 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

імені О.О. Богомольця

На правах рукопису

**Бурлака Євгенія Анатоліївна**

УДК: 616.12-008.331.1-053.2-085-092:577.38

**Окисно-індуковані порушення при артеріальній гіпертензії у дітей та підлітків і їх корекція**

14.01.10 - Педіатрія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

**Науковий керівник  
 член-кор. АМН України, д.м.н.,  
 професор В.Г. Майданник**

Київ – 2009

**ЗМІСТ:**

ЗМІСТ…………………………………………………………………………2-3

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ…………………………………….....4-6

ВСТУП……………………………………………………………………....7-15

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ………………………………………..16-38

* 1. **Радикальні форми кисню, оксид азоту та система ЕТ-1 при**

**АГ………………………………………………………………...17**-26

* 1. Ремоделювання стінки судин при АГ…………………………..26-29
  2. Принципи лікування АГ та корекції окисних порушень при АГ……………………………………………………………………29-38

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ…………………..39-47

* 1. Клінічна характеристика обстежених хворих………………...39-43
  2. Методи дослідження……………………………………………43-44

2.2.1. Інструментальні методи дослідження………………………....44-45

* + 1. Біофізичні методи дослідження……………………………….45-46

2.2.3. Лабораторні методи дослідження……………………………...46-47

РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНОГО СТАНУ, ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ТА ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ З АГ……………49-65

3.1. Клінічна характеристика дітей та підлітків з АГ…………………...48-53

3.2. Характеристика психофізіологічного статусу дітей та підлітків

з АГ…………………………………………………………………….54-59

3.3. Особливості показників ДМАТ у дітей з АГ………………………..60-65

РОЗДІЛ 4. СТАН ОКИСНИХ ПОРУШЕНЬ В ОРГАНІЗМІ ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ З АГ……………………………………………......................66-84

* 1. Стан О2.-генеруючої та NO-синтезуючої функцій нейтрофільних гранулоцитів крові дітей та підлітків з АГ……………………....66-73

4.2. Особливості показників швидкості окиснення гуаніну в ДНК (8-oxoG, 8-oxodGu) в організмі дітей та підлітків з АГ…………………………….……………………………………...73-77

4.3. Стан дезінтеграційних процесів міжклітинного матриксу стінки судин

при АГ…………………...…………………………………………...77-80

4.4. Стан системи ЕТ-1 у дітей та підлітків з АГ………………………..81-84

РОЗДІЛ 5. ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ОКИСНИХ ПОРУШЕНЬ В ОРГАНІЗМІ ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ З АГ…………………………………………….............................................85-117

5.1. Порівняльна оцінка ефективності лікування дітей та підлітків з АГ

…………………………………………………………………….....89-93

* 1. Вплив терапії на добовий профіль артеріального тиску

у дітей та підлітків з АГ……………………………………..…..94-100

* 1. Вплив лікування на О2.-генеруючу та NO-синтезуючу функції нейтрофільних гранулоцитів крові дітей та підлітків з АГ ……………………………………………………………………100-108

5.2. Характер змін рівня окисних модифікацій геному у дітей та підлітків з АГ після лікування…………………………………..108-110

5.3. Характер зміни ремодулюючих та дезінтеграційних процесів в стінці судин на фоні проведеного лікування……......................110-113

5.4. Вплив лікування на активність ЕТ-1 в організмі дітей та підлітків хворих на АГ……………………………………………………..113-117

РОЗДІЛ 6. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОВЕДЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ………………………………………………………….118-135

ВИСНОВКИ…………………………………………………………….136-139

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ………………………………………..140-141

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ………………………………143-171

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

**РФК** – радикальні форми кисню

**NO** – оксид азоту

**АГ** – артеріальна гіпертензія

**О2.** – супероксидний радикал-аніон

**ЕД** – ендотеліальна дисфункція

**ЕТ-1** – ендотелін-1

**eNOS** – ендотеліальна ізоформа синтази оксиду азоту

**ІМТ** – індекс маси тіла

**iNOS** – індуцибельна ізоформа синтази оксиду азоту

**mNOS** – мітохондріальна синтаза оксиду азоту

**ВН4** – тетрагідробіоптерин

**˙ОН** – гідроксильний радикал

**Н2О2** – перекис водню

**SOD** – супероксиддисмутаза

**ISP** – білок Ріске

**QH2** – убіхінол

**Q˙** - убісеміхінон

**NOS** – синтаза оксиду азоту

**cNOS** – конститутивна ізоформа синтази оксиду азоту

**NO2-** - іон нітриту

**NO3**־ – іон нітрата

**РФОА** – радикальні форми оксиду азоту

**ONOOˉ** - пероксинітрит

**ППЕН-1** - препроендотелін-1

**ЕПЕ-1** – ендотелінперетворюючий ензим-1

**ЛПНЩ** – ліпополісахариди низької щільності

**АГ-ІІ** – ангіотензин-ІІ

**КХА –** катехоламіни

**Zn-SOD** – Zn-вмісна форма супероксиддисмутази

**Mn-SOD** – Mn-вмісна форма супероксиддисмутази

**Cu-SOD** – Cu-вмісна форма супероксиддисмутази

**8-oxodGu** – 8-гідрокси-2-дезоксигуанозин

**dC** – дезоксицитозин

**dA** – дезоксиаденозин

**ММП** – матриксні металопротеїнази

**ЕКГ** – електрокардіографія

**КІГ** – кардіоінтервалографія

**РЕГ** – реоенцефалографія

**УЗД** – ультразвукова діагностика

**ДМАТ** – добовий моніторинг артеріального тиску

**АТ** – артеріальний тиск

**САТ** – систолічний артеріальний тиск

**ДАТ** – діастолічний артеріальний тиск

**срАТ** – середній артеріальний тиск

**ПАТ** – пульсовий артеріальний тиск

**ЧСС** – частота серцевих скорочень

**КВ** – коефіцієнт варіації

**КВД** – коефіцієнт варіації за денний період

**КВН**– коефіцієнт варіації за нічний період

**ІЧ** – індекс часу гіпертензії

**ІЧД** – індекс часу гіпертензії за денний період

**ІЧН** – індекс часу гіпертензії за нічний період

**ДІ** – добовий індекс

**ЕПР** – електронний парамагнітний резонанс

**ДПАТ** – добовий профіль артеріального тиску

**САГ** – стабільна артеріальна гіпертензія

**ЛАГ** – лабільна артеріальна гіпертензія

**НестАТ** – нестабільний артеріальний тиск

**СТ** – ситуативна тривожність

**ОТ** – особистістна тривожність

**ЯЖ** – якість життя

**ТЗ** – тяжкість захворювання

**ВСТУП**

**Актуальність проблеми. Дослідження ролі окисного стресу як кардинальної ланки патогенезу серцево-судинної патології, злоякісних новоутворень, цукрового діабету, старіння, нейродегенеративних захворювань стало основою для розуміння ініціальних процесів на молекулярному рівні, які розвиваються на донозологічному етапі захворювання, відіграють ключову роль в його прогресуванні та виникненні ускладнень [1,5,23].**

Радикальні форми кисню (РФК) та оксиду азоту (NO) відіграють важливу роль в регуляції функцій стінки судин за фізіологічних умов та при патологічних станах [6,7]. Продукування РФК відбувається за участю широкого спектра ферментів оксидазного типу, що обумовлює його убіквітарність, множинність пошкоджувальних ефектів, різний рівень їх прояву в організмі (макромолекули – ДНК, білки, ліпіди, тканини) [3,8,148]. Особливо важливу роль в розвитку окисних пошкоджень стінки судин при артеріальнй гіпертензії (АГ) відіграють нейтрофільні гранулоцити за рахунок функціонування мембранозв’язаної NAD(P)H, насамперед в ендотелії, з утворенням атрактантних субстанцій, що посилюють притік нейтрофільних гранулоцитів та їх оксидазну функцію [55,217].

У фізіологічних концентраціях РФК та NO виступають регуляторами ряду процесів (регуляція генів адгезивних молекул, експресія інтерлейкінів, антиоксидантних ферментів, прозапальних та ростових сигнальних факторів, компонентів системи коагуляції), порушення яких призводить до дисфункції судин [7,8]. Така багатовекторна функціональна здатність радикалів кисню та оксиду азоту є основою для формування різноманітних структурних та функціональних порушень в стінці судин в умовах активації генерування радикальних форм кисню та оксиду азоту [3,7].

Артеріальна гіпертензія - захворювання, патогенез якого пов’язаний з інтенсифікацією генерування РФК та NO, з наступним розвитком ендотеліальної дисфункції та різнорівневих пошкоджень судини, адгезії активованих запальних клітин до артеріальної стінки, активації прозапальних процесів [3,55]. Взаємозв’язок між інтенсифікацією генерування радикальних форм кисню і оксиду азоту та патофізіологією артеріальної гіпертензії доведено на експериментальних моделях АГ багатьма авторами [8,26]. Виявлені нами механізми, що розвиваються в стінках судин, залежні від неадекватного продукування РФК та NO і необхідні для розробки принципів діагностики та лікування АГ.

Засоби з властивостями впливу на редокс-стан мітохондрій та корекції рівнів супероксидних радикал-аніонів (О2**.**) і NO мають велику перспективу застосування в кардіологічний практиці [183,184].

Процеси окисного ґенезу, що лежать в основі розвитку артеріальної гіпертензії, починаючи від їх ініціації до клінічних проявів, з метою призначення патогенетично обґрунтованої терапії недостатньо вивчені.

Це зумовлює необхідність проведення фундаментальних досліджень патогенезу АГ, спрямованих на виявлення первинних механізмів, які лежать в основі наростання швидкостей генерування РФК та NO в дихальному ланцюгу мітохондрій, та інших внутрішньоклітинних джерел, що запускають каскад патогенетичних зрушень. Кінцевим результатом є дисфункція судин та розвиток артеріальної гіпертензії. Ці дослідження необхідні для адекватної терапії захворювання.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної державної бюджетної теми “Розробка методів діагностики та корекції метаболічних і функціональних порушень у дітей із захворюваннями серцево-судинної, дихальної, травної та сечовивідної систем” (№ державної реєстрації 0105U003769), що виконується на кафедрі педіатрії №4 Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця.

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність діагностики ілікування дітей та підлітків, хворих на АГ, шляхом вивчення показників окисних змін в організмі хворих з АГ та розробки на цій основі терапевтичного комплексу з включенням антиоксидантних засобів.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити особливості клінічних проявів, психофізіологічного статусу, добового профілю артеріального тиску у дітей хворих, на АГ.
2. Дослідити стан супероксид- та NO-генеруючої активності нейтрофільних гранулоцитів крові, швидкість окисного пошкодження ДНК за рівнями утворення 8-оксогуаніну (8-oxoG), 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину (8-oxodGu) у дітей, хворих на АГ.
3. Встановити ступінь дезінтеграційних змін в міжклітинному матриксі стінки судин у дітей, хворих на АГ, на основі показників активності судиноспецифічних форм матриксних металопротеїназ (ММП-2, ММП-9) та рівня активації системи ендотелін-1 (ЕТ-1).
4. Обгрунтувати та оцінити ефективність удосконаленої схеми лікування АГ з урахуванням рівнів показників окисних змін.

**Об’єкт дослідження:** різні клінічні форми артеріальної гіпертензії у дітей та підлітків.

*Предмет дослідження*: показники добового профілю артеріального тиску, показники супероксид- та NO-генеруючої активності нейтрофільних гранулоцитів крові, рівні окисного пошкодження ДНК - 8-оксогуанін, 8-гідрокси-2-дезоксигуанозин, рівні активності судиноспецифічних форм матриксних металопротеїназ (ММП-2, ММП-9) та ендотелій-похідного редокс-залежного вазоактивного фактора ендотелін-1 в плазмі крові.

