

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

Дроник Ірина Степанівна

УДК 616.12-008.331.1-092:612.015.11:796.015.6]-073.97

**АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ
ГІПЕРТЕНЗІЮ ПРИ ФІЗИЧНОМУ НАВАНТАЖЕННІ**

14.01.11 – кардіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Львів – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Яворський Остап Григорович**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Рішко Микола Васильович**, ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України, завідувач кафедри госпітальної терапії

доктор медичних наук, професор **Ташук Віктор Корнійович**, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини

Захист відбудеться 29 вересня 2020 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79007, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розісланий « __ » серпня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г.В. Світлик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільш розповсюдженою патологією серцево-судинної системи і зустрічається більше ніж у 25 % дорослого населення (Амосова К.М., Руденко Ю.В., 2016). Порівняно з іншими захворюваннями вона найбільше впливає на захворюваність та смертність населення. Встановлено, що 35-45 % випадків серцево-судинних захворювань пов'язані з АГ (Chiang C.E., Wang T.D., Ueng K.C., 2015).

В Україні зареєстровано 23 млн пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи, серед них на хворих на АГ припадає 13 млн. За останні роки показник поширеності цього захворювання в Україні зріс на 20 %. Це зумовлено недостатньо повним комплаєнсом діагностично-лікувальних протоколів з АГ (Міщенко Л.А., Свіщенко Л.П., Боженко Г.М., 2016; Рішко М.В., 2017; Ташук В.К., 2019; Яворський О.Г., 2019).

Першочерговою метою антигіпертензивного лікування є нормалізація артеріального тиску (АТ) і попередження виникнення серцево-судинних ускладнень АГ (Мартишин О.О., 2017). Ризик їх появи зростає пропорційно до рівня АТ, тому важливим напрямком профілактики ускладнень АГ є постійне підтримання його в межах норми (нижче 140/90 мм рт. ст.).

Серед механізмів виникнення АГ важливе значення мають стан ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, симпатичної нервової системи, активність передсердного натрійуретичного гормону та зміни властивостей гладеньком'язових клітин і сполучної тканини стінок кровоносних судин (Falkner B., 2017).

Результати досліджень останніх років вказують на значення активації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окисного стресу у патогенезі артеріальної гіпертензії та в атерогенезі. Звичайно, окисний стрес не є єдиною причиною АГ, він поглиблює розвиток ускладнень при підвищенні артеріального тиску за наявності інших прогіпертензивних чинників (Boccatonda A., Tripaldi R., Davi G., 2016).

Не зважаючи на велику кількість робіт щодо вивчення патогенетичних механізмів виникнення АГ, не до кінця з'ясовані деякі взаємозв'язки між показниками ПОЛ та рівнями кортизолу, L-аргініну, нітрит-аніону, нітритів та нітратів, супероксиддисмутази (СОД), активності аргінази і каталази, газотрансмітерів оксиду азоту (NO) та сірководню (H_2S) та не до кінця вивченими є механізми втомлюваності та відновлення у пацієнтів з АГ після фізичного навантаження (ФН) (Tsukiyama Y., 2017; Bibli S.I., Szabo C., Chatzianostasiou A., 2017).

Відомо, що застосування антиоксидантів, зокрема вітаміну Е та селену, може призводити до нейтралізації вільних радикалів та захисту ендотелію при АГ (Кошля Л.І., Муна Б.-А., 2016).

Все це визначає необхідність вивчення зв'язку між станом антиоксидантного захисту (АОЗ) та рівнями деяких показників ендотеліальної функції у пацієнтів з артеріальною гіпертензією після фізичного навантаження за умови корекції вітаміном Е і селеном.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Гемодинамічні, біохімічні та імунні показники в стані відносного спокою і при фізичному навантаженні в осіб з клінічними проявами дисплазії сполучної тканини і без таких ознак» (№ держреєстрації 0109U000022).

Мета дослідження: підвищити ефективність діагностики та лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією на основі вивчення інструментальних даних та показників перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної активності, рівнів кортизолу, маркерів ендотеліальної дисфункції та газотрансмітерів під впливом фізичного навантаження та обґрунтувати доцільність застосування антиоксидантів вітаміну Е та селену у комплексній терапії даного захворювання.

Завдання дослідження:

1. Вивчити зміни АОЗ в осіб з АГ під впливом фізичного навантаження залежно від вихідного стану антиоксидантної активності, рівня С-реактивного протеїну (СРП), вітаміну Е та селену у крові.
2. Дослідити стан чинників вазодилатації (рівні кортизолу, сірководню, L-аргініну, оксиду азоту, нітрит-аніону, нітритів та нітратів, СОД, активність аргінази і каталази) під впливом фізичного навантаження.
3. Встановити взаємозв'язок між чинниками вазодилатації до і після фізичного навантаження за рівнями кортизолу, сірководню, L-аргініну, оксиду азоту, нітрит-аніону, нітритів та нітратів, СОД, активністю аргінази і каталази в осіб з АГ.
4. Виявити приховані ознаки атеросклерозу як маркера подальшого перебігу АГ за допомогою велоергометричного навантаження.
5. Оцінити можливість впливу на стан АОЗ при ФН застосування антиоксидантів (вітаміну Е та селену) у пацієнтів з АГ.

Об'єкт дослідження: клінічно-патогенетичні особливості перебігу артеріальної гіпертензії II стадії.

Предмет дослідження: особливості клінічного перебігу артеріальної гіпертензії під впливом фізичного навантаження, стан АОС (антиоксидантної системи) у пацієнтів з АГ до і після фізичного навантаження, рівні кортизолу, сірководню, L-аргініну, оксиду азоту, нітрит-аніону, нітритів та нітратів, СОД, активність аргінази і каталази, стан АОС у пацієнтів з артеріальною гіпертензією до і після ФН за умови стандартної антигіпертензивної терапії у поєднанні з призначенням вітаміну Е та селену.

Методи дослідження: клінічно-інструментальні (опитування, обстеження, визначення антропометричних показників, вимірювання АТ, реєстрація ЕКГ до і після велоергометрії (ВЕМ)), лабораторні (визначення ліпідного спектру крові, рівня загальних, білкових і небілкових сульфгідрильних груп плазми і еритроцитів, дієнових кон'югатів плазми і еритроцитів, малонового діальдегіду (МДА) плазми і його активної форми, відновленого глутатіону еритроцитів (ВГЕ), рівнів кортизолу, сірководню, L-аргініну, оксиду азоту, нітрит-аніону, нітритів та нітратів, СОД, активності аргінази і каталази, вмісту вітаміну Е та селену крові до і після фізичного навантаження), статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Поглиблене вивчення найбільш суттєвих чинників ризику – рівнів кортизолу, сірководню, L-аргініну, оксиду азоту, нітрит-аніону, нітритів та нітратів, СОД, активності аргінази і каталази, рівнів АОЗ і ліпідного спектру крові за умови фізичного навантаження дозволило встановити окремі зміни в механізмі даних порушень у пацієнтів з АГ. Виявлено, що деякі показники негайно реагують у відповідь на фізичне навантаження. Відмічено достовірне підвищення рівня сірководню ($p < 0,05$), зниження рівня суми нітритів та нітратів ($p < 0,05$) та нітрит-аніона ($p < 0,05$) як відображення загального ендотеліального синтезу NO в осіб з артеріальною гіпертензією під впливом велоергометрії..

Доведено діагностичну значимість визначення показників АОЗ у хворих на АГ II стадії до і після фізичного навантаження.

Доведено діагностичну інформативність визначення змін сегмента ST для оцінки стану АОС. Вперше розроблено спосіб діагностики стану антиоксидантної активності за допомогою велоергометричного навантаження.

