



## Роль інсулінорезистентності та оксидативного стресу в механізмах розвитку артеріальної гіпертензії

Олена Кучменко<sup>1</sup>, Валентина Гавій<sup>1</sup>, Віталій Шейко<sup>1</sup>,  
Лаура Мхігарян<sup>1</sup>, Олена Матова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, Ніжин, Україна

<sup>2</sup>ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

Адреса для листування: kuchmeb@yahoo.com

Отримано: 22.08.23; прийнято до друку: 12.12.23; опубліковано: 30.12.23

**Резюме.** Гіпертензія – це патофізіологічний процес, пов'язаний з морфологічними та функціональними порушеннями в клітинних структурах, які призводять до прогресивного дисбалансу серцево-судинної системи організму. Метою дослідження було вивчення ролі інсулінорезистентності та окиснювального стресу в механізмах розвитку артеріальної гіпертензії. У дослідження було включено 55 пацієнтів з контрольованою артеріальною гіпертензією віком  $57,3 \pm 4,5$  років. В крові пацієнтів визначали вміст глюкози, інсуліну, продуктів вільнорадикального окислення ліпідів та білків, активність ферментів антиоксидантного захисту. За результатами визначення вмісту глюкози, інсуліну та розрахунку індексу НОМА пацієнтів було розділено на дві групи – пацієнти з контрольованою артеріальною гіпертензією без та з інсулінорезистентністю. Продемонстровано зростання ( $p \leq 0,05$ ) вмісту первинних (дієнових кон'югатів) та вторинних (ТБК-позитивних продуктів) продуктів окислення ліпідів, продуктів окислення білків в сироватці крові пацієнтів із артеріальною гіпертензією без та з інсулінорезистентністю. Більший рівень продуктів окислення ліпідів та білків ( $p \leq 0,05$ ) спостерігався у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та інсулінорезистентністю порівняно із пацієнтами з артеріальною гіпертензією без інсулінорезистентності. Також показано зниження ( $p \leq 0,05$ ) активності ферментів антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази та каталази у пацієнтів із артеріальною гіпертензією без та з інсулінорезистентністю. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією та інсулінорезистентністю зменшення активності цих ферментів було достовірно більше ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з пацієнтами з артеріальною гіпертензією без інсулінорезистентності. Враховуючи отримані результати, необхідно розмежовувати пацієнтів, яким встановлений діагноз артеріальна гіпертензія, в залежності від наявності або відсутності інсулінорезистентності. Пацієнти з артеріальною гіпертензією та інсулінорезистентністю потребують комплексного підходу до лікування, оскільки у них спостерігаються більш глибокі зміни обмінних процесів, зокрема, окисного метаболізму. Інсулінорезистентність і артеріальна гіпертензія мають взаємопідсилюючий характер, тому для ефективного лікування та профілактики подальших ускладнень необхідно поєднувати засоби і підходи впливу на кожну із цих ланок для більш ефективного попередження розвитку порушень обмінних процесів в організмі.

**Ключові слова:** оксидативний стрес, інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія, продукти окислення ліпідів та білків, антиоксидантні ферменти, супероксиддисмутаза, каталаза.

## The role of insulin resistance and oxidative stress in the mechanisms of arterial hypertension development

Olena Kuchmenko<sup>1</sup>, Valentyna Havii<sup>1</sup>, Vitalii Sheiko<sup>1</sup>,  
Laura Mkhitarjan<sup>1</sup>, Olena Matova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nizhyn Gogol State University, Nizhyn, Ukraine

<sup>2</sup>National Scientific Center "Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Academician M. D. Strazheska of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Correspondence: kuchmeb@yahoo.com