*Методи дослідження*: клінічні, загальнолабораторні, інструментальні (добове моніторування артеріального тиску), біофізичні (електронний парамагнітний резонанс; метод спінових уловлювачів; метод фільтрації та спектрофотометрії, зимографія); імуноферментні (ELISA), психологічне тестування, математичні методи статистичної обробки (кореляційний аналіз, методи міжгрупових порівнянь з використанням параметричного t-критерію Стьюдента) з використанням програмних пакетів Excel, Statistica 6.0 for Windows.

**Наукова новизна роботи.** Розширено уявлення про патофізіологічні механізми розвитку АГ у дітей, що грунтуються на порушеннях окисного гомеостазу.

Встановлено, що маніфестація артеріальної гіпертензії у дітей та підлітків характеризується суб’єктивною симптоматикою і порушеннями показників психофізіологічного статусу, вираженість яких залежить від профілю АТ та тривалості захворювання. У дітей із стабільною артеріальною гіпертензією (САГ) відмічено вищий показник алекситимії, нижчий рівень показника якості життя порівняно з контролем. Виявлено збільшення рівнів ситуативної тривожності у хворих з обома профілями АТ із подовженням тривалості захворювання. Встановлено позитивний кореляційний зв’язок між показниками максимального систолічного АТ (максСАТ) та рівнями швидкості генерування супероксидних радикал-аніонів NAD(P)H-оксидазою нейтрофільних гранулоцитів крові у хворих з АГ, що вказує на окисно-залежний характер дисфункції судин при АГ.

Вперше досліджено нові патогенетичні механізми розвитку артеріальної гіпертензії, які виникають на основі збільшення рівнів генерування РФК в мітохондріях клітин та нейтрофільними гранулоцитами крові. Виявлено зростання швидкості генерування супероксидних радикал-аніонів NAD(P)H-оксидазою нейтрофільних гранулоцитів крові в усіх дітей з АГ. У хворих з обома формами порушення АТ зареєстровано підвищення рівнів вмісту оксиду азоту в нейтрофільних гранулоцитах крові.

Вперше виявлено високі рівні окисного пошкодження ДНК при АГ – основи мутаційних процесів та формування нестабільності геному. Зареєстровано наростання швидкості окисно-індукованих пошкоджень ДНК, на що вказують підвищені рівні утворення 8-оксогуаніну та 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в усіх обстежених з АГ. Виявлено позитивний корелятивний зв’язок між показниками 8-охоG та рівнями швидкості генерування супероксидних радикал-аніонів нейтрофільними гранулоцитами крові у дітей із САГ та ЛАГ, рівнями 8-oxodGu та швидкістю генерування супероксидних радикал-аніонів нейтрофільними гранулоцитами крові дітей з САГ та з лабільною артеріальною гіпертензією (ЛАГ), що вказує на окисно-ініційовану природу виникнення цих пошкоджень.

Встановлено високий рівень дезінтеграційних змін міжклітинного матриксу стінки судин при артеріальній гіпертензії та показано його окисно-індукований генез, виконавчою ланкою якого є система судиноспецифічних форм матриксних металопротеїназ (ММП-2, ММП-9).

Вперше в плазмі крові дітей як з стабільною, так і лабільною АГ виявлено підвищені рівні ендотелій-похідного вазоактивного фактора та прямий позитивний кореляційний зв’язок між рівнями супероксид-генеруючої функції нейтрофільних гранулоцитів крові і рівнями активності ендотеліну-1 у дітей із САГ. Це вказує на окисну природу активації ендотеліна-1 в організмі у дітей з АГ як ініціатора розвитку в стінці судин прозапальних змін, вазоконстрикції, активації процесів росту та фіброзу, і є більш вираженими у дітей та підлітків із САГ.

Виявлено позитивний вплив терапії з використанням енергетичного антиоксидантного комплексу на основі Коензиму Q10 з властивостями мембраностабілізатора та перехоплювача електронів у дихальному ланцюгу мітохондрій в комплексі з антигіпертензивними препаратами, з NO-донаторними властивостями на показники окисного гомеостазу, добового моніторування АТ, об’єктивного та суб’єктивного статусу хворих.

**Практичне значення результатів дослідження.** Процеси, пов’язані з активацією генерування радикальних форм кисню та оксиду азоту і реалізацією ними пошкоджувальних впливів при одночасній недостатності антиоксидантного захисту (окисний стрес), визнано критично важливими механізмами патогенезу соціально небезпечних захворювань, в тому числі АГ, що зумовлює необхідність їх адекватної оцінки та вчасної корекції з метою проведення профілактичних та лікувальних заходів.

Включення запропонованих досліджень за оцінкою окисно-індукованих процесів до схеми обстеження пацієнтів з АГ дає можливість отримання системних даних, що відображують рівень вираженості патофізіологічних порушень, наявність системних і локальних ефектів радикальних форм кисню та оксиду азоту - як первинних чинників розвитку різнорівневих пошкоджень при виникненні АГ, зіставлення їх з клінічною картиною захворювання.

Виявлено первинні зрушення, які лежать в основі патогенезу артеріальної гіпертензії та грунтуються на активації О2**.**-генеруючих та NO-продукуючих внутрішньоклітинних систем мітохондрій і імунокомпетентних клітин, що дає можливість підбору адекватних терапевтичних заходів з метою впливу на ініціальні патогенетичні процеси при розвитку АГ.

Встановлено рівні пошкоджувальних ефектів радикальних форм кисню та оксиду азоту, - від молекулярного (геном) до макроструктурного (стінка судин), - за рахунок безпосереднього впливу пошкоджувальних молекул та шляхом розвитку вторинних активаційних процесів, що ґрунтуються на ініціації активності судинотропних ефекторів – ММП (ММП-2, ММП-9) і ЕТ-1. Оцінка рівнів судиноспецифічних форм ММП (ММП-2, ММП-9) та ЕТ-1 може бути використана в діагностиці АГ у дітей і підлітків для визначення ступеня пошкодження стінки судин та як прогностичний фактор. Оцінка рівнів окисних пошкоджень ДНК (8-oxoG, 8-oxodGu) у дітей та підлітків з АГ дозволяє здійснити ефективну корекцію рівня генотоксичних окисно-ініційованих пошкоджень з метою запобігання віддаленим стохастичним та детермінованим ефектам, що розвиваються як наслідок точкових мутацій за типом трансверсій G→T та A→C і є первинними.

На основі вивчення та оцінки показників окисного гомеостазу у дітей та підлітків з АГ розроблено нову схему терапії АГ, що грунтується на застосуванні сучасного енергетичного антиоксидантного комплексу на основі Коензиму Q (для лікування хворих з ЛАГ) та в комбінації з антигіпертензивними препаратами з властивостями коригуючого впливу на системи синтаз оксиду азоту (для лікування хворих із САГ). Ефективність запропонованої схеми доведена на основі стабілізації окисних процесів у хворих, покращання показників ДМАТ та психофізіологічного статусу (якість життя, депресія, алекситимія, тривожність), нормалізації суб’єктивного стану дітей. Розроблені принципи діагностики та стратегії лікування артеріальної гіпертензії у дітей та підлітків впроваджено в клінічну практику міських, обласних та районних дитячих лікувально-профілактичних установ Києва, Чернівців, Луганська, Вінниці, а також використовуються в навчальному процесі на кафедрі педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

**Особистий внесок автора.** Дисертаційна робота єсамостійною працею автора. Автор провела аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури з проблеми, що вивчалась, обґрунтувала актуальність та обсяг досліджень, визначила мету і сформулювала завдання роботи. Автор самостійно опанувала методики та провела вимірювання рівнів супероксид- та NO-генеруючої активності нейтрофільних гранулоцитів крові, окисного пошкодження гуаніну ДНК, активності судиноспецифічних форм матриксних металопротеїназ (ММП-2, ММП-9) та ендотелій-похідного редокс-залежного вазоактивного фактора ендотелін-1 в плазмі крові. Автором проведено статистичний аналіз всіх отриманих даних, зіставлення й оцінку клінічних та інструментальних досліджень, написано всі розділи дисертації, сформульовано основні положення, висновки та практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали науково-кваліфікаційної роботи висвітлені та обговорені на ІІІ міжнародній конференції студентів і молодих вчених „Медицина – здоров’я ХХІ століття” (Дніпропетровськ, 26-28 вересня 2002 р.), 59 науково-практичній конференції студентів та молодих вчених Національного медичного університету імені О.О. Богомольця з міжнародною участю (Київ, 6-8 квітня 2005 р.), міжнародній студентській науковій конференції „Молодь – медицині майбутнього” (Одеса, 21-22 квітня 2005 р.), VII всеукраїнській науково-практичній конференції „Актуальні питання педіатрії” (Київ, 10-12 листопада 2005 р.), Х конгресі педіатрів Росії „Актуальные проблемы педиатрии” (Москва, 6-9 лютого 2006 р.), ІІІ конгресі педіатрів України (Київ, 17-19 жовтня 2006 р.), VIII всеукраїнській науково-практичній конференції „Актуальні питання педіатрії” (Київ, 16-18 листопада 2006 р.), ХІ конгресі педіатрів Росії „Актуальные проблемы педиатрии” (Москва, 5-9 лютого 2007 р.), ІХ всеукраїнській науково-практичній конференції „Актуальні питання педіатрії” (Київ, 16-18 листопада 2007 р.), V конгресі педіатрів України “Сучасні проблеми клінічної педіатрії” (Київ, 15-17 жовтня 2008 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації надрукована 21 наукова праця, з них 13 тез в матеріалах наукових національних і міжнародних конгресів, конференцій та 6 статей, 2 огляди літератури у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України. Результати роботи ввійшли до деклараційного патенту на корисну модель “Спосіб оцінки ефективності лікування артеріальної гіпертензії”.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота складається з вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, обговорення результатів проведених досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку літератури, що містить 249 джерел (25 вітчизняних авторів і 224 іноземних). Дисертація ілюстрована 30 таблицями та 31 рисунком. Робота викладена на 169 сторінках друкованого тексту. Бібліографічний опис джерел літератури розміщений на 30 сторінках.

### ВИСНОВКИ

У дисертації викладено теоретичне обґрунтування і нове вирішення наукового завдання, що полягає в удосконаленні лікування артеріальної гіпертензії за оцінкою показників супероксид-генеруючої та NO-синтезуючої функцій нейтрофільних гранулоцитів крові, окисного пошкодження гуаніну ДНК, стану ремоделюючих та дезінтеграційних процесів у стінці судин, що є показниками окисних змін, які лежать в основі патогенезу АГ.

