

## ARTERIAL HYPERTENSION AND OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

**Gordana Kamcheva Mihailova**

“Clinical Hospital” - Stip, Faculty of medical science, UGD-Stip, Republic of N. Macedonia,  
[gordana.kamceva@ugd.edu.mk](mailto:gordana.kamceva@ugd.edu.mk)

**Abstract: Introduction:** Coronary Artery Disease (CAD) is a leading cause of morbidity, disability and mortality worldwide. Arterial hypertension belongs to a group of risk factors that are clearly associated with an increased risk of developing CAD and for which there is evidence that their treatment reduces the incidence of coronary events. A number of studies have shown the causal link between arterial hypertension and the emergence and development of CAD. Recently, oxidative stress has been considered the cause of arterial hypertension.

**Aim:** To determine whether arterial hypertension, as a risk factor for CAD has an impact on biological markers of oxidative stress (concentration of oxidants and activity of antioxidant enzymes).

**Material and methods:** The study included patients with CAD, divided in two groups: CAD patients with proven arterial hypertension and CAD patients without proven arterial hypertension. Biological markers of oxidative stress: concentration of oxidants (malondialdehyde and total hydroperoxides) and activity of antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxide) were examined in all subjects. Blood samples were collected by venopuncture from patients and immediately processed and analyzed according to the appropriate laboratory reference values.

**Results:** The study included 300 patients with CAD over a three-month period. Patients were mean age  $62.97 \pm 11.18$  years and predominantly males (194 males, 64.67% and 106 females, 35.33%, respectively). Of the total number of patients with CAD, 187 (62.3%) were with arterial hypertension. Concentration of oxidants (malondialdehyde and total hydroperoxides) was lower in patients with CAD and without proven arterial hypertension, and antioxidant activity (superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase) was increased in same patients.

**Conclusion:** There are studies supporting the role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension. The results of our study suggest that arterial hypertension may not play a major role in the increase in oxidative damage. Therefore, in the future are needed more studies to confirm and link the relationship between oxidative stress and arterial hypertension as a factor for the development of CAD.

**Keywords:** arterial hypertension, oxidative stress, coronary artery disease

## АРТЕРИСКА ХИПЕРТЕНЗИЈА И ОКСИДАТИВЕН СТРЕС КАЈ ПАЦИЕНТИ СО КОРОНАРНА АРТЕРИСКА БОЛЕСТ

**Гордана Камчева Михаилова**

ЈЗУ “Клиничка болница” - Штип, Факултет за Медицински науки –Универзитет “Гоце Делчев”-  
Штип, [gordana.kamceva@ugd.edu.mk](mailto:gordana.kamceva@ugd.edu.mk)

**Апстракт: Вовед:** Коронарната артериска болест (КАБ) е главна причина за морбидитет, инвалидитет и морталитет во целиот свет. Артериската хипертензија спаѓа во групата на ризик фактори кои се јасно поврзани со зголемен ризик од појава на КАБ и за кои има докази дека нивниот третман ја намалува честотата на коронарните збиднувања. Голем број на студии ја покажуваат причинско-последичната поврзаност на ХТА со појавата и развојот на КАБ. Од неодамна оксидативниот стрес се смета како причина за артериска хипертензија.

**Цел:** Да се утврди дали артериската хипертензија, како ризик фактор за КАБ, има влијание врз биолошките маркери на оксидативниот стрес (концентрација на оксиданти и активност на антиоксидантни ензими).

**Материјал и методи:** Во студијата се вклучени пациенти со КАБ, поделени во две групи: пациенти со КАБ и докажана артериска хипертензија и пациенти со КАБ без докажана артериска хипертензија. Кај сите испитаници беа испитани биолошките маркери на оксидативниот стрес: концентрација на оксиданти (малондиалдехид и вкупни хидропероксици) и активност на антиоксидантни ензими (супероксид димутаза, каталаза и глутатион пероксидаза). Примероци на крв беа собрани со венопунктура од пациентите и веднаш обработени и анализирани според соодветните референтни вредности на лабораторијата.