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між зростанням рівня СРП після фізичного навантаження та ризиком прогресування атеросклеротичного процесу, що свідчить про порушення системи гомеостазу при даній патології. Вперше розроблено спосіб ранньої діагностики виявлення СРП, як маркера прогресування атеросклеротичного процесу.

Уточнено наукові дані про те, що в крові осіб з артеріальною гіпертензією після фізичного навантаження спостерігається достовірне збільшення L-аргініну ($p < 0,05$) та сірководню ($p < 0,05$) на тлі зменшення вмісту нітрит-аніону ($p < 0,05$).

Доповнено наукові дані про те, що в осіб з гіпертонічною хворобою за впливу фізичного навантаження знижується синтез NO, а вазодилатація та вазопротекція здійснюються за рахунок підвищення рівня сірководню.

Доведено вплив комбінації стандартної антигіпертензивної терапії з вітаміном Е і селеном на стан ПОЛ до і після фізичного навантаження у хворих на АГ II стадії.

Доведено, що застосування антиоксидантів вітаміну Е та селену підвищує адаптацію при фізичному навантаженні у пацієнтів з АГ II стадії.

Аналіз результатів дослідження дозволяє поглибити уявлення щодо патогенетичних особливостей перебігу процесів відновлення після фізичного навантаження у хворих на артеріальну гіпертензію II стадії при застосуванні антиоксидантів у комбінації зі стандартною антигіпертензивною терапією.

Практичне значення отриманих результатів. Доведено, що визначення зміни рівня L-аргініну, нітрит-аніону та H_2S у відповідь на ВЕМ в осіб з артеріальною гіпертензією дає можливість оцінити реакцію цих показників на ФН. Виявлено, що між NO і кортизолом у спокої спостерігається негативний корелятивний зв'язок середньої сили, який посилюється після фізичного навантаження. Ці дані можуть свідчити про те, що в осіб із переважанням симпатoadреналової активності у процесах вазодилатації бере участь не NO, а сірководень. Приведені дані свідчать про різну швидкість реагування ферментних систем у відповідь на фізичне навантаження у пацієнтів при підвищенні артеріального тиску. Для оцінки негайних змін у пацієнтів з артеріальною гіпертензією після фізичного навантаження слід використовувати визначення

рівнів L-аргініну, сірководню, нітрит-аніону, каталази, небілкових SH-груп еритроцитів, МДА та ВГЕ оскільки вони найшвидше реагують на велоергометричне навантаження, на відміну від кортизолу, активності аргінази і СОД.

Запропоновано спосіб раннього виявлення маркера прогресування атеросклеротичного процесу, який полягає у визначенні С-реактивного протеїну у крові пацієнта до і після велоергометричного двоступеневого навантаження. Встановлено, що після фізичного навантаження у пацієнтів з початковими етапами розвитку атеросклеротичного процесу підвищується рівень С-реактивного протеїну, а у практично здорових людей він залишається в межах референтних значень (патент України № 61805).

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практику II-го терапевтичного відділення Клінічної лікарні Львівської залізниці (затв. 17.09.2008, 10.11.2017), відділення функціональної діагностики Дорожньої поліклініки Львівської залізниці (затв. 15.09.2008), відділення функціональної діагностики Львівського обласного діагностичного центру (затв. 23.09.2008), терапевтичного відділення Жовківської центральної районної лікарні (затв. 10.11.2017), а також у навчально-педагогічний процес кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 (затв. 10.11.2017, 07.10.2019), кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 (затв. 07.10.2019) та кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (затв. 07.10.2019).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійним дослідженням автора. Дисертантом разом із науковим керівником розроблена тема, сформульовані завдання. Здобувачем особисто проведено науково-патентний пошук та аналіз наукової літератури з даної проблеми, клінічні, велоергометричні та біохімічні обстеження хворих, науковий аналіз результатів загальноклінічних, біохімічних та інструментальних досліджень, обґрунтування методів лікування. Особисто автором проведено статистичний аналіз результатів дослідження, їх аналіз та узагальнення, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки. Самостійно були підготовлені матеріали до друку, здійснено літературне оформлення наукових публікацій і дисертації, впровадження результатів роботи в клінічну практику та у навчальний процес. У наукових статтях, опублікованих спільно зі співавторами, участь здобувача є визначальною і полягає у проведенні літературного пошуку, клінічно-інструментальних та лабораторних досліджень, статистичній обробці, аналізі отриманих даних та формулюванні висновків. Запозичень ідей та розробок співавторів публікацій не було, конфлікти інтересів відсутні.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення дисертації оприлюднено на: Міжнародному науковому симпозіумі «Современные профилактические и реабилитационные технологии в кардиологии» (Бориспіль, 24 жовтня 2008 р.); XIII Конгресі СФУЛТ (Львів, 01-03 жовтня 2010 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Превентивна медицина: реалії та перспектива» (Чернівці, 22-23 жовтня 2015 р.); II міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій пам'яті академіка НАМН України Є.М. Нейка, «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (Івано-Франківськ – Яремче, 6-7 жовтня 2016 р.); 8-й

конференції експериментальної та клінічної біохімії «Львів – Люблін» (18-20 вересня 2017 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої, «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку» (Харків, 11-12 квітня 2019 р.). Апробацію дисертаційної роботи проведено 10 березня 2020 року.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць: 6 статей у фахових виданнях України, 1 стаття у закордонному періодичному виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази Scopus, 6 тез у збірниках матеріалів конгресів та науково-практичних конференцій, 1 патент на винахід, 3 патенти на корисну модель, 1 нововведення.

Структура і обсяг роботи. Дисертаційна робота викладена на 212 сторінках комп'ютерного набору, з яких 140 сторінок займає основний зміст, і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (351 найменування, з яких 161 – кирилицею, 190 – латиницею) та додатків. Дисертація ілюстрована 30 таблицями та 23 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Робота виконана на базі I-го та II-го терапевтичних відділень Клінічної лікарні Львівської залізниці.

У дослідження було включено 146 осіб, із них практично здорових осіб - 37, хворих з діагностованою артеріальною гіпертензією II стадії та I-II ступеня – 109 осіб.

Середній вік пацієнтів становив $38,31 \pm 1,09$ років. Серед обстежених, згідно з класифікацією вікових періодів, рекомендованою комітетом експертів ВООЗ, осіб зрілого віку було 68,9 %, середнього віку 26,7 %, старшого віку - 4,4 %. Серед усіх обстежуваних жінок було 32,7 %, чоловіків – 67,3 %.

Середня маса тіла серед практично здорових осіб становила $77,57 \pm 1,6$ кг, а серед осіб з артеріальною гіпертензією – $80,08 \pm 1,69$ кг. Індекс маси тіла (ІМТ) серед практично здорових осіб становив у середньому $25,5 \pm 0,6$, а серед осіб з артеріальною гіпертензією – $27,1 \pm 0,5$. Згідно оцінки маси тіла за класифікацією ВООЗ (1997) (нормальна маса тіла – ІМТ 19-24,9 кг/м², надмірна маса тіла – ІМТ 25-29,9 кг/м², ожиріння I-го ступеня – ІМТ 30-34,9 кг/м², ожиріння II-го ступеня – ІМТ 35-39,9 кг/м²), серед пацієнтів з АГ 54 % осіб мали нормальну масу тіла, 42 % - надмірну, 4 % - ожиріння I-го ступеня. В той же час, практично 68 % здорових осіб мали нормальну масу тіла, 32 % - надмірну.

Контрольна та дослідна групи були зіставні між собою за віком і статтю. У пацієнтів обох груп відзначена надлишкова маса тіла (ІМТ > 25,0).

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- діагностована артеріальна гіпертензія II стадії та I-II ступеня, верифікована за допомогою клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень;
- інформована письмова згода пацієнта на участь у дослідженні.