1. Виявлено особливості суб’єктивної симптоматики та показників психофізіологічного статусу залежно від типу добового профілю АТ і тривалості захворювання у хворих із АГ. У дітей із стабільною артеріальною гіпертензією (САГ) спостерігається підвищений рівень алекситимії (71±4) бали, в контролі – (44±1) бали (р<0,05) та знижений показник якості життя - (158±4) бали, в контролі – (182±4) бали (р<0,05). При цьому у дітей із САГ ступінь тяжкості захворювання корелював з рівнем алекситимії (r=0,67, р<0,05). У дітей з лабільною артеріальною гіпертензією (ЛАГ) рівень алекситимії та показник якості життя не відрізняються від практично здорових дітей. Встановлено збільшення рівнів ситуативної тривожності у дітей як з САГ, так і ЛАГ з подовженням тривалості захворювання.
2. Встановлено підвищення швидкості генерування супероксидних радикал-аніонів NAD(P)H-оксидазою нейтрофільних гранулоцитів крові у дітей, хворих на АГ незалежно від типу добового профілю АТ. Так, у дітей з САГ швидкість генерування супероксидних радикал-аніонів NAD(P)H-оксидазою нейтрофільних гранулоцитів крові становила (2,83±0,81) нмоль/1∙103 клітин·хв, в контролі – (0,67±0,06) нмоль/1∙103 клітин·хв; р<0,05), у дітей з ЛАГ – (2,16±0,23) нмоль/1∙103 клітин·хв (р<0,05). Крім того, зареєстровано підвищення рівнів вмісту оксиду азоту в нейтрофільних гранулоцитах крові у дітей і САГ - (7,81±1,75) нмоль/1∙106клітин·хв; в контролі – (1,17±0,24) нмоль/1∙106клітин·хв р<0,01) та у дітей з ЛАГ - (4,61±0,92) нмоль/1∙106клітин·хв (р<0,05).
3. У дітей, хворих на АГ, незалежно від типу добового профілю АТ виявлено підвищений рівень окисно-індукованих пошкоджень ДНК, про що свідчить підвищення в 3-5 разів (р<0,05) рівня інтенсифікації утворення 8-оксогуаніну (8-oxoG) та 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину (8-oxodGu). При цьому виявлено позитивний кореляційний зв’язок між показниками 8-охоG та швидкістю генерування супероксидних радикал-аніонів нейтрофільними гранулоцитами крові дітей із САГ (r=0,641; p<0,05) та ЛАГ (r=0,512; p<0,05), а також рівнями 8-oxodGu та швидкістю генерування супероксидних радикал-аніонів нейтрофільними гранулоцитами крові у дітей з САГ (r=0,452; p<0,05) і в групі дітей з ЛАГ (r=0,675; p<0,05).
4. Встановлено високий ступінь дезінтеграційних змін міжклітинного матриксу стінки судин у дітей, хворих на АГ, та показано його окисно-індукований генез, ефекторною ланкою якого є система судиноспецифічних форм матриксних металопротеїназ (ММП-2, ММП-9). Рівень активності ММП-2 у хворих із САГ та ЛАГ становив (0,31±0,14) мкг/мл та (0,6±0,18) мкг/мл відповідно, що вище порівняно з групою контролю - (0,09±0,03) мкг/мл (р<0,05). Рівень активності ММП-9 у дітей із САГ - (1,29±0,08) мкг/мл та з ЛАГ - (2,0±0,18) мкг/мл є вищим, ніж в групі контролю - (0,09±0,01) мкг/мл р<0,01. Заслуговує на увагу те, що активність ММП-9 у дітей з ЛАГ є вища, ніж у дітей із САГ (р<0,05).
5. Відмічено, що у дітей, хворих на АГ, підвищений рівень ендотелій-похідного вазоактивного фактора ендотелін-1 (ЕТ-1). При цьому рівень ЕТ-1 у дітей із САГ - (9,19±1,23) пг/мл та з ЛАГ - (6,24±0,47) пг/мл перевищував показники групи контролю - (2,31±0,45) пг/мл (р<0,05). Виявлено кореляційний зв’язок між рівнями супероксид-генеруючої функції нейтрофільних гранулоцитів крові та рівнями активності ендотеліну-1 у дітей із стабільною (r=0,57±0,02, р<0,05) та з лабільною АГ (r=0,49±0,01, р<0,05), що вказує на окисну природу активації ЕТ-1, як ініціатора розвитку в стінці судин прозапальних змін, вазоконстрикції, активації процесів росту та фіброзу.
6. Показано, що включення до комплексної терапії АГ енергетичного антиоксидантного комплексу кудесан в комбінації з β-блокуючими засобами (небілет) та/або інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (еналаприл) позитивно впливає на показники суб’єктивного стану, психофізіологічного статусу та добового моніторингу АТ. За результатами ДМАТ, у 26 (62,5%) хворих із САГ та у 18 (47,37%) з ЛАГ виявлено покращання профілю ДМАТ. Зареєстровано статистично достовірне покращення показників психофізіологічного статусу (якість життя, алекситимія, тривожність), нормалізацію суб’єктивного стану в усіх хворих з АГ.
7. У дітей з АГ під впливом комплексного лікування позитивні зміни показників суб’єктивного стану, психофізіологічного статусу та добового профілю АТ супроводжувались покращанням показників окисного гомеостазу, про що свідчить зниження рівнів швидкості генерування супероксидних радикал-аніонів NAD(P)H-оксидазою нейтрофільних гранулоцитів крові у дітей із САГ та ЛАГ, рівнів синтезу NO нейтрофільними гранулоцитами крові у обстежуваних з обома формами АГ, рівнів 8-оксогуаніну у дітей з САГ і 8-оксогуаніну та 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину у хворих з стабільною та лабільною АГ, рівнів активності ММП-9 та ендотеліну-1 у хворих з обома типами добового профілю АТ.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою підвищення ефективності лікування дітей та підлітків з АГ рекомендується включати до комплексу обстеження визначення показників окисного стану - швидкості генерування супероксидних радикал-аніонів та оксиду азоту нейтрофільними гранулоцитами крові, показника окисного пошкодження гуаніну ДНК – 8-оксогуаніну в сечі. Збільшення швидкості генерування супероксидних радикал-аніонів NAD(P)H-оксидазою нейтрофільних гранулоцитів крові понад 1,5 нмоль/1∙103 клітин·хв, вмісту оксиду азоту в нейтрофільних гранулоцитах крові вище, ніж 2,5 нмоль/1∙106клітин·хв, та рівня 8-охоG, що перевищує 3 нмоль/доба·кг маси тіла, є показниками окисного гомеостазу, характерними для АГ. Вказані методи дослідження мають високий рівень специфічності (96%) та чутливості (98%), грунтуються на системному підході до вивчення патогенезу АГ - від підвищеного утворення радикалів кисню та оксиду азоту до вторинних різнорівневих пошкоджень, кінцевим результатом чого є дисфункція судин з формуванням АГ.
2. Для підвищення ефективності лікування АГ хворим з лабільною АГ рекомендується призначати комплексний енергетичний антиоксидантний комплекс кудесан у дозі 1 мл перорально (10 крапель, що містять 15 мг Коензиму Q10 та 2,25 мг токоферолу ацетату) протягом 1 місяця. Для лікуванні дітей з стабільною АГ за наявності симпатикотонії у вихідному вегетативному тонусі за даними кардіоінтервалографії рекомендується застосувати кудесан у поєднанні з β-блокуючими засобами (небілет в дозі 2,5-5 мг/добу). При стабільній АГ та ваготонії у вихідному вегетативному тонусі рекомендується призначати інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента (еналаприл в дозі 0,1 мг/кг/добу дітям, підліткам – в дозі 5-40 мг/добу) у поєднанні з енергетичним антиоксидантним комплексом кудесан протягом 1 місяця.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Первинна артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків / [Майданник В.Г., Москаленко В.Ф., Коренєв М.М., Хайтович М.В., Сидорик Є.П., Богмат Л.Ф., Косенко В.Є., Бичков В.В.] – Київ, 2007. – 389 c.
2. Майданник В.Г., Бурлака Є.А., Хайтович М.В. Метаболізм радикальних форм кисню та оксиду азоту в мітохондріях. // Науковий вісник Національного медичного університету. – 2006. - №2. – С. 126-137.
3. Майданник В.Г., Бурлака Є.А. Ефекти радикальних форм кисню в судинах. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. - №2. – С. 19-24.
4. Бурлака А.П., Ганусевич І.І. Хайтович М.В., Бурлака Є.А., Сидорик Є.П. Оксидативний стрес та активація матриксних металопротеїназ при ремоделюванні судин у дітей з артеріальною гіпертензією. // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 2006. - №2. – С. 47-50.
5. [Paravicini T.M., Touyz R.M.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/18227481?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. // Diabetes Care. – 2008. - 31(2). – Р. 170-180.
6. Майданник В.Г., Хайтович М.В., Бурлака Є.А., Сидорик Є.П., Ганусевич І.І., Бурлака А.П., Коротич Т.І. Pемоделювання судин у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією (огляд літератури та результати власних досліджень. // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 2007. - №3. – С. 20-26.
7. [Schulz E., Jansen T., Wenzel P., Daiber A., Münzel T.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/18321209?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) Nitric oxide, tetrahydrobiopterin, oxidative stress, and endothelial dysfunction in hypertension. // Antioxid Redox Signal. – 2008. - 10(6). – Р. 1115-1126.
8. Бурлака Є.А., Хайтович М.В. Підвищення рівня супероксидних радикал-аніонів в ендотелії аорти при хронічному гальмуванні синтезу оксиду азоту. // Актуальні проблеми медицини і біології. – 2003. - №1. – С. 86-91.
9. Майданник В.Г., Бурлака Є.А., Сидорик Є.П., Бурлака А.П., Хайтович М.В., Михайленко В.В., Місюра Л.І., Шварцева В.М. Захист геному дітей і підлітків з артеріальною гіпертензією від окисних модифікацій. // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 2007. № 6. – С. 5-8.
10. [Ruiz-Jiménez J., Priego-Capote F., Mata-Granados J.M., Quesada J.M., Luque de Castro.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/17996879?ordinalpos=15&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) Determination of the ubiquinol-10 and ubiquinone-10 (coenzyme Q10) in human serum by liquid chromatography tandem mass spectrometry to evaluate the oxidative stress. // J Chromatogr A. – 2007. - 1175(2). – Р. 242-248.
11. [Tiano L., Belardinelli R., Carnevali P., Principi F., Seddaiu G., Littarru G.P.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/17644511?ordinalpos=18&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) Effect of coenzyme Q10 administration on endothelial function and extracellur superoxide dismutase in patients with ischaemic heart disease: a double-blind, randomized controlled study. // Eur Heart J. – 2007. - 28(18). – Р. 2249-2255.
12. [Tauskela J.S.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/17642004?ordinalpos=19&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) MitoQ - a mitochondria-targeted antioxidant. // IDrugs. – 2007. - 10(6). – Р. 399-412.
13. [Plantinga Y., Ghiadoni L., Magagna A., Giannarelli C., Franzoni F., Taddei S., Salvetti A.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/17386345?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) Supplementation with vitamins C and E improves arterial stiffness and endothelial function in essential hypertensive patients. // Am J Hypertens. – 2007. - 20(4). – Р. 392-397.
14. [Hlúbik P., Strítecká H.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/15141970?ordinalpos=14&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) Antioxidants - clinical aspects. // Cent Eur J Public Health. – 2004. - Р. 28-30.
15. [Rodrigo R., Prat H., Passalacqua W., Araya J., Bächler J.P.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/17999638?ordinalpos=28&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) Decrease in oxidative stress through supplementation of vitamins C and E is associated with a reduction in blood pressure in patients with essential hypertension. // Clin Sci (Lond). – 2008. - 114(10). – Р. 625-634.
16. [Hamilton K.L.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/17805087?ordinalpos=47&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) Antioxidants and cardioprotection. // Med Sci Sports Exerc. – 2007. - 39(9). – Р. 1544-1553.
17. [Nguyen T.K., Nilakantan V., Felix C.C., Khanna A.K., Pieper G.M.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/16730577?ordinalpos=31&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) Beneficial effect of alpha-tocopheryl succinate in rat cardiac transplants.// J Heart Lung Transplant. – 2006. - 25(6). – Р. 707-715.

