

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ДРОНИК ІРИНА СТЕПАНІВНА

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

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

14.01.11 – кардіологія

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело. _____ І.С. Дроник

Науковий керівник:

Яворський Остап Григорович,
доктор медичних наук, професор

Львів – 2020

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.11 «Кардіологія» (222 – Медицина). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

В Україні зареєстровано 23 млн пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи, серед них хворих на артеріальну гіпертензію (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.

Результати досліджень останніх років вказують на значення активації перекисного окиснення ліпідів та окисного стресу у патогенезі артеріальної гіпертензії. Описані способи корекції антиоксидантного захисту (АОЗ) при артеріальній гіпертензії не враховують толерантність до фізичного навантаження (ФН), а вивчення змін при ФН зазвичай проводяться без врахування корекції антиоксидантами. Переважно вивчають вплив тривалих навантажень, а не негайні зміни після короткочасної велоергометрії. З погляду вивчення оксидантного потенціалу, як одного з захисних механізмів, найбільше значення приділяється дослідженню оксиду азоту (NO) та компонентів, що входять у каскад його перетворень. Іншим важливим регулятором тону судин є сірководень (сульфід водню, H_2S), який також синтезується в ендотеліоцитах і гладком'язових клітинах судинної стінки, регулює процеси вазорелаксації, має гіпотензивну дію, зменшує рівень реніну в плазмі крові, пригнічує активність ангіотензинперетворюючого ферменту та володіє антиоксидантними властивостями.

Дисертаційна робота присвячена питанням підвищення ефективності 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 обґрунтуванню доцільності застосування антиоксидантів вітаміну Е та селену в комплексній терапії даного захворювання.

Завданнями дослідження було 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; дослідити стан чинників вазодилатації (рівні кортизолу, сірководню, L-аргініну, оксиду азоту, нітрит-аніону, нітритів та нітратів, супероксиддисмутази (СОД), активність аргінази і каталази) під впливом фізичного навантаження; 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; виявити приховані ознаки атеросклерозу як маркера подальшого перебігу АГ за допомогою велоергометричного навантаження; оцінити можливість впливу на стан АОЗ при ФН застосування антиоксидантів (вітаміну Е та селену) у пацієнтів з АГ.

Об'єктом дослідження були клінічно-патогенетичні особливості перебігу артеріальної гіпертензії II стадії. Предмет дослідження – особливості клінічного перебігу артеріальної гіпертензії під впливом фізичного навантаження, стан антиоксидантної системи (АОС) 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.

До 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 %.

Встановлено, що перебіг артеріальної гіпертензії характеризується порушенням антиоксидантного захисту та розвитком ендотеліальної дисфункції (супроводжується достовірно нижчим вихідним рівнем небілкових SH-груп плазми ($p < 0,05$) та достовірно вищим рівнем активного малонового діальдегіду плазми у крові пацієнтів з АГ у порівнянні з практично здоровими особами).

Показано, що після фізичного навантаження відбувається достовірне зниження небілкових SH-груп плазми ($p < 0,05$), а також підвищення рівня малонового діальдегіду плазми, його активної форми та відновленого глутатіону еритроцитів. Після велоергометрії спостерігається достовірне підвищення рівня сірководню та L-аргініну, зниження рівня нітрит-аніону на 12 % ($p < 0,05$), тоді як активність аргінази достовірно не змінюється.

Встановлено, що після фізичного навантаження у пацієнтів з початковими етапами розвитку атеросклеротичного процесу рівень С-реактивного протеїну підвищується, а у практично здорових людей не змінюється (тобто знаходиться в межах норми).

Доведено, що зниження сегмента ST під впливом фізичного навантаження можна вважати предиктором порушень антиоксидантного захисту в осіб з артеріальною гіпертензією.

Доповнено наукові дані про клінічно-патогенетичні особливості перебігу процесів втомлюваності та відновлення під впливом фізичного навантаження у пацієнтів з АГ II стадії. 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 на фоні фізичного навантаження дозволило встановити окремі зміни в механізмі даних порушень.