Для встановлення стадії артеріальної гіпертензії використовували клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESH) (2013 р., 2018 р.). Згідно з цими рекомендаціями, артеріальна гіпертензія II ступеня характеризується граничним підвищенням систолічного артеріального тиску до рівня 160-179 мм рт. ст. і/або діастолічного артеріального тиску – до рівня 100-109 мм рт. ст. Згідно наказу МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384, про артеріальну гіпертензію II стадії свідчили наявність гіпертрофії лівого шлуночка, звуження артерій сітківки, ознаки ураження нирок.

У дослідження не включалися пацієнти із протипоказами до проведення велоергометричної проби. При проведенні ВЕМ враховували усі критерії припинення проби.

При виконанні дисертаційної роботи використовувались такі методи дослідження: загальноклінічні (збір скарг, детальне вивчення анамнезу з анкетуванням, об'єктивне обстеження (визначення частоти пульсу в горизонтальному і у вертикальному положенні, систолічного і діастолічного артеріального тиску), визначення біохімічних показників (ліпідного спектру крові, рівня загальних, білкових і небілкових сульфгідрильних груп плазми і еритроцитів, дієнових кон'югатів плазми і еритроцитів, малонового діальдегіду плазми і його активної форми, відновленого глутатіону еритроцитів, СРП, вітаміну Е та селену крові), інструментальні (велоергометричне - двоступеневе фізичне навантаження на велоергометрі з інтенсивністю, яка відповідала 50 і 75 % належного максимального споживання кисню організмом по 5 хвилин на кожному етапі з 3-хвилинним відпочинком між ними; електрокардіографічне).

Для визначення змін стану ендотеліальної дисфункції під час фізичного навантаження обстежили 30 осіб з діагностованою артеріальною гіпертензією II стадії та I-II ступеня. Було проведено об'єктивне обстеження, визначення біохімічних показників (у сироватці крові пацієнтів до та після фізичного навантаження визначали вміст активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК), сірководню, L-аргініну, нітрит-аніону, суму нітритів та нітратів, кортизолу, активність СОД, каталази, аргінази).

Визначали ліпідний спектр крові: загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ), холестерин ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ), використовуючи набори реактивів «Філісіт-Діагностика» (Україна). Рівень ЗХС визначали фотоколориметричним методом. Вміст ТГ визначали ензиматичним колориметричним методом. Вміст ХС ЛПНГ визначали за формулою W.T. Friedwald.

Наявність у крові С-реактивного протеїну визначали якісним методом за допомогою латексного серологічного тесту (реакція аглютинації) для визначення С-реактивного протеїну (AVITEX-CRP-тест (кат. NOD023)). Рівень селену в крові визначали за допомогою флуориметричного методу. В основі методу лежить реакція між селеном і 2,3-діамінонафталеном (ДАН). Кількість вітаміну Е визначали в плазмі крові за допомогою спектрофлуориметричного методу шляхом осадження гексаном.

Проводили також визначення дієнових кон'югатів у плазмі крові та в еритроцитах спектрофотометричним способом з використанням гептану, ізопропілового спирту і соляної кислоти.

Визначали рівень загальних, білкових і небілкових SH-груп у плазмі крові і в еритроцитах за допомогою фотоелектроколориметричного методу та проводили спектрофотометричне визначення відновленого глутатіону еритроцитів (принцип методу базується на властивості глутатіону реагувати з надлишком алоксану).

Дослідження активності аргінази проводили за методом R. Davis – за кількістю утвореної в реакції сечовини за допомогою спектрофотометра. Концентрацію нітрит-аніона, кінцевого стабільного продукту метаболіту NO, визначали, використовуючи відцентрифуговану при охолодженні кров у розведенні 1:10 та реактив Гріса, вимірюючи екстинцію на спектрофотометрі. Визначали концентрації L-аргініну у плазмі крові за методом Т.Л. Алейнікової. Дослідні проби і контроль спектрофотометрували проти води. Метод визначення суми нітратів та нітритів базувався на реакції утворення забарвленого комплексу з реактивом Гріса. Екстинцію супернатанту визначали за допомогою спектрофотометра.

Вміст ТБК-активних продуктів у плазмі крові визначали за методом Р.А. Тімірбулатова. Оптичну щільність вимірювали на спектрофотометрі. Визначення активності СОД (КФ 1.15.1.11) у плазмі крові проводили за методом С. Чеварі. Екстинцію вимірювали на СФ-26. Активність каталази у плазмі крові визначали за методом М. Корольока за допомогою спектрофотометра.

Кількісне визначення концентрації білків проводили, використовуючи метод О. Lowry, що поєднує реакцію на пептидні зв'язки і реакцію Фоліна на тирозин і триптофан. Величину оптичної густини визначали на СФ-26. Визначення гідроген сульфід у плазмі крові проводили за R.A. Dombkowski. Екстинцію проб вимірювали на фотоелектроколориметрі.

Кортизол у крові визначали імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією за допомогою аналізатора Cobas 6000 і тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія).

При виконанні роботи брали за основу загальноприйняті світові та вітчизняні нормативно-правові документи: основні стандарти GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика, 1966), Конвенцію Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997); Гельсінську декларацію світової медичної асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2004 pp.); Міжнародне керівництво щодо етики для біомедичних досліджень за участі людей в якості досліджуваних Ради міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organizations of Medical Sciences–CIOMS); Накази МОЗ України №281 від 01.11.2000 р., № 66 від 13.02.2006 р. та №690 від 23.09.2009 р.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводилось з використанням комп'ютерної програми статистичного опрацювання інформації «SPSS 20/1» (Statistical Package for Social Science Statistics) та Microsoft Excel 2010, застосовуючи варіаційно-статистичний метод аналізу.

Вираховували середнє значення величин (M) та стандартну похибку (m), число варіант (n), вірогідність різниці двох середніх арифметичних «р». Попередньо

цифрові показники перевіряли на нормальність розподілу та гомогенність вибірки. *t*-критерій Стюдента застосовували лише в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій вибірок, що порівнювалися, яку перевіряли за допомогою *F*-критерію Фішера. В інших випадках використовували метод статистичної обробки Пірсона та Манна-Уїтні та метод логістичної регресії. Для всіх видів аналізу різницю вважали статистично достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. На I етапі дослідження було проведене клінічно-інструментальне обстеження 116 осіб. Із них практично здорових осіб - 37, хворих з діагностованою артеріальною гіпертензією II стадії та I-II ступеня – 79 осіб.

У пацієнтів контрольної групи скарг з боку серцево-судинної системи виявлено не було.

Пацієнти дослідної групи в ході опитування висловлювали такі скарги: біль голови – 70 пацієнтів (88,61 %), шум у вухах – 69 пацієнтів (87,34 %), зниження працездатності – 38 пацієнтів (48,10 %), мерехтіння «мушок» перед очима – 32 пацієнти (40,50 %), відчуття серцебиття – 24 пацієнти (30,38 %), поява задишки при фізичному навантаженні – 20 пацієнтів (25,31 %), біль у ділянці серця – 18 пацієнтів (22,79 %), пастозність гомілок – 7 пацієнтів (8,86 %).

Вивчено показники артеріального тиску, ліпідного обміну у представників дослідної та контрольної груп. Встановлено, що показники САТ та ДАТ серед осіб з артеріальною гіпертензією достовірно перевищували аналогічні рівні здорових осіб ($p < 0,001$). Вміст ЗХС у сироватці крові хворих був вищим на 34,95 % у порівнянні із здоровими ($p < 0,001$). Рівень ТГ у дослідній групі перевищував показники контрольної відповідно на 84,35 % ($p < 0,001$), а вміст ХС ЛПВГ був нижчим на 38,10 % ($p < 0,001$). Відмічалось також підвищення рівня атерогенної фракції – ХС ЛПНГ у хворих на артеріальну гіпертензію на 96,18 % ($p < 0,001$) у порівнянні зі здоровими особами.