## ***Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial Dysfunction. //* Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – *2003. – 23. – Р. 168.***

## ***Frank M. Faraci Ph.D. Oxidative Stress. The Curse That Underlies сerebral Vascular Dysfunction? //* Stroke. *– 2005. – 36. – Р. 186.***

## ***Li J.-M., Shah A.M. Endothelial cell superoxide generation: regulation and relevance for cardiovascular pathophysiology. // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2004. – 287. – Р. 1014-1030.***

1. Chen Q., Camara A.K.S., Stowe D.F., Hoppel C.L., Lesnefsky E.J.   
   **Modulation of electron transport protects cardiac mitochondria and decreases myocardial injury during ischemia and reperfusion. //** Am J Physiol Cell Physiol. – 2007. - 292(1). – Р. 137-147.

## ***Becker L.B. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. // Cardiovasc Res. – 2004. – 61. – Р. 461–470.***

1. Zhao W., Diz D.I., and Robbins M.E**. Oxidative damage pathways in relation to normal tissue injury. //** Br. J. Radiol. – 2007. – 80(1). – Р. 23-31.
2. Cuzzocrea S., Mazzon L., Dogo R., Di Paolo R., Caputi A.P., Salvemini D. **Superoxide: a key player in hypertension. //** FASEB. – 2004. - 8(1). – Р. 94-101.
3. Michael S., Sachin W., Gupte A., Oeckler A.  
   Superoxide in the Vascular System. // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2004. – 287. – Р. 1014-1030.
4. Feletou M., Vanhoutte P.M. **Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). //** Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2006. - 291(3). – Р. 985-1002.
5. Turrens J.F. Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. Biosci Rep 1997. – 17. – Р. 3-8.
6. Balaban R.S. **Modeling mitochondrial function** Am J Physiol Cell Physiol. // 2006. - 291(6). – Р. 1107-1113.

## ***Werner J. H., Koopman S.V., Visch H.-J., van der Westhuizen F.H., Murphy M.P., Lambertus W. P. J. van den Heuvel, Jan Smeitink A.M.,Willems P.H.G.M. Inhibition of complex I of the electron transport chain causes O2–·-mediated mitochondrial outgrowth. // Am J Physiol Cell Physiol. – 2005. – 288. – Р. 1440-1450.***

1. Kushnareva Y., Murphy A.N., Andreyev A. Complex I-mediated reactive oxygen species generation: modulation by cytochrome c and NAD(P)+ oxidation-reduction state. Biochem J . 2002. – 368. – Р. 545-553.
2. Hunte C., Palsdottir H., Trumpower B.L. Protonmotive pathways and mechanisms in the cytochrome bc1 complex. // FEBS Lett. – 2003. – 545(1). – Р. 39-46.
3. Lenaz G. The mitochondrial production of reactive oxygen species: mechanisms and implications in human pathology // IUBMB Life. – 2001. – 52. – Р. 159-164.

## ***Hauptmann N., Grimsby J., Shih J.C. & Cadenas E. The metabolism of tyramine by monoamine oxidase A/B causes oxidative damage to mitochondrial DNA // Arch Biochem Biophys. – 1996. – 335. – Р. 295-304.***

1. Beuneu C., Auger R., Loffler M., Guissani A., Lemaire G. and Lepoivre M. Indirect inhibition of mitochondrial dihydroorotate dehydrogenase activity by nitric oxide. // Free Radical Biology and Medicine. – 2000. – 28. – Р. 1206-1213.
2. Drahota Z., Chowdhury S.K., Floryk D., Mracek T., Wilhelm J., Rauchova H., Lenaz G. & Houstek J. Glycerophosphate-dependent hydrogen peroxide production by brown adipose tissue mitochondria and its activation by ferricyanide // J Bioenerg Biomembr. – 2002. – 34. – Р. 105-113.
3. Liang-Jun Yan, Rodney L., Levine, and Rajindar S. Sohal. Oxidative damage during aging targets mitochondrialaconitase. // Proc Natl Acad Sci U S A. - 1997. - 94(21). – Р. 11168–11172.



1. Han D., Antunes F., Canali R., Rettori D., Cadenas E. Voltage-dependent anion channels control the release of the superoxide anion from mitochondria to cytosol // J Biol Chem. - 2003. – 278. – Р. 5557-5563.
2. Gutterman D.D. **Mitochondria and Reactive Oxygen Species: An Evolution in Function. //** Circ. Res. – 2005. - 97(4). – Р. 302 - 304.

## ***Brandes R.P. Triggering Mitochondrial Radical Release: A New Function for NADPH Oxidases. // Hypertension. – 2005. - 45(5). – Р. 847 - 848.***

1. Mc Cord J.M. The evolution of free radicals of oxidative stress. // Am J Med. – 2000. – 108(8). – Р. 652-659.
2. Sadun A.A., Carelli V. **The role of mitochondria in health, ageing, and diseases affecting vision. //** Br. J. Ophthalmol. – 2006. - 90(7). – Р. 809 - 810.
3. **Carlisle R., Rhoads C.N., Aw T.Y., Harrison L.** Endothelial cells maintain a reduced redox environment even as mitochondrial function declines **//** 2002**. -** 6. – Р. 1675-1686.
4. Takimoto E., Kass D.A. **Role of Oxidative Stress in Cardiac Hypertrophy and Remodeling. //** Hypertension. – 2007. - 49(2). – Р. 241 - 248.
5. Miwa S., Brand M.D. Mitochondrial matrix reactive oxygen species production is very sensitive to mild uncoupling. // Biochem. Soc. Trans*.* – 2003. – 31. – Р. 1300-1301.
6. Moens L.A., Kass D.A. **Tetrahydrobiopterin and Cardiovascular Disease. //** Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. - 26(11). – Р. 2439 - 2444.
7. Hurshman A.R., Marletta M.A. Reactions catalyzed by the heme domain of nducible nitric oxide synthase: evidence for the involvement of tetrahydrobiopterin in electron transfer. // 2002. – Biochemistry. - 41. – Р.349–3456.
8. Katusic Z.S., d'Uscio L.V. **Tetrahydrobiopterin: Mediator of Endothelial Protection. //** Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2004. - 24(3). – Р. 397 - 398.
9. Barja G. Mitochondrial oxygen radical generation and leak: sites of production in states 4 and 3, organ specificity, and relation to aging and longevity. // J. Bioenerg. Biomembr. – 1999. - 31. – Р. 347-366.
10. Quinn M.T., Gauss K.A. **Structure and regulation of the neutrophil respiratory burst oxidase: comparison with nonphagocyte oxidases. //** J. Leukoc. Biol. – 2004. - 76(4). – Р. 760-781.

## ***ZhaoT., BenardV., BohlB.P., BokochG.M. The molecular basis for adhesion-mediated suppression of reactive oxygen species generation by human neutrophils. // J. Clin. Invest. – 2003. – 112. – Р. 1732-1740.***

## ***Heyworth P.G., Cross A.R., Curnutte J.T. Chronic granulomatous disease. // Curr. Opin. Immunol. – 2003. – 15. – Р. 578-584.***

## ***Ueyama T., Geiszt M., Leto L.T. Involvement of rac1 in activation of multicomponent nox1- and nox3-based NADPH oxidases. // Mol. Cell. Biol. – 2006. - 26(6). – Р. 2160 - 2174.***

## ***Gao L., Wang W., Li Y.-L., Schultz H.D., Liu D., Cornish K.G., Zucker I.H. Superoxide Mediates Sympathoexcitation in Heart Failure: Roles of Angiotensin II and NAD(P)H Oxidase. // Circ. Res. – 2004. - 95(9). – Р. 937 - 944.***

## ***Gauss K.A., Mascolo P.L., Siemsen D.W., Nelson L.K., Bunger P.L., Pagano P.J., Quinn M.T. Cloning and sequencing of rabbit leukocyte NADPH oxidase genes reveals a unique p67phox homolog. // J. Leukoc. Biol. – 2002. – 71. – Р. 319-328.***

1. Babior B.M. NADPH oxidase. // Curr. Opin. Immunol*.* – 2004. -16. – Р. 42-47.
2. Bokoch G.M., Knaus U.G. NADPH oxidases: not just for leukocytes anymore. // Trends Biochem. Sci. – 2003. – 28. – Р. 502-508.
3. Lambeth J.D. NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. // Nat. Rev. Immunol. – 2004. – 4. – Р. 181-187.
4. Griendling K.K. Novel NAD(P)H oxidases in the cardiovascular system. // Heart. – 2004. – 90. – Р. 491-493.
5. [Park H.S.](http://www.expasy.org/cgi-bin/get-entries?RA=Park%20H.S.), [Park D.](http://www.expasy.org/cgi-bin/get-entries?RA=Park%20D.), [Bae Y.S.](http://www.expasy.org/cgi-bin/get-entries?RA=Bae%20Y.S.) Molecular interaction of NADPH oxidase 1 with betaPix and Nox Organizer 1. // [Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2006. – 339. – Р. 985-990](http://www.idealibrary.com/links/citation/0006-291X/339/985).

## ***Tianqing P., Xiangru L., Qingping F. Pivotal Role of gp91phox-Containing NADH Oxidase in Lipopolysaccharide-Induced Tumor Necrosis Factor- Expression and Myocardial Depression. //* Circulation. *– 2005. – 111. – Р. 1637-1644.***



1. Ueyama T., Geiszt M., Leto T.L. **Involvement of rac1 in activation of multicomponent nox1- and nox3-based NADPH oxidases. //** Mol. Cell. Biol. – 2006. - 26(6). – Р. 2160 - 2174.
2. **Morand S., Chaaraoui M., Kaniewski J., Dème D., Ohayon R., Noel-Hudson M.S., Virion A., Dupuy C.** Effect of Iodide on Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase Activity and Duox2 Protein Expression in Isolated Porcine Thyroid Follicles. // Endocrinology . – 2003. – 144(4). – Р. 1241-1248.
3. Dikalova A., Clempus R., Lassègue B., Cheng G., McCoy J., Dikalov S., San Martin A., Lyle A., Weber D.S., Weiss D., Taylor W.R., Schmidt H.H.H.W., Owens G.K., Lambeth J.D., Griendling K.T. Nox1 Overexpression Potentiates Angiotensin II-Induced Hypertension and Vascular Smooth Muscle Hypertrophy in Transgenic Mice. // Circulation. – 2005. – 112. – Р. 2668-2676.
4. Cheng G., Cao Z., Xu X., Van Meir E. G., Lambeth J. D. Homologs of gp91*phox*: cloning and tissue expression of Nox3, Nox4, and Nox5. // Gene. – 2001*. -*  269. – Р. 131-140.