**Резултати:** Во испитувањето беа вклучени вкупно 300 пациенти со КАБ во период од три месеци. Пациентите беа на просечна возраст од  $62,97 \pm 11,18$  години и доминираа оние од машки пол (194 мажи односно 64,67% и 106 жени односно 35,33%). Од вкупниот број на пациенти со КАБ, 187 (62,3%) пациенти беа со докажана артериска хипертензија. Концентрацијата на оксидантите (малондиалдеhid и вкупни хидропероксиди) беше помала кај пациентите со КАБ и без докажана артериска хипертензија, а активноста на антиоксидантите (супероксид димутаза, каталаза и глутатион пероксидаза) беше зголемена кај истите пациенти.

**Заклучок:** Постојат студии кои ја подржуваат улогата на оксидативниот стрес во патогенезата на хипертензија. Добиените резултати од нашето испитување оди во прилог дека артериската хипертензија можеби нема голема улога во зголемувањето на оксидативната штета. Затоа, потребно е во иднина да се спроведат поголеми студии со цел да се потврди и на кој начин се поврзани оксидативниот стрес и артериската хипертензија како фактор за развој на КАБ.

**Клучни зборови:** *артериска хипертензија, оксидативен стрес, коронарна артериска болест*

## 1. ВОВЕД

Коронарната артериска болест (КАБ) е главна причина за морбидитет, инвалидитет и mortalитет во целиот свет. (1) Кардиоваскуларните болести учествуваат со речиси 60% од вкупната смртност во Република Македонија со постојана тенденција на пораст. (2) За разлика од земјите во развој и неразвиените земји, развиените земји имаат евидентен тренд на намалување на овие заболувања и смртноста од нив, што се должи на континуираната и долготрајна употреба и имплементација на превентивните мерки и промена на модифицирачките ризик фактори што се однесува на одржување на нивото на крвниот притисок и холестеролот во граничните вредности, престанок на пушење тутун и тутунски производи, соодветна диета и зголемување на физичката активност.

Развојот на КАБ е силно поврзана со животниот стил на живеење и асоцираните ризик фактори. Framingham студијата ги идентификуваше ризик факторите кои се поврзани со процесот на атеросклерозата, правејќи поделба во зависност од нивната модификација, на модифицирачки и немодифицирачки ризик фактори. (3). Артериската хипертензија спаѓа во групата на ризик фактори кои се јасно поврзани со зголемен ризик од појава на КАБ и за кои има докази дека нивниот третман ја намалува честотата на коронарните збиднувања. Артериската хипертензија (ХТА), која е дефинирана како систолен крвен притисок  $\geq 140$ mmHg и дијастолен крвен притисок  $\geq 90$ mmHg кај луѓе кои не примаат антихипертензивна терапија, претставува ризик фактор за појава и прогресија на КАБ. (4)

Голем број на студии ја покажуваат причинско-последичната поврзаност на ХТА со појавата и развојот на КАБ. ХТА само по себе, како и во содејство со други ризик фактори доведува до зголемен оксидативен стрес на ниво на ендотелот кое резултира со зголемување на создавањето на реактивни кислородни радикали кои пак заедно со низа други супстанции, молекули, клетки, доведуваат до функционални, а потоа и до структурни нарушувања на артерискиот ѕид. Функционалните нарушувања се однесуваат на: намалена биорасположливост на азотниот оксид (NO) на ниво на ендотелот, ендотелна дисфункција, промена на тонус на васкуларната мускулатура што се изразува преку намалена релаксација и/или зголемена констрикција, прокоагулатна состојба која се манифестира со зголемена тромбоцитна активност и зголемена активност на фибриноген што ќе резултира со појава на воспалителен процес. Функционалните нарушувања подоцна ќе доведат и до структурни нарушувања на крвниот сад: абнормален тонус, хипетрофија на мазна мускулатура, инфилтрација со воспалителни клетки, пораст на плаки, нивно ремоделирање, кинење, формирање на тромб кое ќе заврши со оклузија на крвниот сад. Функционалните како и структурните промени имаат една заедничка цел: промена на крвните садови кои водат до забрзување на процесот на атеросклероза и побрза појава на КАБ. (5).

