H. John, S. Ziebland, P. Yudkin* // *Lancet.* – 2002. – 359. – P. 1969–1973.
  13. *Kim K.I.* Association between blood pressure variability and inflammatory marker in hypertensive patients / *K.I. Kim, J.H. Lee, H.J. Chang* // *Circ. J.* – 2008. – 72 (2). – P. 293–298.
  14. *Lerman L.O.* Increased oxidative stress in experimental renovascular hypertension / *L.O. Lerman, K.A. Nath, M. Rodriguez-Porcel* // *Hypertension.* – 2001. – 37. – P. 541–546.
  15. *Meng S.* Oxidative stress in Dahl salt-sensitive hypertension / *S. Meng, G.W. Cason, A.W.R.L. Gannon* // *Hypertension.* – 2003. – 41. – P. 1346–135.
  16. *Meng S.* Superoxide dismutase and oxidative stress in Dahl salt-sensitive and -resistant rats / *S. Meng, L.J. Roberts, G.W. Cason* // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2002. – 283. – P. 732–738.
  17. *Nickenig G.* Negative feedback regulation of reactive oxygen species on AT1 receptor gene expression / *G. Nickenig, K. Strehlow, A.T. Baumer* // *Br. J. Pharmacol.* – 2000. – 131. – P. 795–803.
  18. *Niu Tian.* Antioxidant Treatment Prevents Renal Damage and Dysfunction and Reduces Arterial Pressure in Salt-Sensitive Hypertension / *Niu Tian, Kristina D. Thrasher, Paul D. Gundy* // *Hypertension.* – 2005. – 45. – P. 934–938.
  19. *Roggensack A.M.* Evidence for peroxynitrite formation in the vasculature of women with pre-eclampsia / *A.M. Roggensack, Y. Zhang, S.T. Davidge* // *Hypertension.* – 1999. – 33. – P. 83–89.
  20. *Sedeek M.H.* Role of reactive oxygen species in endothelin-induced hypertension / *M.H. Sedeek, M.T. Llinas, H. Drummond* // *Hypertension.* – 2003. – 42. – P.806–810.
  21. *Sesso H.D.* C-reactive protein and the risk of developing hypertension / *H.D. Sesso, J.E. Buring, N. Rifai* // *JAMA.* – 2003. – Vol. 290. – P. 2945–2951.
  22. *Touyz R.M.* Increased generation of superoxide by angiotensin II in smooth muscle cells from resistance arteries of essential hypertensive patients: role of PLD-dependent, NADPH oxidase-sensitive pathways / *R.M. Touyz, E.L. Schiffrin* // *J. Hypertens.* – 2001. – 19. – P. 1245–1254.
  23. *Trollet M.R.* Oxidative stress and renal dysfunction in salt-sensitive hypertension / *M.R. Trollet, M.A. Rudd, J. Loscalzo* // *Kidney Blood Press Res.* – 2001. – Vol. 24. – P. 116–123.
  24. *Usui M.* Pathogenic role of oxidative stress in vascular angiotensin-converting enzyme activation in long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats / *M. Usui, K. Egashira, S. Kitamoto* // *Hypertension.* – 1999. – 34. – P. 546–551.
  25. *Wedgwood S.* ET-1 stimulates pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation via induction of reactive oxygen species / *S. Wedgwood, R.W. Dettman, S.M. Black* // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2001. – 281. – P. 1058–1067.