До велоергометричного навантаження середні показники систолічного артеріального тиску переважали у групі хворих порівняно зі здоровими на 18,2 % ($p < 0,001$), діастолічного – на 9,9 % ($p = 0,001$). Після велоергометричного навантаження однакової інтенсивності систолічний і діастолічний артеріальний тиск був більший у дослідній групі порівняно з контрольною або спостерігалася тенденція до такого переважання.

Діастолічний тиск у відповідь на вказане фізичне навантаження не реагував ні у здорових осіб, ні у хворих на артеріальну гіпертензію у порівнянні з вихідними показниками всередині кожної з груп. Після II-го відпочинку у хворих осіб спостерігалась навіть тенденція до зниження діастолічного артеріального тиску нижче вихідних показників ($p = 0,058$).

Виявлено зворотний середньої сили зв'язок між рівнем дієвих кон'югатів еритроцитів та активної форми малонового діальдегіду плазми у пацієнтів контрольної групи до ($r = -0,37$) і після фізичного навантаження ($r = -0,40$).

Відзначено наявність зворотного середньої сили зв'язку між рівнем малонового діальдегіду плазми та його активної форми у пацієнтів контрольної групи до ($r = -0,55$) та після фізичного навантаження ($r = -0,68$), а також у пацієнтів дослідної групи в аналогічний період ($r = -0,33$ і $r = -0,48$ відповідно).

У пацієнтів контрольної групи до та після фізичного навантаження констатовано наявність зворотного середньої сили зв'язку між рівнем відновленого глутатіону еритроцитів та вітаміну Е плазми ($r=-0,35$ і $r=-0,41$ відповідно).

Виявлено зворотний середньої сили зв'язок між рівнем загальних сульфгідрильних груп еритроцитів та малонового діальдегіду плазми у пацієнтів контрольної групи після фізичного навантаження ($r=-0,42$) та у пацієнтів дослідної групи в ідентичний період ($r=-0,32$).

Після фізичного навантаження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією спостерігалось достовірне зниження ($p<0,01$) рівня небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів та достовірне підвищення ($p<0,05$) рівнів малонового діальдегіду плазми та ВГЕ (рис. 1)

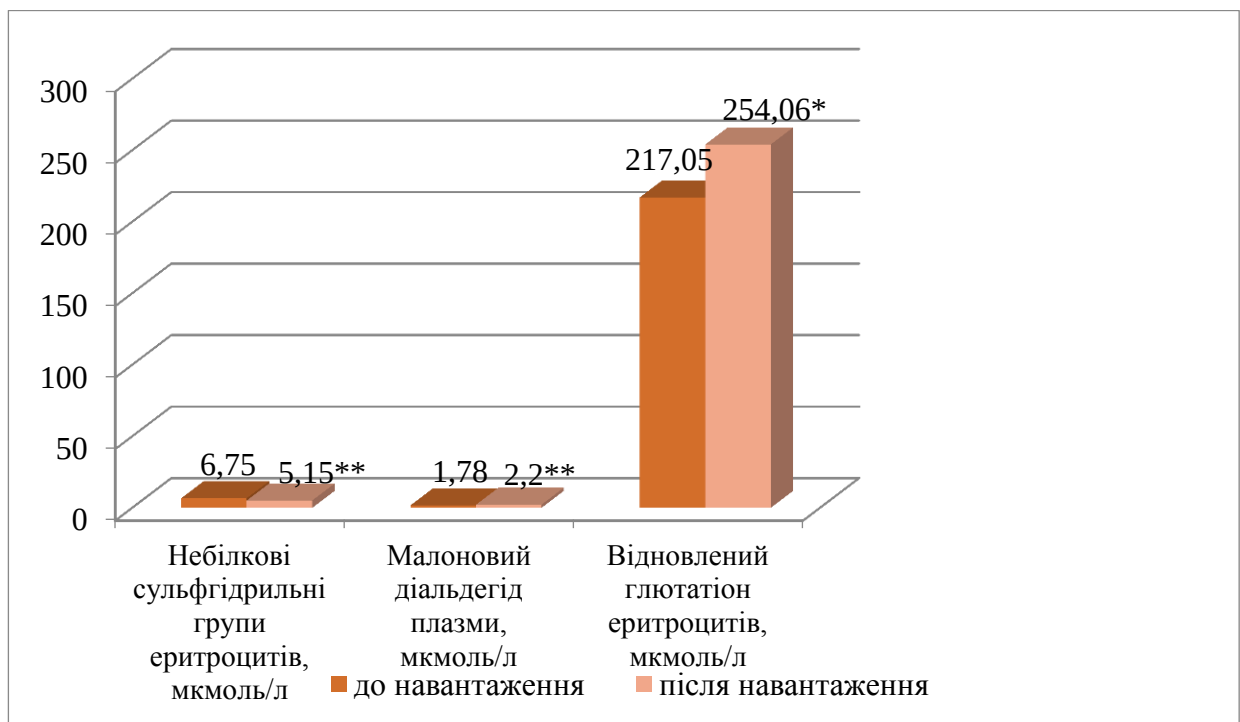


Рисунок 1 – Біохімічні показники венозної крові, значення яких достовірно відрізнялись у пацієнтів з АГ до та після фізичного навантаження
Примітки: 1. * – $p<0,05$; 2. ** – $p<0,01$.

Оскільки достовірні зміни спостерігалися з боку небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів (вони були достовірно нижчими до і після навантаження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в порівнянні зі здоровими особами ($p<0,05$), а також достовірно знижувалися після проведення велоергометрії як у здорових ($p<0,05$), так і у хворих ($p<0,01$)), то небілкові SH-групи еритроцитів можна вважати ланкою антиоксидантного захисту, яка найшвидше реагує на фізичне навантаження. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією вже виснажений цей механізм антиоксидантного захисту, тому у них знижений також і вихідний рівень небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів. Зниження рівня небілкових

SH-груп еритроцитів можна вважати маркером негайного реагування на порушення антиоксидантного захисту.

Рівень дієнових кон'югатів еритроцитів достовірно підвищувався після проведення велоергометрії у здорових осіб ($p < 0,05$) та був достовірно нижчим після навантаження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією ($p < 0,05$). Це вказує на різні механізми реагування на фізичне навантаження в осіб дослідної та контрольної груп. Підвищення рівня ДК еритроцитів можна вважати маркером негайної реакції на стрес у здорових осіб, але не у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

МДА плазми крові достовірно підвищувався у пацієнтів з гіпертонічною хворобою після велоергометрії ($p < 0,01$) і був вищим саме після навантаження у дослідній групі в порівнянні з контрольною ($p < 0,05$). Підвищення рівня малонового діальдегіду в осіб з артеріальною гіпертензією є показником змін антиоксидантного захисту, оскільки спостерігається його достовірно вищий вихідний рівень у хворих в порівнянні зі здоровими. Рівень відновленого глутатіону еритроцитів зростав після проведення велоергометрії в осіб з артеріальною гіпертензією ($p < 0,05$) та був достовірно вищим у них після навантаження у порівнянні зі здоровими ($p < 0,05$). Можна припустити, що напруження захисних резервів в осіб з артеріальною гіпертензією у відповідь на велоергометрію здійснюється за рахунок підвищення рівня відновленого глутатіону еритроцитів.

Для порівняння показників АОЗ у різних вікових групах пацієнтів було поділено на 2 групи (I – особи зрілого віку, II – особи середнього і старшого віку). Результати досліджень показали, що в осіб з артеріальною гіпертензією вихідний рівень білкових сульфгідрильних груп не залежить від віку. У молодших осіб із артеріальною гіпертензією спостерігався достовірно нижчий рівень відновленого глутатіону еритроцитів та селену крові до і після фізичного навантаження ($p < 0,05$) та нижчий рівень активованого малонового діальдегіду плазми. Кращий стан антиоксидантного захисту у молодших осіб з артеріальною гіпертензією забезпечується за рахунок використання відновленого глутатіону еритроцитів.