Од неодамна (6) оксидативниот стрес се смета како причина за артериска хипертензија. Нерамнотежа во производството на супероксидните и азотните оксиди може да доведе до намалена вазодилатација, што може да биде во корист за развојот на хипертензија. Постојат ин витро и ин vivo студии кои ја подржуваат оваа хипотеза. Дополнувањето со антиоксиданти, особено во форма на свежо овошје и зеленчук, го намалува крвниот притисок. Намалување на биорасположливоста на NO и зголемување на оксидативниот стрес се присутни кај пациенти со артериска хипертензија (7). Овие наоди се базираат, воопшто, врз зголемените нивоа на биомаркери на липидна пероксидација и оксидативен стрес (8).

Голем број на студии изведени на луѓе се чини дека ја подржуваат улогата на оксидативниот стрес во развојот на хипертензија. Кај пациенти со дијабетес и дебелина, кои најчесто се поврзани и со хипертензија, хроничен оксидативен стрес е присутен (9). Спротивно на тоа, ограничувањето на калориите кај обезни пациенти и постеењето кај нормалните пациенти води до значително намалување на генерирање на

реактивни кислородни видови и други индекси на оксидативен стрес (10). Намалување на активноста на супероксид дисмутаза и глутатион пероксидаза се забележани кај новодијагностицирани и не лекувани пациенти со хипертензија, во споредба со контролните субјекти, активноста на супероксид дисмутаза се во обратна корелација во групата на хипертензивни пациенти, но не и во контролната група (11). Освен тоа, и кај малигни и не-малигни хипертензивни субјекти имале повисоки вредности на липидни хидропероксици во споредба со контролните субјекти (12).

Податоците во литературата за активноста на ензимите (SOD, CAT и GPX) кај пациенти со КАБ, се разликуваат во зависност од авторот и истражувањата. Сепак, во литературата преовладуваат докази дека ниските нивоа на есенцијалните антиоксидантни ензими во циркулацијата доведуваат до поголем ризик за појава на КАБ и се сметаат за нов ризик фактор за појава и прогресија на КАБ. Постојат неколку претпоставки со кои се објаснува намалената антиоксидантна одбрана. Една од нив е дека антиоксидантните ензими за да се спротивстават на зголемената липидна пероксидација при процесот на атеросклероза, се мобилизираат од страна на циркулацијата. Друга претпоставка е дека дефицитот на антиоксидантна заштита кај пациентите со КАБ во подолг временски период, може да доведе до зголемена липидна пероксидација поради неможност да се спротивстават на нападот од страна на формираните кислородни слободни радикали. Од друга страна, антиоксидантните ензими (SOD и GPX) можат да подлежат на оксидација од страна на слободните реактивни кислородни радикали и липидни пероксици и да бидат инактивирани и од страна на сопствените супстрати (13).

## 2. ЦЕЛИ

Да се утврди дали артериската хипертензија како еден од поважните ризик фактори за КАБ имаат влијание врз оксидативниот стрес. За таа цел, ги споредивме биолошките маркери на оксидативниот стрес (концентрација на оксиданти и активноста на антиоксидантите) кај пациенти со КАБ со и без докажана артериска хипертензија.

## 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

**Дизајн на студијата и пациенти.** Во испитувањето беа вклучени 300 пациенти со КАБ, во период од три месеци. Исто така кај пациентите беа испитани и ризик факторите за КАБ, но за наш интерес беше докажаната артериска хипертензија. Артериска хипертензија (дефинирана како долгогодишно присуство на висок крвен притисок, кој бара антихипертензивен третман или крвен притисок  $\geq 140/90$  mmHg, кај пациенти без дијабет и  $\geq 130/80$  mmHg, кај пациенти со дијабет). Контролната група беа 30 здрави крводарители кај кои е потврдено отсуство на било каков вид на заболување и ризик фактори за КАБ. Специфични критериуми за исклучувањето од студијата се сите оние кои дадоа податок за примена на антиоксиданти и витамини и други медикаменти кои влијаат врз липидната пероксидација и антиоксидантниот статус. Сите испитаници кои беа вклучени во студијата беа информирани за целта на истражувањето, која беше поткрепена со писмена согласност за учество во студијата.