## ***Hathaway C.A., Heistad D.D., Piegors D.J., Miller F.J., Regression of Atherosclerosis in Monkeys Reduces Vascular Superoxide Levels. //* Circulation Research. *– 2002. – 90. - Р. 269-277.***

1. [Banfi B.](http://www.expasy.org/cgi-bin/get-entries?RA=Banfi%20B.), [Maturana A.](http://www.expasy.org/cgi-bin/get-entries?RA=Maturana%20A.), [Jaconi S.](http://www.expasy.org/cgi-bin/get-entries?RA=Jaconi%20S.), [Arnaudeau S.](http://www.expasy.org/cgi-bin/get-entries?RA=Arnaudeau%20S.), [Laforge T.](http://www.expasy.org/cgi-bin/get-entries?RA=Laforge%20T.), [Sinha B.](http://www.expasy.org/cgi-bin/get-entries?RA=Sinha%20B.), [Ligeti E.](http://www.expasy.org/cgi-bin/get-entries?RA=Ligeti%20E.), [Demaurex N.](http://www.expasy.org/cgi-bin/get-entries?RA=Demaurex%20N.), [Krause K.-H.](http://www.expasy.org/cgi-bin/get-entries?RA=Krause%20K.-H.) A mammalian H+ channel, generated through alternative splicing of the NADPH oxidase homolog NOH-1. //[Science. – 2000. – 287. – Р. 138-142](http://www.sciencemag.org/cgi/lookup?vol=287&fp=138&view=abstract).
2. Geiszt M., Lekstrom K., Brenner S., Hewitt S.M., Dana R., Malech H.L., Leto T.L. NAD(P)H oxidase 1, a product of differentiated colon epithelial cells, can partially replace glycoprotein 91*phox* in the regulated production of superoxide by phagocytes. // J. Immunol*.* – 2003. – 171. – Р. 299-306.
3. Moens L.A., Kass D.A. **Tetrahydrobiopterin and Cardiovascular Disease. //** Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. - 26(11). –Р. 2439 - 2444.
4. Katusic Z.S., d'Uscio L.V. **Tetrahydrobiopterin: Mediator of Endothelial Protection. //** Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2004. - 24(3). – Р. 397 - 398.
5. Moens A.L., Kass D.A. Tetrahydrobiopterin and Cardiovascular Disease. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2006. - 26. - Р. 2439.
6. Bayraktutan U., Draper N., Lang D., and Shah A.M. Expression of functional neutrophil-type NADPH oxidase in cultured rat coronary microvascular endothelial cells. // Cardiovasc Res. – 1998. – 38. – Р. 256-262.

## ***Li******N., Ragheb******K., Lawler******G., Sturgis******J., Rajwa******B., Melendez J.A., Robinson P.J.. Mitochondrial Complex I Inhibitor Rotenone Induces Apoptosis through Enhancing Mitochondrial Reactive Oxygen Species Production. // Biol. Chem. - Issue. – 2003. – Р. 8516-8525.***

1. Hattori T., Watanabe K., Uechi Y., Yoshioka H., Ohta Y. **Repetitive Transient Depolarizations of the Inner Mitochondrial Membrane Induced by Proton Pumping. //** Biophys. J. – 2005. - 88(3). – Р. 2340 - 2349.
2. Batandier C., Leverve X., Fontaine E. **Opening of the Mitochondrial Permeability Transition Pore Induces Reactive Oxygen Species Production at the Level of the Respiratory Chain Complex I. //** J. Biol. Chem. – 2004. - 279(17). – Р. 17197 - 17204.
3. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. **Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease. //** Physiol Rev. – 2007. - 87(1). – Р. 315 - 424.

## ***Noronha B.T., Li J.-M., Wheatcroft S.B., Shah A.M., Kearney******M.T.******Inducible Nitric Oxide Synthase Has Divergent Effects on Vascular and Metabolic Function in Obesity. // Diabetes. - 2005; 54(4). – Р. 1082 - 1089.***

1. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. – Biochem.J. – 2001. – 357. – Р. 593-615.
2. **Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L.** Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease Physiol. Rev. – 2007. - 87. – Р. 315-424.
3. [Liu Q., Gross S.S.](http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?uid=96376725&form=6&db=m&Dopt=r) Binding sites of nitric oxide synthases. // Methods Enzymol. – 1996. – 268. – Р. 311-324.
4. [Knowles R.G., Moncada S.](http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?uid=94183147&form=6&db=m&Dopt=r) Nitric oxide synthases in mammals. // Biochem. J. – 1996. – 298. – Р. 249-258.
5. Danson E.J., Paterson D.J. **Cardiac Neurobiology of Nitric Oxide Synthases. //** Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2005. - 1047(1). – Р. 183 - 196.

## ***Noronha B.T., Li J.-M., Wheatcroft S.B., Shah A.M., Kearney******M.T.******Inducible Nitric Oxide Synthase Has Divergent Effects on Vascular and Metabolic Function in Obesity. // Diabetes. – 2005. - 54(4). – Р. 1082 - 1089.***

## ***Kimura Y., Hirooka Y., Sagara Y., Ito K., Kishi T., Shimokawa H., Takeshita A., Sunagawa K. Overexpression of Inducible Nitric Oxide Synthase in Rostral Ventrolateral Medulla Causes Hypertension and Sympathoexcitation via an Increase in Oxidative Stress. //* Circulation Research. – *2005. – 96. – Р. 252.***

1. Shaul P.W. Endothelial nitric oxide synthase, caveolae and the development of atherosclerosis. // J Physiol. – 2003. – 547. – Р. 21-33.
2. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. **Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease. //** Physiol Rev. – 2007. - 87(1). – Р. 315-424.
3. Wenzel S., Rohde C., Wingerning S., Roth J., Kojda G., Schluter K.-D. **Lack of Endothelial Nitric Oxide Synthase-Derived Nitric Oxide Formation Favors Hypertrophy in Adult Ventricular Cardiomyocytes. //** Hypertension.-2007. - 49(1). – Р. 193-200.
4. Won D., Zhu S.N., Chen M., Teichert A.-M., Fish J.E., Matouk C.C., Bonert M., Ojha M., Marsden P.A., Cybulsky M.I. **Relative Reduction of Endothelial Nitric-Oxide Synthase Expression and Transcription in Atherosclerosis-Prone Regions of the Mouse Aorta and in an in Vitro Model of Disturbed Flow. //** Am. J. Pathol. – 2007. - 171(5). – Р. 1691 - 1704.
5. Stacchiotti F., Ricci R., Rezzani G., Li Volti E., Borsani A., Lavazza R., Bianchi L. F. **Tubular Stress Proteins and Nitric Oxide Synthase Expression in Rat Kidney Exposed to Mercuric Chloride and Melatonin. //** J. Histochem. Cytochem. – 2006. - 54(10). – Р. 1149 - 1157.
6. Roman L.J., Masters B.S.S. **Electron Transfer by Neuronal Nitric-oxide Synthase Is Regulated by Concerted Interaction of Calmodulin and Two Intrinsic Regulatory Elements. //** J. Biol. Chem. – 2006. - 281(32). – Р. 23111 -23118.
7. Реутов В.П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и принцип цикличности. Обзор. // Биохимия. – 2002. - 67 (3). – С. 353-376.
8. Северина И.С. Растворимая гуанилатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов оксида азота. // Биохимия. – 1998. - 63(7). – С. 939-947.
9. Стокле Ж.-К., Мюлле Б., Андриацитохана Р., Клещев А. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов. // Биохимия. – 1998. - 63(7). – С. 976-983.

### **Moreno-López B., Escudero M., Estrada C. Nitric oxide facilitates ABAergic neurotransmission in the cat oculomotor system: a physiological mechanism in eye movement control. //Journal of Physiology. – 2002. – 540(1). – Р. 295-306.**

### **Marin J., Rodriguez-Martinez M.A. Role of nitric oxide in physiological and pathological conditions. // Pharmacol. Ther. – 1997. – 75. – Р. 111-134.**

1. Rabelink T.J., Luscher T.F. Endothelial Nitric Oxide Synthase. // Host Defense Enzyme of the Endothelium? Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2006. – 26. – Р. 267.
2. Kawashima S., Yokoyama M. Dysfunction of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Atherosclerosis. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2004. – 24. – Р. 998-1005.
3. Gkaliagkousi E., Ritter J., Ferro A. Platelet-Derived Nitric Oxide Signaling and Regulation. // Circulation Research. – 2007. – 101. – Р. 654.
4. Thomas G. D., Zhang W., Victor R. G. Nitric Oxide Deficiency as a Cause of Clinical Hypertension: Promising New Drug Targets for Refractory Hypertension. // JAMA. – 2001. - 285. – Р. 2055-2057.
5. Paulus W.J., Bronzwaer J.G.F. **Nitric oxide's role in the heart: control of beating or breathing? //** Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2004. - 287(1). – Р. 8 - 13.
6. Anderson T. J. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction. // Heart Fail Rev. – 2003. - 8(1). – Р. 71-86.
7. Wenzel S., Rohde C., Wingerning S., Roth J., Kojda G., Schluter K.-D. **Lack of Endothelial Nitric Oxide Synthase-Derived Nitric Oxide Formation Favors Hypertrophy in Adult Ventricular Cardiomyocytes. //** Hypertension. – 2007. - 49(1). – Р. 193 - 200.
8. Sakai K., Suzuki H., Oda H., Akaike T., Azuma Y., Murakami T., Sugi K., Ito T., Ichinose H., Koyasu S. **Phosphoinositide 3-Kinase in Nitric Oxide Synthesis in Macrophage: critical dimerization of inducible nitric-oxide synthase. //** J. Biol. Chem. – 2006. - 281(26). – Р. 17736 - 17742.
9. Forstermann U., Munzel T. **Endothelial Nitric Oxide Synthase in Vascular Disease: From Marvel to Menace. //** Circulation. – 2006. - 113(13). – Р. 1708 - 1714.
10. Stuehr D.J. **Enzymes of the L-Arginine to Nitric Oxide Pathway. //** J. Nutr.– 2004.-134(10). – Р. 2748-2751.
11. Beghetti M., Black S.M., Fineman J.R. Endothelin-1 in Congenital Heart Disease. // Pediatric Research. – 2005. - 57:16-20   
    Ricciardolo F L M . Multiple roles of nitric oxide in the airways. // Thorax. - 2003. – 58. – Р. 175-182.
12. Shin H.-W., Shelley D.A., Henderson E.M., Fitzpatrick A., Gaston B., George S.C. **Airway nitric oxide release is reduced after PBS inhalation in asthma. //** J Appl Physiol. – 2007. - 102(3). – Р. 1028 - 1033.
13. Sitmo M., Rehn M., Diener M. **Stimulation of voltage-dependent Ca2+ channels by NO at rat myenteric neurons. //** Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2007. - 293(4). – Р. 886 - 893.
14. McCollister B. D., Bourret T. J., Gill R., Jones-Carson J., Vazquez-Torres A. Repression of SPI2 transcription by nitric oxide-producing, IFN{gamma}-activated macrophages promotes maturation of Salmonella phagosomes. // J. Exp. Med. – 2005. – 202. – Р. 625-635
15. Ванин А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы. // Биохимия. - 1998; 63(7). – Р. 867-869.
16. Marsh N., Marsh A. A short history of nitroglycerine and nitric oxide in phrmacology and phisiology. // Clin. Exp. Phrmacol. Physiol. – 2000. - 27. – Р. 313-319.

## ***GreenD.G., MaioranaA., O'DriscollG., TaylorR. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. // J Physiol.– 2004. – 561(1). – Р. 1-25.***

## ***Marletta M.A., Spiering M.M. Trace elements and nitric oxide function. // J Nutr. – 2004. -133. – Р. 1431-1433.***

1. Bultinck J., Sips P., Vakaet L., Brouckaert P., Cauwels A. Systemic NO production during (septic) shock depends on parenchymal and not on hematopoietic cells: in vivo iNOS expression pattern in (septic) shock. // FASEB J. – 2006. – 20. – Р. 2363-2365.
2. Laflamme K., Roberge C.J., Labonte J., Pouliot S., D'Orleans-Juste P., Auger F.A., Germain L. **Tissue-Engineered Human Vascular Media With a Functional Endothelin System. //** Circulation. – 2005. - 111(4). – Р. 459-464.
3. Davenport A.P. International Union of Pharmacology. XXIX. Update on Endothelin Receptor Nomenclature. – 2002**. –** 54(2). – Р. 219-226.
4. Feletou M., Vanhoutte P.M. **Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). //** Am J Physiol Heart Circ Physiol.– 2006. - 291(3). – Р. 985-1002.