Всіх обстежуваних було поділено на 3 групи в залежності від наявності СРП до і після фізичного навантаження. Встановлено, що у клінічно здорових осіб (I група) СРП перебував у межах референтних значень до і після фізичного навантаження та був достовірно кращий стан АОЗ (вищий рівень загальних та білкових SH-груп плазми ($p < 0,05$)) як до, так і після ВЕМ, у порівнянні з особами II групи (пацієнти, у яких рівень СРП перевищив межі норми після ВЕМ) та пацієнтами III групи (вміст СРП був підвищений і в стані спокою, і після ФН). Зростання рівня СРП у плазмі крові після велоергометричного навантаження в осіб, у яких до навантаження його рівень не перевищував референтних значень, розцінено як непряму ознаку раннього прогресування у них атеросклеротичного процесу, оскільки підвищення вмісту СРП прямо корелювало зі зростанням рівня ХС ЛПНГ ($r = 0,45$; $p < 0,05$) та супроводжувалось депресією сегмента ST. Стан антиоксидантного захисту корелює із наявністю СРП в плазмі крові до і після фізичного навантаження, що свідчить про роль АОЗ у патогенезі атеросклерозу. Було запропоновано спосіб раннього виявлення непрямого маркера

атеросклеротичного процесу, який полягає у визначенні С-реактивного протеїну у крові пацієнта до і після велоергометричного двоступеневого навантаження: у пацієнтів з початковими етапами розвитку атеросклеротичного процесу після фізичного навантаження рівень С-реактивного протеїну зростає, а у практично здорових людей його значення не змінюються.

В осіб з артеріальною гіпертензією із депресією сегмента ST під впливом фізичного навантаження спостерігаються глибші зміни ПОЛ, про що свідчить ріст не тільки рівня дієнових кон'югатів ($p < 0,05$), а й кінцевого продукту ПОЛ малонового діальдегіду ($p < 0,05$). Таким чином зниження сегмента ST під впливом фізичного навантаження можна вважати предиктором порушень антиоксидантного захисту в осіб з артеріальною гіпертензією.

У відповідності до поставлених завдань було сформовано 3 групи пацієнтів:

I група – 39 осіб, які впродовж 1 місяця отримували базову антигіпертензивну терапію в поєднанні з вітаміном Е;

II група – 25 осіб, які впродовж 1 місяця отримували базову антигіпертензивну терапію в поєднанні з препаратом селену;

III група – 22 особи, які впродовж 1 місяця отримували базову антигіпертензивну терапію в поєднанні з вітаміном Е і препаратом селену.

На II етапі дослідження через місяць проводилося обстеження пацієнтів, аналогічне тому, яке передувало лікуванню (об'єктивне обстеження, визначення біохімічних показників, двоступеневе фізичне навантаження на велоергометрі). Після велоергометричного навантаження знову проводився забір крові з ліктьової вени для визначення рівня усіх вищевказаних показників.

Було проведене порівняння показників ПОЛ до та після ВЕМ у пацієнтів I, II та III груп. Після велоергометричного навантаження рівень загальних SH-груп плазми був достовірно вищим в осіб I групи у порівнянні з хворими II групи ($p < 0,05$) та достовірно вищим в осіб III групи у порівнянні з хворими I групи ($p < 0,05$).

Після фізичного навантаження рівень активованого малонового діальдегіду плазми достовірно нижчий в осіб III групи, порівняно з хворими I та II груп ($p < 0,05$), а рівень звичайного малонового діальдегіду – достовірно нижчий в осіб I групи, порівняно з хворими II групи ($p < 0,05$). Систолічний та діастолічний артеріальний тиск після другого відпочинку були достовірно вищі в осіб II групи, у порівнянні з особами III групи ($p < 0,05$).

Отримані дані свідчать, що в осіб з артеріальною гіпертензією з метою корекції перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи як до, так і після фізичного навантаження, застосування лише одного препарату селену не є доцільним. Найкращі показники антиоксидантного захисту як до, так і після проведення велоергометрії отримані при застосовуванні вітаміну Е в поєднанні з селеном, дещо гірші - при застосовуванні лише одного вітаміну Е.

Згідно поставлених завдань з метою дослідження вазорегуляції у хворих на артеріальну гіпертензію під впливом фізичного навантаження було обстежено 30 осіб з артеріальною гіпертензією II стадії (18 чоловіків та 12 жінок). У сироватці крові пацієнтів до та після фізичного двоступеневого субмаксимального велоергометричного навантаження визначали вміст ТБК-активних продуктів,

сірководню, L-аргініну, нітрит-аніону, суму нітритів та нітратів, кортизолу, активність СОД, каталази, аргінази.

Відомо, що високі концентрації сірководню призводять до вазорелаксації і зниження артеріального тиску, а зменшення вмісту у крові H_2S – навпаки, до вазоконстрикції. У пацієнтів з кардіоваскулярною патологією спостерігається вищий рівень сірководню, нижчий рівень NO, значно вище співвідношення сірководень/нітрогену оксид, у порівнянні із здоровими особами.

Дозоване фізичне навантаження у хворих з артеріальною гіпертензією II стадії призводило до змін співвідношення NO/ H_2S . Вміст нітрит-аніону після фізичного навантаження знижувався на 12 % ($p < 0,05$), сума нітратів та нітритів мала тенденцію до зменшення, достовірно збільшувався рівень L-аргініну ($p < 0,05$) та H_2S ($p < 0,01$) (рис. 2), активність аргінази та СОД достовірно не змінювались, тоді як активність каталази знижувалася на 14 % ($p < 0,05$).