**Протокол за работа.** Примероци на крв беа собрани со венوپунктура од пациентите и веднаш обработени и анализирани според соодветните референтни вредности на лабораторијата. Кај сите пациенти беа одредени и следните параметри: еритроцитна и плазматска концентрација на продукти на липидна пероксидација реактивни со тиобарбитурна киселина (Thiobarbituric acid reactive substances, TBARS), изразени како концентрација на малондиалдехид (MDA), вкупна концентрација на хидропероксици во плазмата, двата производи како биомаркери на степенот на липидна пероксидација и беше испитана еритроцитна активност на примарните антиоксидантни ензими: супероксид дисмутаза (SOD), каталаза (CAT) и глутатион пероксидаза (GPX).

**Одредување на концентрација на малондиалдехид (MDA).** Степенот на липидна пероксидација беше проценет преку определување на супстанции кои се реактивни со тиобарбитурната киселина (TBARS) во еритроцитен лизат, според метода опишана од Aycin et al (14). Реакциониот производ на малондиалдехид (MDA) со тиобарбитурна киселина беше следен спектрофотометриски на 532 nm, со употреба на тетраметокси-пропан (TMP) како стандард. Добиениот резултат беше изразен во единица (nmol/ml).

**Одредување на концентрација на вкупни хидропероксици (HP).** Одредувањето на овие ензими беше одредувана со готови комерцијални ELISA Китови, со читање на резултатите за помалку од 2,5 часа, со апсорпција на 450nm. **Принцип на Perox тест.** Беше користен фотометриски тест систем за квантитативно определување на вкупните хидропероксици во ЕДТА плазма (15). Одредувањето на хидропероксици се врши од страна на реакција на пероксидаза со пероксидите во примерокот проследено со конверзија на 3,3,5,5-Тетраметилбензидин (TMB) во обоен производ. По додавање на реагенсот за прекинување на

реакцијата, абсорбанцата беше мерена на 450 nm со читач на микротитерски плочки (168). Концентрацијата на хидропероксида беше изразувана како CARR U.

**Одредување на активноста на еритроцитната супероксид димутаза (SOD).** Активноста на еритроцитната CuZn-SOD ќе биде определена според методата опишана од Aycin et al. (14). Активноста на CuZn-SOD беше читана од стандардна крива која беше конструирана од работните стандарди пред секоја серија на определувања на ензимот, така што на x-оската беше нанесен логаритам на концентрацијата на протеинот, а на y-оската беше нанесен % на инхибиција на реакцијата. Активноста на CuZn-SOD беше изразена во U/ml.

**Одредување на активност на еритроцитна каталаза (CAT).** Активноста на еритроцитната CAT ќе биде определена во хемолизат на 25°C според методата на Aebi (16). Според оваа метода, беше следена брзината на разградување на супстратот – H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> на 240 nm во тек на 30 секунди. Активноста на CAT беше читана од стандардна крива, која беше подготвувана од работните стандарди пред секоја серија на определувања, така што на x-оската беше нанесена концентрацијата на протеинот, а на y-оската беше нанесено намалувањето на апсорпцијата. Активноста на CAT беше изразена во KU/ml при што 1 единица е еднаква на 1 μmol разграден H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/min.

**Одредување на активноста на еритроцитната глутатион пероксидаза (GPX).** Активноста на еритроцитната GPX ќе биде определена според методата опишана од Aycin et al. (14). Активноста на GPX беше читана од стандардна крива подготвена од работните стандарди пред секоја серија на определувања на ензимот, така што на x-оската беше нанесена концентрацијата на протеинот, а на y-оската беше нанесена промената во апсорпцијата. Активноста на GPX беше изразена во U/ml.