## ***Beghetti M.,Black S.M., Fineman F.J. Endothelin-1 in Congenital heart Disease. //* Pediatric Research. – 2005. – *57. – Р. 16-20.***

## ***ZhanZ.A., FarhangkhoeeH., MahonJ.H., BereL., GonderJ.R., ChanB.M., UniyalS., ChakrabartiS. Endothelins: Regulators of Extracellular Matrix Protein Production in Diabetes. //* Experimental Biology and Medicine. – 2006. – *231. – Р. 1022-1029.***

1. Rich K., McLaughlin V.V. Endothelin Receptor Blockers in Cardiovascular Disease. // Circulation. – 2003. – 108. –Р. 2184.
2. Wang X., Tong M., Chinta S., Raj J.U., Gao Y. Hypoxia-induced reactive oxygen species downregulate ETB receptor-mediated contraction of rat pulmonary arteries. // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2006. - 290(3). – Р. 570-578.
3. Borgheresi R.A.M.B., Leroy J.M.G., Yogi A., DosSantos R.A., Breno M.C., Tostes R.C. **Pharmacologic and Molecular Characterization of the Vascular ETA Receptor in the Venomous Snake Bothrops jararaca. //** Experimental Biology and Medicine. – 2006. - 231(6). – Р. 729-735.

### **Maeda M., JesminM., IemitsuM., OtsukiT., Matsuo****T., Ohkawara****K., NakataY., TanakaK., Goto K., MiyauchiT. Endockine and diabetes mellitus. Weight Loss Reduces Plasma Endothelin-1 Concentration in Obese Men. // Experimental Biology and Medicine. – 2006. – 231. – Р. 1044-1047.**

1. Kusmic C., Lazzerini G., Coceani F., Barsacchi R., L'Abbate A., Sambuceti G. Paradoxical coronary microcirculatory constriction during ischemia: a synergic function for nitric oxide and endothelin. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2006. - 291(4). –Р. 1814-1821.
2. Rossi G.P., Pitter G. **Genetic Variation in the Endothelin System: Do Polymorphisms Affect the Therapeutic Strategies? //** Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2006. - 1069(1). – Р. 34-50.

### **Lillie E.O., Mahata M., Khandrika S., Rao F., Bundey R.A., Wen G., Chen Y., Taupenot L., Smith D.W., Mahata S.K., Ziegler M.G., Cockburn M., Schork N.J., O'Connor D.T.** **Heredity of Endothelin Secretion: Human Twin Studies Reveal the Influence of Polymorphism at the Chromogranin A Locus, a Novel Determinant of Endothelial Function. // Circulation. -  2007.-115(17). – Р. 2282-2291.**

### **Akira I., Yumi K. Role of Angiotensin II and Endothelin-1 Receptors in Aging-Related Functional Changes in Rat Cardiovascular System. //** [**Annals of the New York Academy of Sciences**](http://www.ingentaconnect.com/content/bsc/nyas;jsessionid=71xmx3dq1u5d.alexandra)**. – 2006. – 9. – Р. 173-181.**

1. **He G.-W., Liu M.H., Yang Q.,Furnary A., Yim A.P.C.** Role of Endothelin-1 Receptor Antagonists in Vasoconstriction Mediated by Endothelin and Other Vasoconstrictors in Human Internal Mammary Artery. // Ann Thorac Surg. – 2007. – 84. – Р. 1522-1527.

## ***Conant A.R., Oo A.Y., Dashwood M.R. Endothelin receptors in cultured and native human radial artery smooth muscle. // J Cardiovasc Pharmacol. - 2002. – 39. – Р. 130-141.***

1. Abdel-Sayed S., Nussberger J., Aubert J.F., Gohlke P., Brunner H.R., Brakch N. Measurement of plasma endothelin-1 in experimental hypertension and in healthy subjects. // Am J Hypertens. – 2003. – 16. – Р. 515- 521.
2. Conant A.R., Oo A.Y., Dashwood M.R. Endothelin receptors in cultured and native human radial artery smooth muscle. // J Cardiovasc Pharmacol. - 2002. – 39. – Р. 130-141.
3. Shimojo N., Jesmin S., Zaedi S., Otsuki T., Maeda S., Yamaguchi N., Aonuma K., Hattori Y., Miyauchi T.. Contributory role of VEGF overexpression in endothelin-1-induced cardiomyocyte hypertrophy. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2007. - 293(1). – Р. 474-481.
4. De Campo B.A., Goldie R.G., Jeng A.Y., Henry P.J. Role of endothelin-converting enzyme, chymase and neutral endopeptidase in the processing of big ET-1, ET-1(1-21) and ET-1(1-31) in the trachea of allergic mice. // [Clin Sci (Lond).  – 2002. – 103(48). – Р. 353-356](http://www.medscape.com/medline/publicationbrowser/123?pmid=12193121).

## ***Tycho J.L., Boer P., Koomans H.A. Effects of Endothelin-1 and Endothelin-1 Receptor Blockade on Cardiac Output, Aortic Pressure and Pulse Wave Velocity in Humans. //* Hypertension. *– 2003. – 41. – Р. 1253.***

1. Agapitov A.V., Haynes W.G. Role of endothelin in cardiovascular disease. // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*.* –2002. – 3. – Р. 1–15.
2. Honore M.-H., Fecteau I., Brochu J., Labonte G., B. and P. D'Orleans-Juste. Concomitant antagonism of endothelial and vascular smooth muscle cell ETB receptors for endothelin induces hypertension in the hamster. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2005. - 289(3). – Р. 1258-1264.
3. Jesmin S., Zaedi S., Maeda S., Togashi H., Yamaguchi I., Goto K., Miyauchi T. Endothelin Antagonism Suppresses Plasma and Cardiac Endothelin-1 Levels in SHRSPs at the Typical Hypertensive Stage. // Experimental Biology and Medicine. – 2006. - 231(6). – Р. 919 - 924.
4. Vilenchik M.M., Knudson A.G. **Radiation dose-rate effects, endogenous DNA damage, and signaling resonance. //** PNAS. – 2006. - 103(47). – Р. 17874-17879.
5. Martien S.,Abbadie C. **Acquisition of Oxidative DNA Damage during Senescence: The First Step toward Carcinogenesis? //** Ann. N.Y. Acad.Sci. - 2007. - 1119(1). – Р. 51-63.
6. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П. Оксид азота и NO-синтазы в роганизме млекопитающих при различных функциональных состояниях. // Биохимимя. – 2000. - 65(4). – С. 485-503.
7. Ullrich R.L. Genomic instability, susceptibility genes, and carcinogenesis. // Health Physics. – 2003. – **85(1). – С.** 30.

## ***Хайтович М.В., Сидорик Є.П., Бурлака А.П. Екскреція 8-оксогуаніну та 8-гідроксідіоксігуангозину як показники оксидативного стресу у дітей з вегетативними дисфункціями // Науковий вісник національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. – 2004. - №1-2. – С. 40-43.***

1. Vilenchik M.M., Knudson A.G. **Radiation dose-rate effects, endogenous DNA damage, and signaling resonance. //** PNAS. – 2006. - 103(47). – Р. 17874-17879.

## ***Бурлака А.П., Сидорик Є.П. Радикальні форми кисню та оксиду азоту при пухлинному процесі / А.П. Бурлака, Є.П. Сидорик // Наукова думка, Київ. – 2006. – 226 с.***

1. Майданник В.Г., Бурлака Є.А. Ефекти радикальних форм кисню в судинах. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. - №2. – С. 19-24.
2. Cooke M.S., Evans M.D, Dizdaroglu M., Lunec J. **Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. //** FASEB J. – 2003. - 17(10). – Р. 1195 - 1214.
3. Sattler U., Frit P., Salles B., Calsou P. Long-patch DNA repair synthesis during base excision repair in mammalian cells. //EMBO report. *–*2003.-4. – Р. 363–367.
4. Sokhansanj B.A., Wilson D.M. **Estimating the effect of human base excision repair protein variants on the repair of oxidative DNA base damage. //** Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2006. - 15(5). – Р. 1000 - 1008.
5. Gorbunova V., Seluanov A., Mao Z., Hine C. **Changes in DNA repair during aging. //** Nucleic Acids Res. – 2007. – 2 – Р. 756.
6. Mathews C.K. **DNA precursor metabolism and genomic stability. //** FASEB J. – 2006. - 20(9). – Р. 1300-1314.
7. Cooke M.S., Evans M.D. **8-Oxo-deoxyguanosine: Reduce, reuse, recycle? //** PNAS. – 2007. - 104(34). – Р. 13535-13536.
8. Paz-Elizur T., Ben-Yosef R., Elinger D., Vexler A., Krupsky M., Berrebi A., Shani E., Schechtman L., Freedman Z., Livneh Z. **Reduced Repair of the Oxidative 8- Oxoguanine DNA Damage and Risk of Head and Neck Cancer. //** Cancer Res. – 2006. - 66(24). – Р. 11683-11689.
9. Forlenza M.J., Miller G.E. **Increased Serum Levels of 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine in Clinical Depression. //** Psychosom Med. – 2006. - 68(1). – Р. 1-7.
10. Hayden M.R., Sowers J.R.,TyagiS.C. The central role of vascular extracellular matrix and basement membrane remodeling in metabolic syndrome and type 2 diabetes: the matrix preloaded. // Cardiovasc Diabetol. – 2005. – Р. 4-9.
11. ZhouS., FeelyJ., SpiersJ.P., Mahmud A.Matrix metalloproteinase-9 polymorphism contributes to blood pressure and arterial stiffness in essential hypertension. // Journal of Human Hypertension. – 2007. – 21. – Р. 861–867.
12. Zahmed S.H., Clark L.L., Pennington W.R., Webb C.S., Bonnema D.D., Leonardi A.H., McClure C.D., Spinale F.G., Zile M.R. Matrix Metalloproteinases/Tissue Inhibitors of Metalloproteinases Relationship Between Changes in Proteolytic Determinants of Matrix Composition and Structural, Functional, and Clinical Manifestations of Hypertensive Heart Disease. // Circulation. – 2006. -113. – Р. 2089-2096.
13. Flamant M., Placier S., Dubroca C., Esposito B., Lopes I., Chatziantoniou C., Tedgui A., Dussaule J.-C., Lehoux S. Role of Matrix Metalloproteinases in Early Hypertensive Vascular Remodeling. // Hypertension.–2007. – 50. – Р. 212.
14. Kim J.H., Suk M.H., Yoon D.W., Lee S.H., Hur G.Y., Jung K.H., Jeong H.C., Lee S.Y., Suh I.B., Shin C., Shim J.J., In K.H., Yoo S.H., Kang K.H. **Inhibition of matrix metalloproteinase-9 prevents neutrophilic inflammation in ventilator-induced lung injury. //** Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2006. - 291(4). – Р. 580-587.
15. Greenlee K.J., Werb Z., Kheradmand F. **Matrix Metalloproteinases in Lung: Multiple, Multifarious, and Multifaceted. //** Physiol Rev. – 2007. - 87(1). – Р. 69-98.
16. Toth M., Osenkowski P., Hesek D., Brown S., Meroueh S., Sakr W., Mobashery S., FridmanR. Cleavage at the stem region releases an active ectodomain of the membrane type 1 matrix metalloproteinase. // Biochem J. – 2005. - 387(2). – Р. 497–506.