Встановлено достовірне підвищення рівня сірководню ($p < 0,05$), зниження рівня суми нітритів та нітратів ($p < 0,05$) та нітрит-аніону ($p < 0,05$) 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 появою 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 прихованого маркера прогресування атеросклеротичного процесу.

Уточнено наукові дані про те, що в крові осіб з артеріальною гіпертензією 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 артеріальною гіпертензією за впливу фізичного навантаження знижується синтез NO, а вазодилатація та вазопротекція здійснюються за рахунок підвищення рівня сірководню.

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 в комбінації зі стандартною антигіпертензивною терапією. Доведено, що застосування антиоксидантів вітаміну Е та селену підвищує адаптацію при фізичному навантаженні у пацієнтів з АГ.

Визначення змін показників газотрансмітерів (NO та сірководню) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на фоні фізичного навантаження дає можливість оцінити стан вазодилатації при даній патології з метою корекції лікувальної тактики.

Отримані дані свідчать, що найдоцільніше з метою корекції антиоксидантного захисту як до, так і після фізичного навантаження застосовувати вітамін Е в поєднанні з селеном.

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). Результатами впровадження є підвищення ефективності діагностики та лікування артеріальної гіпертензії, що засвідчують акти впровадження.

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

ANNOTATION

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

Thesis for scientific degree Candidate of Medical Sciences by the specialty 14.01.11 «Cardiology» (222 – Medicine). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

In Ukraine, 23 millions of patients suffering from cardiovascular system diseases have been recorded; among them 13 million suffer from arterial hypertension (AH). In the recent years, incidence of this disease has increased by 20% in Ukraine. It is caused by incomplete compliance of diagnostic and therapeutic protocols with AH.

The results of investigations in the recent years indicate the significance of activation of lipid peroxidation and oxidative stress in pathogenesis of arterial hypertension. Described correction methods of antioxidant protection in arterial hypertension do not count tolerance to physical load, and investigations of changes in physical load are usually performed without consideration of antioxidant correction, besides, influence of long-lasting load is studied, but not immediate changes after short-term veloergometry. Studying oxidant potential as one of the protective mechanisms, the most attention is paid to investigation of nitric oxide (NO) and the components that are involved in the cascade of its transformation. Another important regulator of vascular tone is hydrogen sulfide (H₂S), which is also synthesized in endotheliocytes and smooth muscle cells of the vascular wall; it regulates vasorelaxation processes, has hypotensive action, decreases renin level in blood plasma, inhibits activity of angiotensin-converting enzyme and possesses antioxidant properties.

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 sulfide and L-arginine is observed, reduction of nitrite anion level by 12% ($p < 0.05$) occurs, while activity of arginase does not reliably vary.

The aim of the research was to study antioxidant protection changes in patients with arterial hypertension under the influence of physical load depending on initial state of antioxidant activity, level of C-reactive protein, vitamin E and selenium in the blood; to investigate condition of vasodilation factors (cortisol levels, hydrogen sulfide, L-arginine, nitric oxide, nitrite anion, nitrites and nitrates, superoxide dismutase, activity of arginase and catalase) under the influence of physical load; to establish correlation between vasodilation factors before and after physical load based on the levels of cortisol, hydrogen sulfide, L-arginine, nitrogen oxide, nitrite anion, nitrites and nitrates, superoxide dismutase, activity of arginase and catalase in individuals with arterial hypertension; to reveal hidden signs of atherosclerosis as a marker of further course of arterial hypertension by means of veloergometric load; to assess possible influence of antioxidants (vitamin E and selenium) on antioxidant protection state in physical load in patients with arterial hypertension.

Clinical and pathogenic peculiarities of II stage arterial hypertension course were the object of the investigation. The subjects of the research were

peculiarities of clinical course of arterial hypertension under the influence of physical load, state of antioxidant system in patients with arterial hypertension before and after physical load, levels of cortisol, hydrogen sulfide, L-arginine, nitrogen oxide, nitrite anion, nitrites and nitrates, superoxide dismutase, activity of arginase and catalase, state of antioxidant system in patients with arterial hypertension before and after physical load in standard antihypertensive therapy combined with administration of vitamin E and selenium.