**Статистичка анализа.** Сите собрани податоци од интерес за изработка на студијата се обработувани со помош на следните статистички методи: статистичките серии, според сите дефинирани варијабли се табеларно прикажани; дескрипција на нумеричките серии е направена со помош на мерките на централна тенденција (просек) и мерките на дисперзија (стандардна девијација); тестирање на значајноста на разликите меѓу две аритметички средини кај независните примероци (помеѓу групите) кај кои постои неправилна дистрибуција е направено со непараметарскиот Mann-Whitney U Test. За сигнификантни се сметани сите оние резултати каде вредноста на  $p < 0,05$ .

#### 4.РЕЗУЛТАТИ

Во нашето истражување беа вклучени вкупно 300 пациенти со коронарна артериска болест (КАБ) во период од три месеци. Пациентите беа на просечна возраст од 62,97±11,18 години и доминираа оние од машки пол (194 мажи односно 64,67% и 106 жени односно 35,33%). Контролните здрави крводарители (вкупно 30 пациенти) беа на просечна возраст од 42,93±11,06 години и кај нив доминираше машкиот пол (17 мажи односно 56,67% и 13 жени односно 43,33%). Од вкупниот број на пациенти со КАБ, 187 (62,33%) пациенти беа со докажана артериска хипертензија.

**Биолошки маркери на оксидативен стрес и артериска хипертензија.** Нашиот интерес се однесуваше на артериската хипертензија како ризик фактор и затоа испитавме дали постои разлика во концентрацијата на малондиалдеhidот (MDA) помеѓу пациентите со КАБ кои имаат и оние кои немаат ХТА. Добиените резултати се прикажани табеларно на Табела бр.1

*Табела бр.1 Концентрација на MDA кај пациенти со КАБ со и без артериска хипертензија*

	Број на пациенти	Минимум	Максимум	Просечна вредност	Стандардна девијација
MDA   има	187	0,024	0,882	0,181	0,090
MDA   нема	113	0,044	0,525	0,184	0,078

(t, p=0,748) (Mann-Whitney Tes, p=0,3690)

	Број на пациенти	Минимум	Максимум	Просечна вредност	Стандардна девијација
MDA (nmol/ml)   има	187	17,260	108,508	33,998	9,597
MDA (nmol/ml)   нема	113	19,376	70,616	34,347	8,252

(t, p=0,748) (Mann-Whitney Tes, p=0,2110)

Врз основа на податоците од табела бр.54 може да се види дека средната вредност на концентрација на MDA кај пациентите со КАБ и ХТА изнесува 33,998 nmol/ml, а кај пациентите со КАБ и без ХТА изнесува 34,347 nmol/ml. Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на MDA меѓу пациентите со КАБ и ХТА и пациентите со КАБ без ХТА. Анализата покажува дека концентрацијата на MDA е поголема кај пациентите со КАБ и без ХТА отколку кај пациентите со КАБ и со ХТА.

Понатаму испитавме дали постои разлика во концентрацијата на вкупните хидроперокси (HP) помеѓу пациентите со КАБ кои имаат и оние кои немаат ХТА. Добиените резултати се прикажани табеларно во Табела бр.2.

**Табела бр.2 Концентрација на вкупни HP кај пациенти со КАБ со и без артериска хипертензија**

	Број на пациенти	Минимум м	Максимум м	Просечна вредност	Стандардна девијација
<b>VK. HP (CARR U)   има</b>	187	111,658	530,542	280,774	73,281
<b>VK. HP (CARR U)   нема</b>	113	148,353	499,013	285,837	75,053

(t, p=0,566) (Mann-Whitney Tes, p=0,1276)

Врз основа на податоците од табела бр.55 може да се види дека средната вредност на концентрација на вкупните HP кај пациентите со КАБ и ХТА изнесува 280,774 CARR U, а кај пациентите со КАБ и без ХТА изнесува 285,837 CARR U. Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на концентрацијата на вкупните HP меѓу пациентите со КАБ и ХТА и пациентите со КАБ без ХТА. Анализата покажува дека концентрацијата на вкупните HP е поголема кај пациентите со КАБ и без ХТА отколку кај пациентите со КАБ и ХТА.