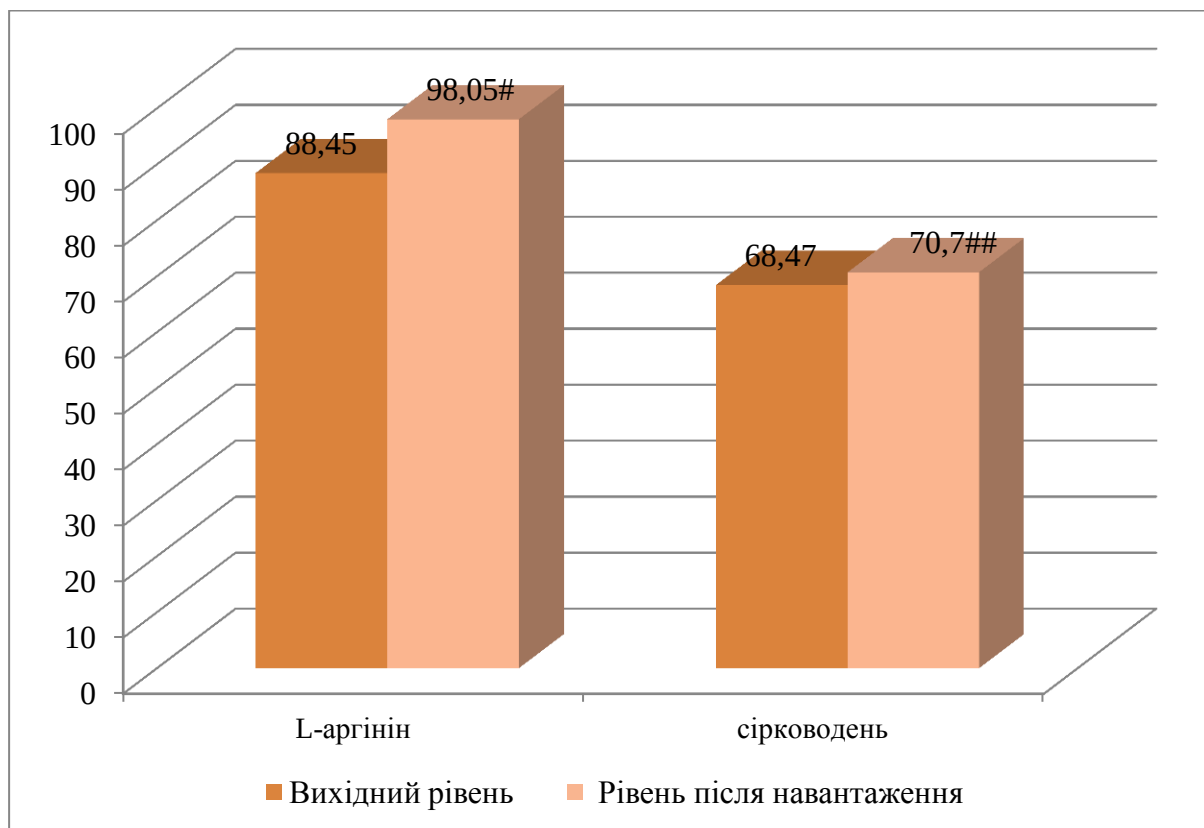


Рисунок 2 – Біохімічні показники венозної крові, значення яких достовірно відрізнялись у пацієнтів до та після фізичного навантаження
Примітки: 1. # – $p < 0,05$; 2. ## – $p < 0,01$.

Вважається, що вміст нітрит-аніона в крові є пропорційним відображенням загального ендотеліального синтезу NO. Тому зростання рівня L-аргініну на тлі достовірного зменшення нітрит-аніона може свідчити про порушення утворення оксиду азоту в осіб з артеріальною гіпертензією.

Оскільки негайною відповіддю на велоергометрію серед вище перерахованих показників є зміни рівня L-аргініну, нітрит-аніону та H_2S , можна припустити, що саме вони беруть участь у формуванні первинної компенсаторної реакції з боку

показників ендотеліальних вазодилатуючих факторів у відповідь на фізичне напруження в осіб з артеріальною гіпертензією.

Як до, так і після фізичного навантаження відмічається сильний корелятивний зв'язок між L-аргініном та NO ($r=0,83$ та $r=0,82$; $p<0,05$), а також негативний зв'язок середньої сили між L-аргініном та нітратами ($r=-0,44$ та $r=-0,39$; $p<0,05$), негативний зв'язок середньої сили між NO і кортизолом, який посилюється після фізичного навантаження ($r=-0,36$ та $r=-0,42$; $p<0,05$) та між гідроген сульфідом і нітратами до і після фізичного навантаження ($r=-0,51$ та $r=-0,36$; $p<0,05$), що свідчить про порушення утворення NO в осіб з АГ як у спокої, так і після ФН, а вазодилатація та здійснюються за рахунок підвищення рівня сірководню.

Таким чином, визначення показників газотрансмітерів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією дає можливість оцінити стан вазодилатації при даній патології з ціллю корекції лікувальної тактики.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального науково-практичного завдання кардіології, що полягає у підвищенні ефективності діагностики та лікування хворих на артеріальну гіпертензію на підставі нових наукових даних про клінічно-патогенетичні особливості хвороби із урахуванням змін ПОЛ та системи вазорегуляторів під впливом фізичного навантаження.

1. В осіб з артеріальною гіпертензією у відповідь на фізичне навантаження спостерігається зниження рівня небілкових SH-груп еритроцитів (на 31 %, $p<0,05$) і активності каталази (на 14 %, $p<0,05$) та підвищення рівнів МДА (на 24 %, $p<0,05$) і ВГЕ (на 17 %, $p<0,05$); це найчутливіша ланка АОЗ, яка найшвидше реагує на фізичне навантаження, а вказані показники можна вважати маркерами негайного реагування на порушення антиоксидантного захисту у пацієнтів з АГ.

2. Дозоване фізичне навантаження у хворих на артеріальну гіпертензію призводить до зниження вмісту нітрит-аніону (на 12 %, $p<0,05$), підвищення рівня L-аргініну (на 11 %, $p<0,05$) та H_2S (на 3,3 %, $p<0,05$). Не спостерігається достовірних змін активності аргінази та СОД після фізичного навантаження, сума нітратів та нітритів має тенденцію до зменшення.

Зростання рівня L-аргініну і сірководню та зниження рівня нітрит-аніону можна вважати маркерами оцінки негайних змін після фізичного навантаження в осіб з артеріальною гіпертензією.

Оскільки високі концентрації сірководню призводять до вазорелаксації і зниження артеріального тиску, а зниження рівня H_2S – навпаки, до вазоконстрикції, вірогідне збільшення вмісту гідроген сульфиду можна розцінювати як адаптаційну реакцію організму на фізичне навантаження в осіб з артеріальною гіпертензією.

3. Як до, так і після фізичного навантаження відмічається сильний корелятивний зв'язок між L-аргініном та NO ($r=0,83$ та $r=0,82$; $p<0,05$), а також негативний

зв'язок середньої сили між L-аргініном та нітратами ($r=-0,44$ та $r=-0,39$; $p<0,05$) та негативний зв'язок середньої сили між NO і кортизолом ($r=-0,36$ та $r=-0,42$; $p<0,05$), який посилюється після фізичного навантаження. Вказані зміни свідчать про порушення утворення NO в осіб з АГ як у спокої, так і після ФН.

Дозоване фізичне навантаження у хворих на артеріальну гіпертензію призводить до змін співвідношення NO/H₂S. Відмічено негативні корелятивні зв'язки між гідроген сульфідом і нітратами до і після фізичного навантаження ($r=-0,51$ та $r=-0,36$; $p<0,05$), що свідчить про опосередковану взаємодію між цими системами вазорегуляції. В осіб з АГ за впливу фізичного навантаження знижується синтез NO, а вазодилатація та вазопротекція здійснюються за рахунок підвищення рівня сірководню.

4. У пацієнтів з АГ після фізичного навантаження підвищується рівень С-реактивного протеїну, який прямо корелює з підвищеним рівнем ХС ЛПНГ ($r=0,45$; $p<0,05$) та супроводжується депресією сегмента ST, що можна розцінювати як непрямую ознаку прогресування атеросклеротичного процесу у таких пацієнтів.

5. Після велоергометричного навантаження рівень загальних SH-груп плазми був достовірно вищим в осіб, які приймали вітамін Е, у порівнянні з хворими, які приймали селен (на 30 %, $p<0,05$), та достовірно вищим в осіб, які приймали вітамін Е і селен, у порівнянні з хворими, які приймали вітамін Е (на 23 %, $p<0,05$). Рівень загальних та білкових SH-груп еритроцитів був достовірно вищий у пацієнтів, які приймали вітамін Е, ніж в осіб, які приймали лише селен (на 38 %, $p<0,05$), а також тих, які приймали вітамін Е і селен (на 34 %, $p<0,05$).

Після фізичного навантаження рівень активованого малонового діальдегіду плазми достовірно нижчий в осіб, які приймали вітамін Е і селен, порівняно з хворими, які приймали окремо вітамін Е (на 32 %, $p<0,05$) та селен (на 47 %, $p<0,05$), а рівень звичайного малонового діальдегіду – в осіб, які приймали вітамін Е, порівняно з тими, які приймали селен (на 38 %, $p<0,05$). Систолічний та діастолічний артеріальний тиск після другого відпочинку були достовірно вищі в осіб, які приймали селен, у порівнянні з тими, які приймали вітамін Е і селен (відповідно на 9 %, $p<0,05$ та на 8 %, $p<0,05$).