The investigation included 146 individuals, among them – 37 generally healthy ones, 109 individuals – with diagnosed arterial hypertension of II stage and I-II stages.

Mean age of patients constituted 38.31 ± 1.09 years. Among the examined individuals, young adults constituted 68.9%, middle-aged individuals – 26.7%, elderly individuals – 4.4%. Among all examined individuals, women constituted 32.7%, men – 67.3%.

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 sulfide 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 arterial hypertension 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 sulfide ($p < 0.05$) 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 arterial hypertension due to physical load; vasodilation and vasoprotection are accomplished due to elevation of hydrogen sulfide 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 sulfide) 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 selenium 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.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати 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.
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.
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.
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.
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.

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.

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.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Дроник ІС, Яворський ОГ, Країнська ЗІ. Раннє виявлення прихованого маркера прогресування атеросклеротичного процесу. В: матеріали міжнародного наукового симпозіуму «Современные профилактические и реабилитационные технологии в кардиологии»; 2008 Жов 24; Бориспіль, 2008, с. 296-7.

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.

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.

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.

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.

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.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

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.

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.

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.

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.

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), А61К 31/00, А61Р 1/16 (2006.01), u201702274, заявл. 13.03.2017; опубл. 10.08.2017. Бюл. №15.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	20
 РОЗДІЛ 1	
АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ ПРИ ФІЗИЧНОМУ НАВАНТАЖЕННІ: ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	27
1.1 Клініко-патогенетичні механізми розвитку артеріальної гіпертензії.....	27
1.2 Стан антиоксидантної системи та ендотеліальна дисфункція при артеріальній гіпертензії.....	33
1.3 Вплив фізичного навантаження на стан антиоксидантної системи при артеріальній гіпертензії.....	42
1.4 Невирішені питання ранньої діагностики порушень антиоксидантного захисту при артеріальній гіпертензії та корекції стану антиоксидантної системи.....	45
 РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	54
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих.....	54
2.2 Дизайн дослідження	61
2.3 Клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження	63
2.4 Статистичні методи.....	71

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, ПОКАЗНИКИ ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ, ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ПІД ЧАС ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ	72
3.1 Клінічна характеристика обстежуваних.....	72
3.1.1 Рівні АТ обстежуваних	72
3.1.2 Показники ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію	73
3.1.3 Ехосонографія серця	74
3.2 Особливості змін рівня артеріального тиску під впливом фізичного навантаження у хворих на артеріальну гіпертензію.....	75
3.3 Перекисне окиснення ліпідів і антиоксидантна система при фізичному навантаженні у хворих на артеріальну гіпертензію	79
3.4 Клініко-функціональні особливості перебігу артеріальної гіпертензії до і після фізичного навантаження у різних вікових групах	95
3.5 Перекисне окиснення ліпідів і антиоксидантна система залежно від наявності С-реактивного протеїну у крові до і після фізичного навантаження.....	98
3.6 Особливості виявлення предикторів порушень антиоксидантного захисту в осіб з артеріальною гіпертензією	102

РОЗДІЛ 4

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ТА ЗМІНИ ГАЗОТРАНСМІТЕРІВ У ВІДПОВІДЬ НА ФІЗИЧНЕ НАВАНТАЖЕННЯ В ОСІБ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.....	115
--	-----

4.1 Зміни деяких показників ендотеліальної вазодилатації у відповідь на фізичне навантаження в осіб з артеріальною гіпертензією.	122
---	-----

РОЗДІЛ 5

ОБГРУНТУВАННЯ ПРИЗНАЧЕННЯ ВІТАМІНУ Е ТА СЕЛЕНУ ПАЦІЄНТАМ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАНУ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ПІСЛЯ ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ	125
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	139
ВИСНОВКИ	154
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	158
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	158
ДОДАТКИ	197