Понатаму испитавме дали постои разлика во активноста на супероксид дизмутазата (SOD) помеѓу пациентите со КАБ кои имаат и оние кои немаат ХТА. Добиените резултати се прикажани табеларно во Табела бр.3.

**Табела бр.3 Активност на SOD кај пациенти со КАБ со и без артериска хипертензија**

	Број на пациенти	Минимум	Максимум	Просечна вредност	Стандардна девијација
<b>SOD U/ml   има</b>	185	10,477	560,085	132,677	119,269
<b>SOD U/ml   нема</b>	112	12,118	571,631	130,240	102,421

(t, p=0,756) (Mann-Whitney Tes, p=0,5290)

Врз основа на податоците од табела бр.56 може да се види дека средната вредност на активноста на SOD кај пациентите со КАБ и ХТА изнесува 3,400 U/ml, а кај пациентите со КАБ и без ХТА изнесува 3,434 U/ml. Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на SOD меѓу пациентите со КАБ и ХТА и пациентите со КАБ без ХТА. Анализата покажува дека активноста на SOD е поголема кај пациентите со КАБ и ХТА отколку кај пациентите со КАБ и без ХТА.

Понатаму испитавме дали постои разлика во активноста на каталазата (CAT) помеѓу пациентите со КАБ кои имаат и оние кои немаат артериска хипертензија. Добиените резултати се прикажани табеларно во Табела бр.4.

**Табела бр.4 Активност на CAT кај пациенти со КАБ со и без артериска хипертензија**

	Број на пациенти	Минимум м	Максимум м	Просечна вредност	Стандардна девијација
<b>CATALASE (U/L)   има</b>	179	0,313	147,374	65,273	38,763
<b>CATALASE (U/L)   нема</b>	106	1,309	137,062	63,490	37,124

(t, p=0,703) (Mann-Whitney Tes, p=0,7211)

Врз основа на податоците од табела бр.57 може да се види дека средната вредност на активноста на САТ кај пациентите со КАБ и ХТА изнесува 65,273 U/L, а кај пациентите со КАБ и без ХТА изнесува 63,490 CARR U/L. Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на САТ меѓу пациентите со КАБ и ХТА и пациентите со КАБ без ХТА. Анализата покажува дека активноста на САТ е поголема кај пациентите со КАБ и ХТА отколку кај пациентите со КАБ и без ХТА.

Понатаму испитавме дали постои разлика во активноста на глутатион пероксидазата (GPX) помеѓу пациентите со КАБ кои имаат и оние кои немаат ХТА. Добиените резултати се прикажани табеларно во Табела бр.5.

**Табела бр.5 Активност на GPX кај пациенти со КАБ со и без артериска хипертензија**

	Број на пациенти	Минимум	Максимум	Просечна вредност	Стандардна девијација
GPx (U/ml)   има	78	0,158	32,241	6,692	6,624
GPx (U/ml)   нема	39	0,158	22,075	5,749	4,720

(t, p=0,429) (Mann-Whitney Tes, p=0,9121)

Врз основа на податоците од табела бр.58 може да се види дека средната вредност на активноста на GPX кај пациентите со КАБ и ХТА изнесува 6,692 U/L, а кај пациентите со КАБ и без ХТА изнесува 5,749 U/L. Статистичката анализа на овие податоци покажа дека не постои статистички значајна разлика во однос на средните вредности на активноста на GPX меѓу пациентите со КАБ и ХТА и пациентите со КАБ без ХТА. Анализата покажува дека активноста на GPX е поголема кај пациентите со КАБ и ХТА отколку кај пациентите со КАБ и без ХТА.