**Abstract.** Hypertension is a pathophysiological process associated with morphological and functional disorders in cellular structures that lead to progressive imbalance of the cardiovascular system of the organism. The purpose of the study was to study the role of insulin resistance and oxidative stress in the mechanisms of development of arterial hypertension. The study included 55 patients with controlled arterial hypertension aged  $57.3 \pm 4.5$  years. The content of glucose, insulin, products of free radical oxidation of lipids and proteins, and the activity of antioxidant protection enzymes were determined in the patients' blood. According to the results of determining the content of glucose, insulin and calculating the HOMA index, patients were divided into two groups - patients with controlled arterial hypertension without and with insulin resistance. An increase ( $p \leq 0.05$ ) in the content of primary (diene conjugates) and secondary (TBA-positive products) lipid oxidation products, protein oxidation products in the blood serum of patients with arterial hypertension without and with insulin resistance was demonstrated. Higher levels of lipid and protein oxidation products ( $p \leq 0.05$ ) were observed in patients with hypertension and insulin resistance compared to patients with hypertension without insulin resistance. A decrease ( $p \leq 0.05$ ) in the activity of antioxidant protection enzymes - superoxide dismutase and catalase in patients with arterial hypertension without and with insulin resistance was also shown. In patients with arterial hypertension and insulin resistance, the decrease in the activity of these enzymes was significantly greater ( $p \leq 0.05$ ) compared to patients with arterial hypertension without insulin resistance. Taking into account the obtained results, it is necessary to distinguish between patients diagnosed with hypertension, depending on the presence or absence of insulin resistance. Patients with hypertension and insulin resistance require a complex approach to treatment, as they have more profound changes in metabolic processes, in particular, oxidative metabolism. Insulin resistance and arterial hypertension are mutually reinforcing, therefore, for effective treatment and prevention of further complications, it is necessary to combine means and approaches to influence each of these links to more effectively prevent the development of metabolic disorders in the organism.

**Key words:** oxidative stress, insulin resistance, arterial hypertension, lipid and protein oxidation products, antioxidant enzymes, superoxide dismutase, catalase.

## ВСТУП

Артеріальна гіпертензія (АГ) – це патофізіологічний процес, пов'язаний з морфологічними та функціональними порушеннями в клітинних структурах, які призводять до прогресивного дисбалансу серцево-судинної системи організму. Нормальний тиск крові кровоносних судин є необхідним для підтримання життєдіяльності організму, а також для постійного забезпечення необхідними речовинами та біологічно активними сполуками всіх систем органів [1].

На сьогодні багато уваги приділяється дослідженню різних механізмів виникнення та розвитку артеріальної гіпертензії. Із розвитком сучасних методів діагностики, зокрема, методів лабораторної діагностики, вдалося дослідити різні механізми розвитку артеріальної гіпертензії, зокрема порушення функціонування ендокринної, нервової системи, а також різноманітні порушення метаболічних процесів. Всі ці зміни можуть відбуватися паралельно, взаємопідсилюючи один одного, що і призводить до розвитку даного захворювання [2, 3].

Важливою особливістю АГ є висока частота коморбідності. Особи, що хворіють на АГ, часто мають супутні патології, зокрема, діабет, хронічне обструктивне захворювання легень тощо. За цих умов відбувається поєднання та взаємовплив проявів різних захворювань, що прямо може впливати на характер перебігу захворювань, важкість ускладнень. У таких пацієнтів повинні застосовуватися індивідуальні підходи до діагностики та лікування з урахуванням всіх наявних патологій. На сьогодні досить частим поєднанням є розвиток АГ та порушень обміну вуглеводів. Крім того, беззаперечним фактом є порушення про- і антиоксидантного балансу та розвиток оксидативного стресу в патогенезі АГ [4, 5, 6].

Розвиток оксидативного стресу може відігравати важливу роль і у патогенезі інсулінорезистентності (ІР). Разом, оксидативний стрес та інсулінорезис-

тентність, відіграють важливу роль в молекулярних механізмах розвитку АГ. За ІР спостерігається активація синтезу великої кількості біологічно активних сполук, що може супроводжуватися підвищенням артеріального тиску [7, 8]. Тому все більш актуальним стають дослідження механізмів розвитку АГ, причин виникнення та взаємозв'язку між факторами, що впливають на даний патофізіологічний процес, що може надати можливість розробити нові методи та підходи для профілактики, діагностики та лікування АГ.