## ***Visse R., Nagase H. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. Structure, Function, and Biochemistry. //* Circulation Research. *– 2003. – 92. – Р. 827.***

1. Dean R.A., Butler G.S., Hamma-Kourbali Y., Delbe J., Brigstock D.R., Courty J., Overall C.E. **Identification of Candidate Angiogenic Inhibitors Processed by Matrix Metalloproteinase 2 (MMP-2) in Cell-Based Proteomic Screens: Disruption of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)/Heparin Affin Regulatory Peptide (Pleiotrophin) and VEGF/Connective Tissue Growth Factor Angiogenic Inhibitory Complexes by MMP-2 Proteolysis. //** Mol. Cell. Biol. – 2007. - 27(24). – Р. 8454-8465.
2. Sengupta N., MacDonald T.T. **The Role of Matrix Metalloproteinases in Stromal/Epithelial Interactions in the Gut. //** Physiology. – 2007. - 22(6). – Р. 401-409.
3. Srivastava K., Qin X., Wedhas N., Arnush M., Linkhart T.A., Chadwick R.B., Kumar A. **Tumor Necrosis Factor-{alpha} Augments Matrix Metalloproteinase-9 Production in Skeletal Muscle Cells through the Activation of Transforming Growth Factor- -activated Kinase 1 (TAK1)-dependent Signaling Pathway. //** J. Biol. Chem. – 2007. - 282(48). – Р. 35113-35124.
4. Chiu Y.-C., Yang R.-S., Hsieh K.-H., Fong Y.-C., Way T.-D., Lee T.-S., Wu H.-C., Fu W.-M., Tang C.-H. **Stromal Cell-Derived Factor-1 Induces Matrix Metalloprotease-13 Expression in Human Chondrocytes. //** Mol. Pharmacol. – 2007. - 72(3). – Р. 695- 703.
5. Aharinejad S., Krenn K., Zuckermann A., Schafer S., Paulus P., Seebacher G., Wolner E., Grimm M. **Matrix metalloproteases and their tissue inhibitor in cardiac transplantation. //** Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2007.-32(1). – Р. 48-51.
6. Ishikawa T., Harada T., Kubota T., Aso T. **Testosterone inhibits matrix metalloproteinase-1 production in human endometrial stromal cells in vitro. //** Reproduction. – 2007. - 133(6). – Р. 1233-1239.
7. Henderson N., Markwick L.J., Elshaw S.R., Freyer A.M., Knox A.J., Johnson S.R. **Collagen I and thrombin activate MMP-2 by MMP-14-dependent and - dependent pathways: implications for airway smooth muscle migration. //** Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2007. - 292(4). – Р. 1030-1038.
8. Wilczynska K.M., Gopalan S.M., Bugno M., Kasza A., Konik B.S., Bryan L., Wright S., Griswold-Prenner I., Kordula T. **A Novel Mechanism of Tissue Inhibitor of metalloproteinases-1 Activation by Interleukin-1 in Primary Human Astrocytes. //** J. Biol. Chem. – 2006. - 281(46). – Р. 34955-34964.
9. Agewall S. **Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. //** Eur. Heart J. – 2006. - 27(2). – Р. 121 - 122.
10. Chaussain-Miller C., Fioretti F., Goldberg M., Menashi S. **The Role of Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Human Caries. //** J. Dent. Res. – 2006.-85(1). – Р. 22-32.
11. Armstrong C., Abilleira S., Sitzer M., Markus H.S., Bevan S.  
    **Polymorphisms in MMP Family and TIMP Genes and Carotid Artery Intima-Media Thickness. //** Stroke 2007. - 38(11). – Р. 2895-2899.
12. Berk B.S., Fujiwara K., Lehoux S. **ECM remodeling in hypertensive heart disease. //** J. Clin. Invest. – 2007. - 117(3). – Р. 568-575.
13. Kadoglou N.P., Daskalopoulou S.S., Perrea D., Liapis C.D. **Matrix Metalloproteinases and Diabetic Vascular Complications. //** Angiology. – 2005.-56(2). – Р. 173-189.
14. **Deguchi J.-O., Aikawa E.,Libby P., Vachon J.R., Inada M., Krane S.M., Whittaker P., Aikawa M.,** Matrix Metalloproteinase-13/Collagenase-3 Deletion Promotes Collagen Accumulation and Organization in Mouse Atherosclerotic Plaques. // **Circulation. – 2005. – 2. – Р. 11-17.**
15. DajaM.M., NiuX., ZhaoX., BrownJ.M., RussellP.J. Characterization of expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in prostate cancer cell lines. //Prostate Cancer and Prostatic Diseases. – 2003. – 6. – Р. 15–26.
16. **VempatiP., Karagiannis E.D., Popel A.S.** A Biochemical Model of Matrix Metalloproteinase 9 Activation and Inhibition. //J. Biol. Chem. -2007. – 52. – Р. 37585-37596.
17. Piccard H., Van den Steen P.E., Opdenakker G.. **Hemopexin domains as multifunctional liganding modules in matrix metalloproteinases and other proteins. //** J. Leukoc. Biol. - 2007. - 81(4). – Р. 870-892.
18. Brandt U. Proton translocation in the respiratory chain involving ubiquinone—a hypothetical semiquinone switch mechanism for complex I. // Biofactors. 1999. – 9. – Р. 95–102.
19. Villalba J.M., Navas P. Plasma membrane redox system in the control of stress induced apoptosis. // Antioxid Redox Signal. – 2000. – 2. – Р. 213–230.
20. Gille L., Nohl H. The existence of a lysosomal redox chain and the role of ubiquinone. // Arch Biochem Biophys. – 2000. – 375. – Р. 347–354.
21. **Frederick L., Crane Ph.D.** Biochemical Functions of Coenzyme Q10. // Journal of the American College of Nutrition. – 2001. - 20 (6). – Р. 591-598.
22. Schopfer F.G., Riobo N.A., Carreras M.C., Alvarez B., Radi R., Boveris A., Cadenas E., Poderoso J.J. Oxidation of ubiquinol by peroxynitrite: implications for nitrosative damage in mitochondria. // Biochem. J. – 2000. – 349. – Р. 35-42.
23. Constantinescu R., McDermott M.P., DiCenzo R. et al. **A Randomized Study of the Bioavailability of Different Formulations of Coenzyme Q10 (Ubiquinone). // J**. Clin. Pharmacol. – 2007. - 47(12). – Р. 1580-1586.
24. [Wada H., Goto H., Hagiwara S., Yamamoto Y.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/17608895?ordinalpos=17&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum).Redox status of coenzyme Q10 is associated with chronological age. // J Am Geriatr Soc. – 2007. - 55(7). – Р. 1141-1152.
25. [Littarru G.P., Tiano L.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/17914161?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. // Mol Biotechnol. – 2007. - 37(1). – Р. 31-37.
26. [Glatthaar-Saalmüller B., Fallier-Becker P., Weiser M.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/15572867?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) Influence of homeopathically processed coenzyme q10 on proliferation and redifferentiation of endothelial cells. // Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd. – 2004. - 11(5). – Р. 267-273.
27. [Ebadi M., Sharma S.K., Wanpen S., Amornpan A.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/15256069?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) Coenzyme Q10 inhibits mitochondrial complex-1 down-regulation and nuclear factor-kappa B activation. // J Cell Mol Med. – 2004. - 8(2). – Р. 213-222.
28. [Kaikkonen J., Tuomainen T.P., Nyyssonen K., Salonen J.T.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/12069102?ordinalpos=13&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) Coenzyme Q10: absorption, antioxidative properties, determinants, and plasma levels. // Free Radic Res. – 2002. - 36(4). – Р. 389-397.
29. [Traber M.G., Frei B., Beckman J.S.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/18196984?ordinalpos=12&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) Vitamin E revisited: do new data validate benefits for chronic disease prevention? // Curr Opin Lipidol. – 2008. - 19(1). – Р. 30-38.
30. [Shim M., Eling T.E.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/18413810?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) Vitamin E succinate induces NAG-1 expression in a p38 kinase-dependent mechanism. // Mol Cancer Ther. – 2008. - 7(4). – Р. 961-971.
31. [Valastyan S., Thakur V., Johnson A., Kumar K., Manor D.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/18095660?ordinalpos=15&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) Novel transcriptional activities of vitamin E: inhibition of cholesterol biosynthesis. // Biochemistry. – 2008. - 47(2). – Р. 744-752.
32. [Glauert H.P.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/17628174?ordinalpos=34&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) Vitamin E and NF-kappaB activation: a review. // Vitam Horm. – 2007. – 76. – Р. 135-153.
33. [Wan X.S., Ware J.H., Zhou Z., Donahue J.J., Guan J., Kennedy A.R.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/16472936?ordinalpos=43&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) Protection against radiation-induced oxidative stress in cultured human epithelial cells by treatment with antioxidant agents. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2006. - 64(5). – Р. 1475-1481.
34. Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Лыско А.И. Энерготропное, антигипоксическое и антиоксидантное действие флавоноидов. // Вестник Российской АМН. – 2007. – 2. – Р. 55-62.
35. Ernster L. DT diaphorase: A historical review. – Chem. Scripta. – 1987. – 27. – Р. 1-13.
36. [Veitch N.C., Grayer R.J.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/18497898?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) Flavonoids and their glycosides, including anthocyanins. // Nat Prod Rep. – 2008. - 25(3). – Р. 555-611.
37. [Hämäläinen M., Nieminen R., Vuorela P., Heinonen M., Moilanen E.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/18274639?ordinalpos=17&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) Anti-inflammatory effects of flavonoids: genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein inhibit STAT-1 and NF-kappaB activations, whereas flavone, isorhamnetin, naringenin, and pelargonidin inhibit only NF-kappaB activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages. // Mediators Inflamm. – 2007. – 2007. – Р. 45673.
38. [Maher P., Hanneken A.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/pubmed/18160067?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum) Flavonoids protect retinal ganglion cells from ischemia in vitro. // Exp Eye Res. – 2008. - 86(2). – Р. 366-374.

## ***H. Mollnau, E. Schulz, A. Daiber, S. Baldus, M. Oelze, M. August, M. Wendt, U. Walter, C. Geiger, R. Agrawal, A.L. Kleschyov, T. Meinertz, T. Münzel. Nebivolol Prevents Vascular NOS III Uncoupling in Experimental Hyperlipidemia and Inhibits NADPH Oxidase Activity in Inflammatory Cells. //* Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. - *2003. – 23. – Р. 615.***

## ***Sarkissian S.D., Marchand E.L., Duguay D., de Bloie D. Synergetic interaction between enalapril, L-arginine and tetrahydrobiopterin in mooth musclen cell apoptosis and aortic remodeling induction in SHR. // British Journal of Pharmacology. – 2004. – 142. – Р. 91-98.***

1. Spinale F.G. **Myocardial Matrix Remodeling and the Matrix Metalloproteinases: Influence on Cardiac Form and Function. //** Physiol Rev. – 2007. - 87(4). – Р. 1285-1342.
2. Cummins P.M., von Offenberg Sweeney N., Killeen M.T., Birney Y.A., Redmond E.M., Cahill P.A. **Cyclic strain-mediated matrix metalloproteinase regulation within the vascular endothelium: a force to be reckoned with. //** Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2007. - 292(1). – Р. 28-42.
3. Monteleone G., Caruso R., Fina D., Peluso I., Gioia V., Stolfi C., Fantini M.C., Caprioli F., Tersigni R., Alessandroni L.. **Control of matrix metalloproteinase production in human intestinal fibroblasts by interleukin 21. //** Gut. – 2006. - 55(12). – Р. 1774-1780.
4. Петров В.И., Ледяев М.Я. Артериальная гипертензия у детей и подростков: Современные методы диагностики, фармакотерапии и профилактики / В.И.Петров, М.Я. Ледяев // Волгоград. - 1999. – 146 с.
5. Панасенко О.М., Чеканов А.В., Арнольд Ю., Сергиенко В.И., Осипов А.Н., Владимиров Ю.А. Образование свободных радикалов при распаде гидропероксида в присутствии миелопероксидазы или активированных нейтрофилов. // Биохимия. – 2005. - 70(9). – Р. 1209-1217.
6. Бурлака А.П., Данко М.Й., Сидорик Є.П. Кінетичні закономірності швидкості генерування і вмісту радикалів кисню в мембранах ендоплазматичного ретикулуму при хімічному канцерогенезі печінки і молочних залоз. // Доп. АН України. – 1994. - 10. - 141-145.