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АДМА	– асиметричний диметиларгінін
АОА	– антиоксидантна активність
АОЗ	– антиоксидантний захист
АОС	– антиоксидантний стан
АТ	– артеріальний тиск
АФК	– активні форми кисню
ВГ	– відновлений глутатіон
ВЕМ	– велоергометрія
ГП	– глутатіонпероксидаза
ГТ	– глутатіон-S-трансфераза
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДК	– дієнові кон'югати
ЕДТА	– етилендіамінтринітроацетат
ЕКГ	– електрокардіографія
ЕхоКГ	– ехокардіографія
ЗХС	– загальний холестерин
ІАПФ	– інгібітор ангіотензин-перетворювального фермента
ІМТ	– індекс маси тіла
ІХС	– ішемічна хвороба серця
ЛПНГ	– ліпопротеїди низької густини
ЛПВГ	– ліпопротеїди високої густини
ЛШ	– лівий шлуночок
МДА	– малоновий діальдегід
МСК	– максимальне споживання кисню
МШП	– міжшлуночкова перегородка
ПАТ	– пульсовий артеріальний тиск

ПНЖК	– поліненасичені жирні кислоти
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів
ПШ	– правий шлуночок
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СОД	– супероксиддисмутаза
СРП	– С-реактивний протеїн
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
СФ	– спектрофотометр
ТБК	– тіобарбітурова кислота
ТГ	– тригліцериди
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФЕК	– фотоелектроколориметр
ФК	– функціональний клас
ФН	– фізичне навантаження
ХС	– холестерин
ЧСС	– частота серцевих скорочень
NO	– нітроген оксид
H ₂ S	– гідроген сульфід
SH-групи	– сульфгідрильні групи

ВСТУП

Актуальність теми. Артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільш розповсюдженою патологією серцево-судинної системи і зустрічається більше ніж у 25 % дорослого населення [52]. Порівняно з іншими захворюваннями вона найбільше впливає на захворюваність та смертність населення. Встановлено, що 35-45 % випадків серцево-судинних захворювань пов'язані з АГ [188].

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 компласнсом діагностично-лікувальних протоколів з АГ [56, 102, 140, 172, 208].

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 [180, 223, 227].

Результати досліджень останніх років вказують на значення активації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окисного стресу у патогенезі артеріальної гіпертензії та в атерогенезі [95, 118, 152, 229, 235]. Звичайно, окисний стрес не є єдиною причиною АГ, він поглиблює розвиток ускладнень при підвищенні артеріального тиску за наявності інших прогіпертензивних чинників [145, 281, 298].

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) [274].

Відомо, що застосування антиоксидантів, зокрема вітаміну Е та селену [25], може призводити до нейтралізації вільних радикалів та захисту ендотелію при АГ [58].

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 симпозиумі «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.

РОЗДІЛ 1

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ ПРИ ФІЗИЧНОМУ НАВАНТАЖЕННІ: ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Клініко-патогенетичні механізми розвитку артеріальної гіпертензії

На сьогоднішній день у структурі серцево-судинної патології перше місце у світі займає артеріальна гіпертензія, від якої страждає близько 25 % усього дорослого населення [5, 9, 16, 22].

Гіпертонічна хвороба є патогенетичним фактором великої кількості серцево-судинних захворювань та у 18% - випадків передчасної смерті [6, 119]. За даними Американської асоціації серця у 77 % хворих, у яких стався інсульт, артеріальний тиск перевищував 140/90 мм рт. ст. [27, 257, 335]. В Україні, згідно епідеміологічного дослідження, більше 1/3 населення мають підвищений артеріальний тиск. Поширеність артеріальної гіпертензії в світі збільшується в середньому на 3-4 % на рік, що відповідає масштабам повноцінної епідемії [52, 56, 120, 188]. Тому одним із надзвичайно важливих аспектів боротьби з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) є діагностика і профілактика гіпертонічної хвороби [1, 97, 123, 170].