Метою дослідження було вивчення ролі ІР та окиснювального стресу в механізмах розвитку АГ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 55 пацієнтів з контрольованою АГ віком  $57,3 \pm 4,5$  років, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні артеріальної гіпертензії та коморбідної патології ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України». Критеріями незалучення були серцево-судинні захворювання, які сталися протягом 6 місяців до включення в дослідження (інфаркт міокарду, мозковий інсульт); застійна серцева недостатність III і вище функціонального класу за NYHA; вади серця, які потребують хірургічного лікування; онкологічні захворювання протягом попередніх 5 років; гострі або загострення хронічних запальних захворювань менш, ніж за чотири тижні до первинного обстеження. Всім пацієнтам проведено комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, анамнестичних та об'єктивних даних: фізикальне обстеження, вимірювання офісного артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, зросту, ваги, окружності талії. Інструментальні дослідження застосовували у всіх хворих для оцінки стану органів-мішеней: серця (доплер-ехокардіографія), сонних артерій (дуплексне сканування) і нирок (ультразвукове дослідження), а також для

оцінки характеристик добового ритму артеріального тиску і варіабельності серцевого ритму.

Всі пацієнти були поділені на три групи: 1 група – практично здорові особи (n = 15); 2 група – пацієнти з контрольованою АГ без інсулінорезистентності (ІР) (n = 20); 3 група – пацієнти з контрольованою АГ та ІР (n = 20).

Вміст в плазмі крові глюкози визначали на біохімічному аналізаторі Biosystems A25™ (Іспанія) з використанням відповідної тест-системи. Визначали імуноферментним методом застосовуючи стандартні набори ELISA фірми Sigma (USA) згідно інструкції фірми-виробника. Інсулінорезистентність оцінювали за індексом НОМА, якій розраховували за формулою:

$$\text{НОМА} = \left[ \frac{\text{інсулін (мкОд/мл)} \cdot \text{глюкоза (ммоль/л)}}{22,5} \right]$$

Критерієм ІР вважали граничне значення індексу НОМА  $\geq 3,0$ .

В сироватці крові визначали інтенсивність процесів окислення ліпідів за накопиченням первинних та вторинних продуктів їх окислення – дієнових кон'югатів та ТБК-позитивних продуктів спектрофотометрично [9]. Вміст продуктів окислення білкових молекул визначали за інтенсивністю накопичення 2,4-динітрофенілгідразинів спектрофотометрично відвідо до [9]. Активність антиоксидантних ферментів – каталази і супероксиддисмутази (СОД), визначали спектрофотометрично та спектрофлуорометрично [10], відповідно.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми SPSS, версія 13. Характер розподілення змінних оцінювали за

допомогою тесту Колмогорова-Смірнова для однієї виборки. При порівнянні значень за умови нормального розподілу даних використовували t-критерій Стьюдента. Для всіх процедур статистичного аналізу вважали статистично значущим рівень  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ

ІР – це порушення біологічної реакції тканин організму на дію інсуліну. Як наслідок не відбувається нормальне транспортування глюкози з крові у тканини, тому для того, щоб посилити їх депонування, концентрація інсуліну підвищується. Таким чином може розвиватися хронічний підвищений рівень інсуліну, що серйозно порушує нормальне функціонування організму [11]. Для визначення наявності або відсутності ІР в пацієнтів з діагнозом контрольована АГ і формування таким чином трьох груп для подальшого дослідження були визначені концентрації глюкози, інсуліну та підраховані за даними показниками індекси НОМА (табл. 1). Відповідно, рівень глюкози у пацієнтів з АГ без ІР достовірно зростає порівняно з контролем на 10 %, а у пацієнтів з АГ та ІР – на 49 %. При цьому рівень інсуліну зростає у пацієнтів з АГ без ІР порівняно з контролем у 2,6 рази, а у пацієнтів з АГ і ІР – у 3 рази. У пацієнтів 2 групи з АГ без ІР величина показника індексу НОМА зростала у 3 рази та була на верхній межі референтних значень. У пацієнтів 3 групи з АГ та ІР величина індексу НОМА зростала у 4,6 рази порівняно з контрольною групою і в 1,6 рази порівняно з групою пацієнтів з АГ без ІР.

Таблиця 1

### Показники концентрації глюкози, інсуліну, індексу НОМА у пацієнтів з АГ з та без ІР

	1 група (практично здорові особи)	2 група (АГ, без ІР)	3 група (АГ з ІР)
Глюкоза, ммоль/л	4,74 ± 0,19	5,25 ± 0,05*	7,08 ± 0,21*#
Інсулін, мкОд/мл	4,87 ± 0,99	12,69 ± 0,59*	15,02 ± 0,93*
Індекс НОМА	1,02 ± 0,18	2,96 ± 0,13*	4,72 ± 0,28*#

**Примітка:** \* – вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб; # – вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до пацієнтів 2 групи.