## ***Хайтович М.В., Сидорик Є.П., Бурлака А.П. Екскреція 8-оксогуаніну та 8-гідроксідіоксігуангозину як показники оксидативного стресу у дітей з вегетативними дисфункціями // Науковий вісник національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. – 2004. - №1-2. – С. 40-43.***

1. De Clerck Y. A. Perez N., Shimada H., Boone T. C., Langley R. E. and Taylor S. M. Inhibition of Invasion and metastasis in cells transfected with an inhibitor of metalloproteinases. // Cancer research. - 1992. - 52. – Р. 701-708.
2. Дерманов И.Б. Диагностика эмоционально-нравственного развития / Дерманов И.Б. // СПб. - 2002. – С. 124-126.
3. Любан-Плоцца Б., Пельдингер В., Крегер Ф. Психосоматические расстройства в общей медицинской практике / Любан-Плоцца Б., Пельдингер В., Крегер Ф. // СПб. - 2000. – 264 с.
4. Смулевич А.Б. Депрессии в общей практике. Руководство для врачей. // СПб. - 2001. – 187 с.

## [***O'Neill H.C***](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22O'Neill%20HC%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlusDrugs1)*.,* [***Rancourt R.C***](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Rancourt%20RC%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlusDrugs1)*.,* [***White C.W***](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22White%20CW%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlusDrugs1)*.* ***Lipoic Acid suppression of neutrophil respiratory burst: effect of NADPH. //*** [***Antioxid Redox Signal.***](javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Antioxid%20Redox%20Signal.');) ***- 2008. -10(2) – Р. 277-86.***

1. Trujillo M., Altschmied L., Schweizer P., Kogel K.-H., Huckelhoven R. **Respiratory Burst Oxidase Homologue A of barley contributes to penetration by the powdery mildew fungus Blumeria graminis f. sp. Hordei. //** J. Exp. Bot. – 2006. - 57(14). – Р. 3781 - 3791.
2. Zhu Y., Marchal C.C., Casbon A.-J., Stull N., von Lohneysen K., Knaus U.G., Jesaitis A.J., McCormick S., Nauseef W.M., Dinauer M.C. **Deletion Mutagenesis of p22phox Subunit of Flavocytochrome b558: Identification of regions critical for gp91phox maturation and NADPH oxidase activity. //** J. Biol. Chem. – 2006. - 281(41). – Р. 30336 - 30346.
3. Raton B., Li FL.L., Frei B. **Iron Chelation Inhibits NF-{kappa}B-Mediated Adhesion Molecule Expression by Inhibiting p22phox Protein Expression and NADPH Oxidase Activity. //** Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. - 26(12). – Р. 2638 - 2643.
4. **Nishida S., Yoshida L.S., Shimoyama T., Nunoi H., Kobayashi T., Tsunawaki S.**Fungal Metabolite Gliotoxin Targets Flavocytochrome b558 in the Activation of the Human Neutrophil NADPH Oxidase. // Infection and Immunity.–2005.–73(1). – Р. 235-244.
5. Babior B.M. NADPH oxidase. // Curr. Opin. Immunol*.* – 2004. – 16. – Р. 42-47.
6. Alloul N., Gorzalczany Y., Itan M., Sigal N., Pick E. Activation of the superoxide-generating NADPH oxidase by chimeric proteins consisting of segments of the cytosolic component p67phox and the small GTPase Rac1. // Biochemistry. – 2001. – 40. – Р. 14557-14566.

## ***Gauss K.A., Bunger P.L., Larson T.C., Young C.C., Nelson-Overton L.K., Siemsen D.W., QuinnM.T. Identification of a novel tumor necrosis factor -responsive region in the NCF2 promoter. //* Journal of Leukocyte Biology. – *2005. – 77. – Р. 267-278.***



## ***Sheppard F.S., Kelher M.R., Moore E.E., McLaughlin N.J.D., Banerjee A., Silliman C.C. Structural organization of the neutrophil NADPH oxidase: phosphorylation and translocation during priming and activation. // J.Leukoc.Biol. - 2005. – 78. – Р. 1025-1042.***

## ***Li X.J., Fieschi F., Paclet M.-H., Grunwald D., Campion Y., Gaudin P., Morel F., Stasia M.-J. Leu505 of Nox2 is crucial for optimal p67phox-dependent activation of the flavocytochrome b558 during phagocytic NADPH oxidase assembly. // J. Leukoc. Biol. – 2007. – 81. – Р. 238-249.***

1. Crane F.L. New functions for coenzyme Q. Protoplasma. // 2000. – 213. – Р. 127–133.
2. Rotig A., Appelkvist E.L., Geromel V., Chretien D., Kadhom N., Edery P., Lebidean M., Dallner G., Munnich A., Ernster L., Rustin P. Quinone-responsive multiple respiratory-chain dysfunction due to widespread Coenzyme Q10 deficiency. // Lancet. - 2000. - 356. – Р. 391–395.
3. Lopez-Lluch G., Barroso M.P., Martin S.F., Fernandze-Ayala D.J.M., Viallaba J.M., Navas P. Role of plasma membrane coenzyme Q 10 Cramer W.A., Soriano G.M. Energy transduction function of the quinone reactions in cytochrome bc complexes. // Biofactors. – 1999. – 9. – Р. 81–86.
4. Cramer W.A., Soriano G.M. Energy transduction function of the quinone reactions in cytochrome bc complexes. // Biofactors. – 1999. – 9. – Р. 81–86.
5. Brandt U. Proton translocation in the respiratory chain involving ubiquinone—a hypothetical semiquinone switch mechanism for complex I. // Biofactors. 1999. – 9. – Р. 95–102.
6. Yu C.A, Zhang K.-P., Deng H., Xia D., Klm H., Deisenhofer J., Yu L. Structure and reaction mechanisms of the multifunctional mitochondrial cytochrome bc1 complex. // Biofactors. – 1999. – 9. – Р. 103–110.
7. Turunen M., Sindelar P., Dallner G. Induction of endogenous coenzyme Q biosynthesis by administration of peroxisomal inducers. // Biofactors. – 1999. - 9. – Р. 131–140.
8. Villalba J.M., Navas P. Plasma membrane redox system in the control of stress induced apoptosis. // Antioxid Redox Signal. – 2000. – 2. – Р. 213–230.
9. Gille L., Nohl H. The existence of a lysosomal redox chain and the role of ubiquinone. // Arch Biochem Biophys. – 2000. – 375. – Р. 347–354.
10. Genova M.L., Pich M.M., Biondi A., Bernacchia A., Falasca A., Bovina C., Formiggini G., Castelli G.P., Lenaz G. **Mitochondrial Production of Oxygen Radical Species and the Role of Coenzyme Q as an Antioxidant. //** Experimental Biology and Medicine. – 2003. - 228(5). – Р. 506 - 513.
11. James A.M., Smith R.A., Murphy M.P. Antioxidant and prooxidant properties of mitochondrial coenzyme Q. // Arch. Biochem. Biophys. – 2004. – 423. – Р.47-56.
12. Jozsef L., Zouki C., Petasis N.A., Serhan C.N., Filep J.G**.** Lipoxin A4 and aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 inhibit peroxynitrite formation, NF-kappa B and AP-1 activation, and IL-8 gene expression in human leukocytes. // Proc Natl Acad Sci USA. // 2002. – 99. – Р. 13266–13271.
13. **Kunz A.,Park L.,Abe T., Gallo E.F., Anrather J., Zhou P., Iadecola C. Neurovascular Protection by Ischemic Tolerance: Role of Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species. //** The Journal of Neuroscience. – 2007. - 27(27). – Р. 7083-7093.

## ***Chew G.T., Watts G.F. Coenzyme Q10 and diabetic endotheliopathy: oxidative stress and the ‘recoupling hypothesis’. // Q J Med. – 2004. – 97. – Р. 537-548.***

1. Goldstein S., Samuni A., Merenyi G. Reactions of Nitric Oxide, Peroxynitrite, and Carbonate Radicals with Nitroxides and Their Corresponding Oxoammonium Cations. // Chem. Res. Toxicol*. -*2004. - 17(2). – Р. 250-257.
2. Obrosova G., Drel V.R., Oltman C.L., Mashtalir N., Tibrewala J., Groves J.T., Yorek M.A. **Role of nitrosative stress in early neuropathy and vascular dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. //** Am J Physiol Endocrinol Metab. - 2007. - 293(6). – Р. 1645-1655.
3. Quijano C., Castro L., Peluffo G., Valez V., Radi R. **Enhanced mitochondrial superoxide in hyperglycemic endothelial cells: direct measurements and formation of hydrogen peroxide and peroxynitrite. //** Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2007. - 293(6). – Р. 3404-3414.
4. Carreras M.C., Poderoso J.J.. **Mitochondrial nitric oxide in the signaling of cell integrated responses. //** Am J Physiol Cell Physiol. – 2007. - 292(5). – Р. 1569-1580.
5. Schopfer F.G., Riobo N.A., Carreras M.C., Alvarez B., Radi R., Boveris A., Cadenas E., Poderoso J.J. Oxidation of ubiquinol by peroxynitrite: implications for nitrosative damage in mitochondria. // Biochem. J. – 2000. – 349. – Р. 35-42.
6. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Oкислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты / Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. // МАИК. “Наука/Интерпериодика”. – Москва. – 2001. – 343 с.
7. Gille L., Nohl H. The existence of a lysosomal redox chain and the role of ubiquinone. // Arch Biochem Biophys. – 2000. – 375. – Р. 347–354.
8. Littarru G.P., Tiano L. Clinical aspects of coenzyme Q10: an update. // Curr Opin Clin Nutr Metab Care. – 2005. – 12. - Р. 156-178.
9. Little M.P., Li G. **Stochastic modelling of colon cancer: is there a role for genomic instability? //** Carcinogenesis. – 2007. - 28(2). – Р. 479-487.
10. Мазурик В.К., Михайлова В.Ф., Ушенкова Л.Н. Динамический компонент поддержания стабильности генома в клетках костного мозга у мышей после хронического облучения низкой интенсивности один год // Радиац. биология. Радиоэкология. — 2002. — 42, № 6. — С. 669—674.
11. Falt S., Holmberg K., Lambert B., Wennborg A. Long-term global gene expression patterns in irradiated human lymphocytes // Carcinogenesis. — 2003. — 24, N 11. — P. 1837—1845.
12. [Bercht](/auth:Bercht,M) M., [Flohr-Beckhaus](/auth:Flohr-Beckhaus,C) C., [Osterod](/auth:Osterod,M) M., [Rünger](/auth:Rünger,TM) T.M.,  [Radicella](/auth:Radicella,JP) J.P.,  [Epe](/auth:Epe,B)[Is B. The repair of oxidative DNA base modifications inducible by a preceding DNA damage induction?](/pmid:17197252) // DNA Repair (Amst). – 2006. – 28. – Р. 1719-7252.
13. Janice C.S.T., Dashwood M.R. A role for Endothelin-1 in peripheral vascular disease. // Current Vascular Pharmacology. – 2005. – 8: 325-332.
14. Virdis A., Schiffrin E.L. vascular inflammationL a role in vascular disease in hypertension. // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 2003. – 12(2). – Р. 181-187.

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>