Артеріальна гіпертензія (АГ) – це патофізіологічне і клінічне поняття, яке об'єднує стани, яким притаманне тривале підвищення гідростатичного тиску в артеріях великого кола кровообігу. АГ може бути первинною (есенціальною) або вторинною (симптоматичною). Первинна (есенціальна) АГ – самостійне захворювання, при якому основним клінічним симптомом є підвищення систолічного і діастолічного артеріального тиску з невідомих причин [250, 315, 347]. Вторинна, або симптоматична, АГ – підвищення АТ,

обумовлене відомими причинами – патологічними процесами в різних органах та системах [75, 225, 237, 239, 259].

Лабільна артеріальна гіпертензія – клініко-патогенетична форма первинної АГ, що характеризується нестійким підвищенням САТ в денний час. При цьому згідно з разовими вимірюваннями АТ періодично реєструється підвищений САТ, а періодично – нормальний тиск [62, 153, 248, 331].

Стабільна артеріальна гіпертензія – клініко-патогенетична форма первинної АГ, для якої характерне стійке підвищення САТ, інколи і ДАТ, у денний, а часто і в нічний час [348].

Гіпертензія «білого халата» – підвищений рівень САТ і/або ДАТ на прийомі в лікаря або в клініці, але при вимірюванні АТ в іншому місці він перебуває в межах норми [143, 313].

Основним критерієм діагностики АГ є вимірювання і оцінка АТ у спокої. АТ характеризується великою варіабельністю значень, тому для визначення підвищеного АТ необхідним є неодноразове його вимірювання в різний час. Якщо підвищення АТ є незначним, необхідні повторні вимірювання протягом кількох місяців, оскільки у таких випадках часто спостерігається повернення до високих нормальних чи, навіть, нормальних значень, що, тим не менше, не є ознакою відсутності серцево-судинного ризику [154, 211, 213, 220, 326].

Для визначення АТ використовують методи разового вимірювання (офісне вимірювання), самостійне вимірювання (домашнє) та добовий моніторинг артеріального тиску. Підвищений АТ слід підтвердити даними повторних досліджень. Повторне вимірювання проводять не раніше ніж через 2-3 хвилини після повного випускання повітря з манжетки. Якщо показники САТ і ДАТ відрізняються більше ніж на 20 мм. рт. ст., проводять додаткове вимірювання. Вираховується середнє значення з 2 або більше вимірювань, виконаних на одній руці. [13, 85, 101, 230, 331].

В уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги з

профілактики серцево-судинних захворювань, затвердженим наказом МОЗУ № 564 від 13.06.2016 особлива увага звертається на виявлення і корекцію чинників ризику артеріальної гіпертензії [84, 135, 255, 256, 285], до яких відносять старший вік, обтяжену спадковість і чоловічу стать (немодифіковувані) [226, 241, 335, 339], а також куріння, порушення жирового, водного, вуглеводного та сольового видів обміну, атеросклероз, стрес, гіподинамію, споживання алкоголю та деяких медикаментів (модифіковувані фактори ризику) [16, 83, 124, 164, 173]. Серед відомих чинників регуляції артеріального тиску виділяють калікреїн-кінінову та ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, антидіуретичний гормон, передсердний натрійуретичний гормон, ендотелін та оксид азоту [69, 189, 191, 231, 268].

Крім загальновідомих факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань чи високої їх імовірності можна назвати ще більше ста факторів, серед яких гіпертрофія лівого шлуночка, гіпергомоцистемія, гіпертригліцеридемія, окисний стрес, гіперфібриногенемія, наявність маркерів запалення (С-реактивний протеїн, сироватковий амілоїд А), підвищення рівня прокоагулянтів, порушення функціонального стану нирок [121, 205, 290, 343, 353].