При нормальному функціонування організму вміст продуктів вільнорадикального окиснення є на дуже низькому рівні, не дивлячись на велику кількість субстратів окиснення ліпідів та білків. Активация окиснення даних субстратів розглядається як універсальна відповідь організму на дію екстремальних факторів. Вплив таких факторів призводить до порушення балансу функціонування про- та антиоксидантних систем, що може сприяти розвитку стійкого окиснювального стресу. В результаті вільнорадикального окиснення утворюється ряд продуктів, які є результатом взаємодії вільних радикалів як між собою, так і з біологічними макромолекулами [12, 13]. Таким чином, визначаючи

концентрацію продуктів окиснення, можна оцінити інтенсивність окиснювального стресу і його вплив на нормальне функціонування організму.

Для оцінки прооксидантних систем вимірювали вміст продуктів перекисного окислення ліпідів (дієнові кон'югати та ТБК-позитивні продукти) та білків (табл. 2).

Дієнові кон'югати є первинними продуктами перекисного окиснення ліпідів, вони відносяться до токсичних метаболітів і мають негативний вплив на ліпопротеїди, білки та нуклеїнові кислоти [12, 13]. Їх високий вміст може вказувати на процеси тривалого окиснення ліпідів, а отже і на розвиток окиснювального стресу. Ліпоперокси є досить нестійкими

сполуками і швидко піддаються подальшій окисній дегенерації. При цьому накопичуються вторинні продукти окиснення, зокрема, і малоновий диальдегід, який утворюється в результаті окиснення жирних кислот з трьома і більше подвійними зв'язками та який відіграє важливу роль у синтезі біологічно активних сполук, зокрема, простагландинів,

прогестерону та інших стероїдів. Накопичення різних реактивних альдегідів може призводити до утворення зшивок між молекулами ліпідів або ліпідів та білків, що буде впливати на властивості мембранних структур та на процеси, пов'язані зі зміною поверхні мембрани: фагоцитоз, піноцитоз, клітинна міграція [12, 13].

Таблиця 2

**Вміст продуктів вільнорадикального окислення ліпідів та білків і активність ферментів антиоксидантного захисту у пацієнтів з АГ з та без ІР**

	<b>1 група (практично здорові особи)</b>	<b>2 група (АГ, без ІР)</b>	<b>3 група (АГ з ІР)</b>
Дієнові кон'югати, ум.од./мл	1,61 ± 0,34	2,65 ± 0,18*	3,80 ± 0,18*#
ТБК-позитивні продукти, мкмоль/мл	8,51 ± 0,42	11,11 ± 0,25*	14,21 ± 0,80*#
Продукти окислення білків, ум.од./мл	3,80 ± 0,47	6,06 ± 0,27*	7,34 ± 0,41*
Активність СОД, мккат/год · л	2257,33 ± 126,91	1965,70 ± 118,50	1735,20 ± 102,53*
Активність каталази, мккат/год · л	12,56 ± 0,51	7,40 ± 0,39*	5,95 ± 0,24*#

**Примітка:** \* - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи практично здорових осіб; # - вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно до пацієнтів 2 групи.

Згідно з результатами, вміст дієнових кон'югатів у пацієнтів з АГ без ІР зростав порівняно з контролем у 1,6 рази, а у пацієнтів з АГ і ІР – в 2,4 рази. При цьому їх вміст у пацієнтів з АГ і ІР був достовірно вищим на 43 % порівняно з пацієнтами з АГ без ІР.

Подібна тенденція спостерігається щодо вмісту ТБК-позитивних продуктів. Їх вміст у пацієнтів з АГ без ІР зростає на 30 %, а у пацієнтів з АГ і ІР – на 67 % порівняно з контролем. Вміст ТБК-позитивних продуктів у пацієнтів з АГ і ІР був достовірно вищим на 28 % порівняно з пацієнтами з АГ без ІР.

При дії активних форм кисню на білкові молекули відбувається порушення нативної конформації білків з утворенням білкових агрегатів або фрагментацій білкової молекули. В основному в окиснювальній модифікації білків задіяні гідроксильні радикали та супероксиданіон радикали. Також порушенню конформації білків можуть сприяти радикали ліпідів. На сьогодні запропоновані кілька механізмів окиснювальної модифікації білків, а саме кон'югація ліпідних пероксидів з амінокислотними залишками гістидину, цистеїну і лізину в білкових молекулах або окислення амінокислотних залишків з утворенням карбонільних похідних [12, 13].