Застосовування вітаміну Е в поєднанні з селеном в осіб з артеріальною гіпертензією позитивно впливає на перекисне окиснення ліпідів та стан антиоксидантної системи за умови фізичного навантаження, що сприяє оптимізації антигіпертензивного лікування таких пацієнтів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки негайних змін у пацієнтів з артеріальною гіпертензією після фізичного навантаження слід використовувати визначення рівнів L-аргініну, сірководню, нітрит-аніону, небілкових SH-груп еритроцитів, МДА, ВГЕ та активності каталази, оскільки вони найшвидше реагують на фізичне навантаження, на відміну від кортизолу, активності аргінази і СОД.

2. Для виявлення ранніх проявів атеросклеротичного процесу при АГ доцільним є визначення у крові пацієнта, до і після проведення велоергометрії, С-реактивного протеїну, рівень якого після фізичного навантаження підвищується.

3. З метою корекції перекисного окиснення ліпідів і стану антиоксидантної системи та, відповідно, оптимізації антигіпертензивного лікування в осіб з артеріальною гіпертензією за умови фізичного навантаження доцільно застосовувати вітамін Е в поєднанні з селеном.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Яворський ОГ, Дроник ІС, Дроник МК. Перекисне окиснення ліпідів і антиоксидантна система при фізичному навантаженні у хворих на артеріальну гіпертензію. Медицина транспорту України. 2008;2(26):6-9. *Дисертантом особисто зібрано матеріал та підготовано текст статті.*

2. Яворський ОГ, Дроник ІС, Країнська ЗІ. Перекисне окиснення ліпідів та стан антиоксидантної системи у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від напрямку зміщення сегмента ST при фізичному навантаженні. Медицина транспорту України. 2008;4(28):23-6. *Дисертантом особисто зібрано матеріал та підготовано текст статті.*

3. Дроник ІС, Яворський ОГ, Країнська ЗІ. Перекисне окиснення ліпідів і антиоксидантна система залежно від наявності СРП (С-реактивного протеїну) у крові до і після фізичного навантаження. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2009;3:60-4. *Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу. підготовці тексту статті.*

4. Дроник ІС, Яворський ОГ. Перекисне окиснення ліпідів і антиоксидантна система при фізичному навантаженні у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням вікових особливостей. Практична медицина. 2009;3(15):36-43. *Дисертантом особисто зібрано матеріал та підготовано текст статті.*

5. Дроник ІС, Яворський ОГ. Корекція перекисного окиснення ліпідів і стану антиоксидантної системи у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2017. Вип. 4(60), Т. 17: 137-42. *Дисертантом особисто зібрано матеріал та підготовано текст статті.*

6. Dronyk I, Yavorsky O, Sklyarov O. The changes of some bioregulators and gas transmitters in patients with hypertonic disease under the influence of physical loading. Wiadomosci Lekarskie. 2018;3(1):513-7. *Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу. підготовці тексту статті.*

7. Дроник ІС, Яворський ОГ, Склярів ОЯ, Пшик РС. Зміни деяких показників ендотеліальної дисфункції у відповідь на фізичне навантаження в осіб з артеріальною гіпертензією. Acta medica Leopoliensia. 2019;1(25):17-22. *Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу. підготовці тексту статті.*

8. Дроник ІС, Яворський ОГ, Країнська ЗІ. Раннє виявлення прихованого маркера прогресування атеросклеротичного процесу. В: матеріали міжнародного наукового симпозіуму «Современные профилактические и реабилитационные

технології в кардіології»; 2008 Жов 24; Бориспіль, 2008, с. 296-7. *Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, написанні тексту тез.*

9. Дроник ІС, Яворський ОГ. Антиоксидантний захист і зміщення сегменту ST при фізичному навантаженні у хворих на гіпертонічну хворобу. В: XIII Конгрес СФУЛТ; 2010 Жов 1-3; Львів, 2010, с. 224. *Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, написанні тексту тез.*

10. Дроник ІС, Яворський ОГ. Зміни показників ліпідного обміну та антиоксидантної системи крові при фізичному навантаженні у хворих на гіпертонічну хворобу та у практично здорових осіб. В: науково-практична конференція з міжнародною участю «Превентивна медицина: реалії та перспектива»; 2015 Жов 22-23; Чернівці, 2015, с. 54-5. *Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, написанні тексту тез.*

11. Склярів ОЯ, Яворський ОГ, Дроник ІС. Вплив фізичного навантаження на деякі показники ендотеліальної вазодилатації. В: II міжнародна науково-практична конференція «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (присвячена пам'яті академіка НАМН України Є.М.Нейка); 2016 Жов 6-7; Івано-Франківськ-Яремче, 2016, с. 217-8. *Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, написанні тексту тез.*

12. Dronyk I, Yavorsky O, Sklyarov O. The changes of certain bioregulators and gas transmitters in patients with hypertonic disease under the influence of physical loading. В: VIII LVIV – LUBLIN conference of experimental and clinical biochemistry; 2017 Sep 18-20; Lublin, Medical university of Lublin, 2017, p. 96. *Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, написанні тексту тез.*

13. Дроник ІС, Яворський ОГ, Склярів ОЯ, Пшик РС. Взаємозв'язок деяких показників ендотеліальної вазорегуляції після фізичного навантаження в осіб з артеріальною гіпертензією. В: науково-практична конференція “Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку”: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвячені 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої; 2019 Кві 11-12; Харків, 2019, с. 73. *Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, написанні тексту тез.*

14. Яворський ОГ, Країнська ЗІ, Дроник ІС. Спосіб раннього виявлення прихованого маркера прогресування атеросклеротичного процесу. Пат. 61805 Україна, МПК (2003), А61В5/02, u2003, заявл. 12.05.2013; опубл. 17.11.2003. Бюл. №11. *Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, узагальненні отриманих результатів, підготовці матеріалів до друку.*

15. Яворський ОГ, Дроник ІС, Країнська ЗІ. Застосування проби з дозованим фізичним навантаженням людини як способу оцінки стану антиоксидантної активності. Пат. 33298 Україна, МПК (2006), А61В5/02, А61В5/04, u200803534, заявл. 19.03.2008; опубл. 10.06.2008. Бюл. №11. *Автору належить ідея дослідження, збір та обробка матеріалу, узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку.*

16. Яворський ОГ, Дроник ІС, Країнська ЗІ. Застосування проби з дозованим фізичним навантаженням людини як способу оцінки стану

антиоксидантної активності. Реєстр галузевих нововведень, 2009. Випуск реєстра № 30 – 31. Реєстр. № 98/30/09, с. 62. *Автору належить ідея дослідження, збір та обробка матеріалу, узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку.*

17. Яворський ОГ, Булак ОВ, Дроник ІС. Застосування способу визначення активності загальної креатинкінази в плазмі крові як способу визначення активності серцевої фракції креатинкінази в плазмі крові. Пат. 40913 Україна, МПК (2009), G01N 33/52,u200814371, заявл. 15.12.2008; опубл. 27.04.2009. Бюл. №8. *Автору належить ідея дослідження, узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку.*

18. Яворський ОГ, Дроник ІС, Титуса АВ, Бобрьонок ВГ, Семен ХО. Застосування селективних альфа-адреноблокаторів для профілактики неалкогольного стеатогепатиту при стресових ситуаціях. Пат. 118526 Україна, МПК (2017.01), A61K 31/00,A61P 1/16 (2006.01),u201702274, заявл. 13.03.2017; опубл. 10.08.2017. Бюл. №15. *Автору належить ідея дослідження, узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку.*

АНОТАЦІЯ

Дроник І.С. Антиоксидантна система у хворих на артеріальну гіпертензію при фізичному навантаженні. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) на основі вивчення інструментальних даних та показників перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної активності, рівнів кортизолу і газотрансмітерів під впливом фізичного навантаження та обґрунтуванню доцільності застосування антиоксидантів вітаміну Е та селену в комплексній терапії АГ. Встановлено, що після фізичного навантаження відбувається достовірне зниження в плазмі крові небілкових SH-груп, а також підвищення рівня малонового діальдегіду, його активної форми та відновленого глутатіону еритроцитів. Після проведення велоергометрії достовірно зростає рівень сірководню та L-аргініну та знижується – нітрит-аніону. Доповнено наукові дані про те, що в осіб з АГ за впливу фізичного навантаження знижується синтез NO, а вазодилатація та вазопротекція здійснюються за рахунок підвищення рівня сірководню. Виявлено, що після фізичного навантаження у пацієнтів з початковими етапами розвитку атеросклеротичного процесу зростає С-реактивний протеїн. Доведено, що з метою корекції антиоксидантного захисту в осіб з АГ як до, так і після фізичного навантаження доцільно застосовувати вітамін Е в поєднанні з селеном.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, фізичне навантаження, ендотеліальна дисфункція, корекція, антиоксиданти, вазорегуляція, газотрансмітери.