### 5.3АКЛУЧОК

Не се докажа значајна разлика во средната вредност на концентрацијата на MDA и вкупни НР кај пациентите со КАБ со и без ХТА, но концентрацијата беше поголема кај пациентите со КАБ кои немаат ХТА. Во однос на антиоксидантните ензими, се докажа обратното. Активноста на SOD, САТ и GPX е поголема кај пациентите со КАБ и артериска хипертензија отколку кај пациентите со КАБ и без артериска хипертензија, без статистички значајна разлика.

Добиените резултати од нашето истражување и резултатите добиени од поголем број на автори се разликуваат и затоа не можеме со сигурност да ја потврдиме хипотезата дека артериската хипертензија влијае врз оксидативниот стрес кај пациенти со КАБ. Иако постојат голем број на студии кои го испитувале оксидативниот стрес и антиоксидантниот статус во системската циркулација кај пациенти со КАБ, сепак малку се на број кои ги испитувале помеѓу разни профили на пациенти со веќе документирана КАБ и односот на оксидативно/антиоксидативниот статус со различни фактори на ризик за КАБ. Затоа, потребно е во иднина да се спроведат поголеми студии со цел да се потврди и на кој начин се поврзани оксидативниот стрес и артериската хипертензија како фактор за развој на КАБ.

### ЛИТЕРАТУРА

- Aebi H., (1984) Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984, 105:121–126
- Ayudin A, Hilmi O, Sayal A, Ozata M, Sahin G, Isimer A., (2001) Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effects of glycemic control. *Clin Biochem* 2001;34:65–70.
- Baradaran A, Hasri H & Rafiejan-Kopaei M. (2014) Oxidative stress and hypertension: Possibility of hypertension therapy with antioxidants. *J Res Med Sci.* 2014 Apr; 19(4): 358–367.
- Ceriello A. (2008) Possible Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Hypertension. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl. 2):S181–S184.
- Dandona P, Mohanty P, Hamouda W, Ghanim H, Aljada A, Garg R, Kumar V. (2001) Inhibitory effect of a two day fast on reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes and plasma ortho-tyrosine and meta-tyrosine concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2899–2902.
- Jones DP, Carlson JL, Mody VC, Cai J, Lynn MJ, Sternberg P., (2000) Redox state of glutathione in human plasma. *Free Radic Biol Med* 2000;28:625–35.
- Lip GY, Edmunds E, Nuttall SL, Landray MJ, Blann AD, Beevers DG., (2002) Oxidative stress in malignant and non-malignant phase hypertension. *J Hum Hypertens* 2002;16:333–336.

- Loperena R and Harrison DG. (2017) Oxidative Stress and Hypertensive Diseases. *Med Clin North Am.* 2017 January; 101(1): 169–193.
- O'Donnell CJ, Elosua R. (2008) Cardiovascular Risk Factors. Insights From Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:299-310.
- Pedro-Botet J, Covas MI, Martin S, Rubies- Prat J (2000) Decreased endogenous antioxidant enzymatic status in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2000;14:343–345.
- The WHO CVD Risk Chart Working Group. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Health* 2019; 7: e1332–45
- Tibaut M & Petrovic D. (2016) Oxidative Stress Genes, Antioxidants and Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetes Mellitus. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2016 Apr; 14(1): 23–38.
- Ward NC, Hodgson JM, Puddey IB, Mori TA, Beilin LJ, Croft KD. (2004) Oxidative stress in human hypertension: association with antihypertensive treatment, gender, nutrition, and lifestyle. *Free Radic Biol Med* 2004;36:226–232.
- Williams B. et al. (2018) ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2018;39:3021–3104.
- [Wołonciej M, Milewska E, & Roszkowska-Jakimiec W.](#), (2016) Trace elements as an activator of antioxidant enzymes. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016 Dec 31;70(0):1483-1498
- Чкалеска Д., и соработници. (2012) Морталитет во Република Македонија во 2011 година. Институт за јавно здравје на Република Македонија. Скопје, 2012. ISBN 978-608-4623-80-9.