Щодо вмісту продуктів вільнорадикального окислення білків, то їх вміст у пацієнтів з АГ без ІР зростав в 1,6 рази, а у пацієнтів з АГ і ІР – в 1,9 рази порівняно з контрольною групою.

Ферментна ланка антиоксидантного захисту представлена багатьма ферментами, які беруть участь в метаболізмі та знешкодженні активних форм кисню. Серед них важливу роль відіграють

СОД і каталаза. СОД є головною захисною системою для видалення  $O_2^{\cdot -}$ , належить до СОД родини ферментів, що каталізують дисмутацію супероксидного аніон радикалу з утворенням перекису водню [14]. Каталаза відноситься до класу оксидоредуктаз, каталізує реакцію нейтралізації перекису водню, запобігаючи, таким чином, його накопиченню в клітині [15].

В результаті проведених досліджень було продемонстровано, що активності СОД і каталази зменшувалися у пацієнтів з АГ без та з ІР. За наявності ІР активність цих ферментів антиоксидантного захисту зменшувалась в більшій мірі. Зокрема, активність СОД у пацієнтів з АГ без ІР зменшувалась на 13 %, у пацієнтів з АГ і ІР – на 23 % порівняно з контрольною групою. При цьому активність каталази у пацієнтів з АГ без ІР знижувалась на 41 %, у пацієнтів з АГ і ІР – в 2,1 рази порівняно з контрольною групою. Активність каталази у пацієнтів з АГ і ІР була на 20% нижчою порівняно з пацієнтами з АГ без ІР.

## ОБГОВОРЕННЯ

У пацієнтів з АГ спостерігається порушення багатьох метаболічних процесів в організмі, глибина яких буде залежати від етіології захворювання, його тривалості та інших факторів, які будуть сприяти розвитку захворювання. За АГ створюють передумови для інтенсифікації вільнорадикальних процесів окислення та розвитку окислативного стресу. При цьому мають місце порушення функціональної активності як прооксидантних, так і антиоксидант-

них систем, внаслідок чого відбувається зростання утворення активних форм кисню та зниження активності компонентів антиоксидантної системи. Накопичення значної кількості активних форм кисню на фоні зниження активності антиоксидантної системи може призводити до пошкодження структурних компонентів клітин, в першу чергу, внаслідок окислення ліпідів та білків з утворенням значної кількості токсичних продуктів окиснювальної модифікації, які можуть дестабілізувати молекулярну структуру клітини. Надзвичайно важливим є дестабілізація мітохондрій, внаслідок чого може знижуватися інтенсивність окиснювального фосфорилування, синтезу АТФ та спостерігається погіршення щільності структури цих органел [4, 5, 12, 13].

За цих умов може спостерігатися порушення процесів вазодилатації стінок судин внаслідок інгібування утворення оксиду азоту та вивільнення цілого ряду біологічно активних речовин, які додатково сприяють звуженню просвіту судин (інгібітора активатора плазміногену-1, тромбоксана  $A_2$ , простагландину  $F_2\alpha$ , простацикліна, фактора некрозу пухлин TNF- $\alpha$ , С-реактивного білка, інтерлейкіна-6 та активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи). Крім цього, за цих умов активно синтезуються білки гострої фази, такі як фібриноген, плазміноген, ІАП-1, ферритин, кортизол, ряд цитокінів (TNF- $\alpha$ , ІЛ-1,6,8,18) та молекул клітинної адгезії (ICAM-1, VCAM-1). Всі ці біологічно активні сполуки здатні посилювати вазоконструкцію кровеносних судин, підвищувати опір руху крові, внаслідок чого підвищується артеріальний

тиск. Всі зазначені процеси будуть сприяти розвитку АГ та інших патологій серцево-судинної системи [1, 7, 12].

Згідно з результатами було встановлено, що у пацієнтів, в яких встановлений діагноз контрольована АГ з ІР, інтенсивність окиснювального стресу, окиснювальної модифікації ліпідів і білків проходить інтенсивніше, ніж в пацієнтів, в яких ІР не виявлений. Вміст дієнових кон'югатів, ТБК-позитивних продуктів, продуктів окислення білків у пацієнтів обох груп був достовірно вищим порівняно з контрольованою групою, проте у пацієнтів, в яких ще додатково була встановлена ІР, їх вміст був більшим порівняно з пацієнтами з АГ, але без ІР. Подібна тенденція має місце і стосовно активності основних ферментів антиоксидантного захисту – СОД і каталази.