АННОТАЦИЯ

Дроник И.С. Антиоксидантная система у больных артериальной гипертензией при физической нагрузке. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины, Львов, 2020.

Диссертационная работа посвящена повышению эффективности диагностики и лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) на основании изучения инструментальных данных и показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной активности, уровней кортизола и газотрансмиттеров под влиянием физической нагрузки и обоснованию целесообразности использования антиоксидантов витамина Е и селена в комплексной терапии АГ. Установлено, что после физической нагрузки происходит достоверное снижение небелковых SH-групп плазмы, а также повышение уровня малонового диальдегида плазмы, его активной формы и восстановленного глутатиона эритроцитов. После проведения велоэргометрии наблюдается достоверное повышение уровня сероводорода и L-аргинина, снижение уровня нитрит-аниона. Дополнены научные данные о том, что у лиц с АГ под влиянием физической нагрузки снижается синтез NO, а вазодилатация и вазопротекция совершаются за счет повышения уровня сероводорода. Установлено, что после физической нагрузки у пациентов с начальными этапами развития атеросклеротического процесса повышается С-реактивный протеин. Доказано, что с целью коррекции антиоксидантной защиты у лиц с АГ как до, так и после физической нагрузки целесообразно применять витамин Е в сочетании с селеном.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, физическая нагрузка, эндотелиальная дисфункция, коррекция, антиоксиданты, вазорегуляция, газотрансмиттеры.

ANNOTATION

Dronyk I.S. Antioxidant system in patients with arterial hypertension in physical load. – Manuscript.

Dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 – Cardiology. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

The thesis deals with the issues of improving efficacy of diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension based on the study of instrumental data and indices of peroxide lipid oxidation, antioxidant activity, cortisol levels, markers of endothelial dysfunction and gas transmitters in physical load and substantiating expediency of using antioxidants – vitamin E and selenium – in complex therapy of the disease.

It has been established that the course of arterial hypertension is characterized by impairment of antioxidant protection and development of endothelial dysfunction (accompanied by a reliably lower initial level of non-protein SH-groups in plasma ($p < 0.05$), and reliably higher level of active malondialdehyde in blood plasma of patients with hypertension compared with generally healthy individuals).

It has been shown that after physical load, a reliable decrease in non-protein SH-groups occurs ($p < 0.05$), as well as increase in malondialdehyde in plasma, its active form and restored glutathione of erythrocyte is observed. After veloergometry, a reliable increase in the levels of hydrogen sulphide and L-arginine is observed, reduction of nitrite anion level by 12% ($p < 0.05$) occurs, while activity of arginase does not reliably vary.

It has been established that the level of C-reactive protein increases after physical load in patients with initial stages of atherosclerosis development, and in otherwise healthy individuals it does not change (thus, it is within normal ranges).

It has been proven that depression of ST segment in physical load can be considered as a predictor of disturbances of antioxidant protection in individuals with arterial hypertension.

Scientific novelty of the obtained results. Scientific data on clinical and pathogenic features of the course of tiredness and recovery processes in physical load in patients with arterial hypertension of II stage have been complemented. Profound study of the most significant risk factors – cortisol levels, hydrogen sulphide, L-arginine, nitrogen oxide, nitrite anion, nitrites and nitrates, superoxide dismutase, activity of arginase and catalase, levels of antioxidants and blood lipid profile in physical load enabled to establish certain changes in the mechanism of such disturbances.

A reliable increase in hydrogen sulphide level ($p < 0.05$), decrease in the level of nitrites and nitrates ($p < 0.05$) and nitrite anion ($p < 0.05$) has been established as reflection of general endothelial NO synthesis in individuals with hypertension disease under the influence of veloergometry.

Diagnostic importance of determining antioxidant indices in patients with arterial hypertension at stage II before and after physical load has been proven.

Diagnostic informative value of detecting changes in ST segment for assessment of antioxidant system condition has been confirmed. Diagnostic technique of antioxidant activity condition by means of veloergometric load has been elaborated for the first time.

Positive correlation between appearance of C-reactive protein after physical load and the risk of progression of atherosclerotic process has been established, which indicates impairment of homeostasis system in this pathology. Technique of early diagnostics for detection of C-reactive protein as a hidden marker of atherosclerotic process progression has been elaborated for the first time.

Scientific data have been specified on the issue that a reliable increase in L-arginine ($p < 0.05$) and hydrogen sulphide ($p < 0.05$) levels, and simultaneous decrease in nitrite anion content ($p < 0.05$) are observed in the blood of individuals with arterial hypertension. Scientific data have been complemented on the issue that NO synthesis is diminished in individuals with hypertension disease due to physical load; vasodilation and vasoprotection are accomplished due to elevation of hydrogen sulphide level.

Analysis of the research results enables to improve knowledge about pathogenic peculiarities of the course of regeneration processes after physical load in patients with arterial hypertension of stage II during administration of antioxidants in combination with standard antihypertensive therapy. It has been confirmed that administration of

antioxidants – vitamin E and selenium – increases adaptation in physical load in patients with arterial hypertension.

Detection of changes in indices of gas transmitters (NO and hydrogen sulphide) in patients with arterial hypertension occurring due to physical load enables to assess vasodilation condition in this pathology and to correct therapeutic practice.

The obtained results prove that it is expedient to use vitamin E in combination with Selen to correct antioxidant protection both before and after physical load.

Key words: arterial hypertension, peroxide lipid oxidation, antioxidant protection, physical load, endothelial dysfunction, correction, antioxidants, vasoregulation, gas transmitters.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АОЗ	– антиоксидантний захист
АОС	– антиоксидантний стан
АТ	– артеріальний тиск
ВГЕ	– відновлений глутатіон еритроцитів
ВЕМ	– велоергометрія
ДАН	– 2,3-діамінонафтален
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДК	– дієнові кон'югати
ЕКГ	– електрокардіографія
ЗХС	– загальний холестерин
ІМТ	– індекс маси тіла
ЛПНГ	– ліпопротеїди низької густини
ЛПВГ	– ліпопротеїди високої густини
МДА	– малоновий діальдегід
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СОД	– супероксиддисмутаза
СРП	– С– реактивний протеїн
СФ	– спектрофотометр
ТБК	– тіобарбітурова кислота
ТГ	– тригліцериди
ФН	– фізичне навантаження
ХС	– холестерин
NO	– нітроген оксид
HS	– гідроген сульфід
SH-групи	– сульфгідрильні групи

Підписано до друку 25.08.20
Формат 60х84/16. Папір офсетний.
Друк на різнографі. Зам. №25/08-2
Ум. друк. арк. 0,9
Наклад 100 прим.

Видавництво “Галич-Прес”
Видавець ФОП Король І.В.
м. Львів, вул. Гнатюка, 17
Ел. пошта: lvivprint@ukr.net. Тел. 096-59-88-924
Свідоцтво ДК №5353 від 24.05.2017 р.