## ВИСНОВКИ

Враховуючи отримані результати, необхідно розмежовувати пацієнтів, яким встановлений діагноз АГ, в залежності від наявності або відсутності ІР. Пацієнти з АГ та ІР потребують комплексного підходу до лікування, оскільки у них спостерігаються більш глибокі зміни обмінних процесів, зокрема, окисного метаболізму. Інсулінорезистентність і артеріальна гіпертензія мають взаємопідсилюючий характер, тому для ефективного лікування та профілактики подальших ускладнень необхідно поєднувати засоби і підходи впливу на кожну із цих ланок для більш ефективного попередження розвитку порушень обмінних процесів в організмі.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Tousoulis, D. Arterial hypertension: New concepts in diagnosis and treatment? *Hellenic J Cardiol.* 2020, 61 (3), pp 145–147.
2. Silva, B. V.; Sousa, C.; Caldeira, D.; Abreu, A.; Pinto, F. J. Management of arterial hypertension: Challenges and opportunities. *Clin Cardiol.* 2022, 45 (11), pp 1094–1099.
3. Kućmierz, J.; Frąk, W.; Młynarska, E.; Franczyk, B.; Rysz, J. Molecular Interactions of Arterial Hypertension in Its Target Organs. *Int J Mol Sci.* 2021, 22 (18), p 9669.
4. Griendling, K. K.; Camargo, L. L.; Rios, F. J.; Alves-Lopes, R.; Montezano, A. C.; Touyz, R. M. Oxidative Stress and Hypertension. *Circ Res.* 2021, 128 (7), pp 993–1020.
5. Xu, D.; Hu, Y. H.; Gou, X.; Li, F. Y.; Yang, X. Y.; Li, Y. M.; Chen, F. Oxidative Stress and Antioxidative Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *Molecules.* 2022, 27 (12), p 3724.
6. Prado, A. F.; Batista, R. I. M.; Tanus-Santos, J. E.; Gerlach, R. F. Matrix Metalloproteinases and Arterial Hypertension: Role of Oxidative Stress and Nitric Oxide in Vascular Functional and Structural Alterations. *Biomolecules.* 2021, 11 (4), p 585.
7. Kosmas, C. E.; Bousvarou, M. D.; Kostara, C. E.; Papakonstantinou, E. J.; Salamou, E.; Guzman, E. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Int Med Res.* 2023, 51 (2), p 3000605231164548.

8. Usui, I. Hypertension and insulin resistance in adipose tissue. *Hypertens Res.* 2023, 46 (6), pp 1478–1481.
9. Vasylenko, V. S.; Korol, L. V.; Kuchmenko, O. B.; Stepanova, N. M. The oxidative status in patients with chronic kidney disease. *Ukr. Biochem. J.* 2020, 92 (5), pp 70–77.
10. Ліпкан, Н. Г.; Кучменко, О. Б.; Мхітарян, Л. С. Активність індукцибельної NO-синтази та вміст цитруліну в сироватці крові як маркери імунозапальної активації та окислятивного стресу при хронічній серцевій недостатності. *Вісник медичних і біологічних досліджень.* 2021, 4 (10), с 46–52.
11. Onyango, A. N. Cellular Stresses and Stress Responses in the Pathogenesis of Insulin Resistance. *Oxid Med Cell Longev.* 2018, p 4321714.
12. Sinha, N.; Dabla, P. K. Oxidative stress and antioxidants in hypertension—a current review. *Curr Hypertens Rev.* 2015, 11 (2), pp 132–142.
13. Senoner, T.; Dichtl, W. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? *Nutrients.* 2019, 11 (9), p 2090.
14. Yu, X.; Xu, R.; Huang, W.; Lin, L.; Zheng, F.; Wu, X. Superoxide dismutase as a protective factor for microalbuminuria in hypertensive patients. *Sci Rep.* 2022, 12 (1), p 20432.
15. Nandi, A.; Yan, L. J.; Jana, C. K.; Das, N. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2019, p 9613090.