Значна поширеність привідних факторів ризику серед населення, їх висока асоціативність та високий внесок у смертність свідчать про необхідність своєчасного виявлення, реєстрації в медичній документації і адекватної корекції з подальшою оцінкою її ефективності таких чинників як АГ, порушення обміну ліпідів, ТГ, ожиріння [24, 202, 210, 300]. Особливої уваги потребують пацієнти з поєднанням кількох факторів ризику навіть за відсутності основних серцево-судинних захворювань [90, 249, 278, 334].

У пацієнтів з декількома факторами ризику недостатнім є вплив на кожний фактор окремо, необхідним є інтегрований підхід, базований на доказових принципах. Для досягнення достатньої ефективності у діагностиці артеріальної гіпертензії необхідно врахувати і проаналізувати всі фактори ризику цього захворювання [45, 67, 203, 308].

Патогенез артеріальної гіпертензії до кінця не є вивченим, і надалі залишаються нез'ясованими механізми формування ранніх порушень регуляції артеріального тиску, що призводять до розвитку артеріальної гіпертензії [6, 19, 58, 191, 262, 349].

Розуміння патогенезу АГ необхідне не тільки для розроблення нових антигіпертензивних засобів, але і для правильного вибору препаратів, які для кожного конкретного пацієнта були б не тільки ефективними, але і безпечними. Але множинність механізмів патологічного підвищення АТ перешкоджає виробленню єдиної концепції розвитку АГ [180, 223, 227, 238, 271, 293].

Профілактика серцево-судинних захворювань може бути розділена на первинну і вторинну. Основною її метою є сповільнення чи зворотній розвитку атеросклеротичного процесу [279, 281], бо більшість ускладнень серцево-судинних захворювань, які призводять до смерті хворих, пов'язані з атеросклерозом [35, 201, 336].

Атеросклероз є основною патогенетичною ланкою розвитку серцево-судинної патології, він перебігає безсимптомно протягом багатьох років і, як правило, є достатньо вираженим до моменту появи клінічної симптоматики. На етапі відсутності серйозних клінічних проявів рання діагностика атеросклерозу є важливим і відповідальним завданням для лікарів-практиків [118, 235].

АГ і атеросклероз мають спільні фактори, які сприяють їх розвитку. Одним із початкових етапів формування атеросклеротичного пошкодження є порушення функції ендотелію. АГ викликає ендотеліальну дисфункцію шляхом механічної дії на судинну стінку, внаслідок якої підвищується проникність клітин ендотелію для ліпопротеїдів і вільних радикалів та посилюється секреція вазоконстрикторів. Можна говорити і про зворотній зв'язок АГ і атеросклерозу: зміна еластичності судин, зумовлена атеросклеротичним процесом, сприяє прогресивному підвищенню АТ і формуванню АГ [283].

Розроблення сучасних підходів до вивчення патогенезу, клінічних проявів і лікування атеросклеротичного ураження судин – одне із актуальних завдань сучасної кардіології. Протягом останніх десятиліть активно вивчається роль запалення в патогенезі атеросклерозу. Уважають, що запалення сприяє відкладанню ліпідів у судинній стінці, має суттєве патогенетичне значення у дестабілізації атеросклеротичної бляшки і, тим самим, у розвитку атеротромботичних ускладнень. Це дозволяє розглядати атеросклероз як гіперреактивне загоєння пошкоджень судинної стінки, а також як своєрідну форму хронічного запального захворювання людини [65, 112].

Запалення судинної стінки, а не лише підвищений рівень холестерину, є важливим механізмом формуванні та прогресуванні атеросклеротичного процесу. Характерною лабораторною ознакою запалення є підвищення синтезу білків гострої фази, насамперед С-реактивного протеїну (СРП). У сироватках здорових людей СРП виявляється у незначних кількостях, які знаходяться поза межами чутливості стандартних лабораторних тестів – менше 1 мг/л (базовий рівень). Вважають, що за відсутності очевидних причин (інфекція, травма, пухлини та ін.) невелике підвищення концентрації СРП відображає субклінічне ендогенне запалення в судинній стінці, пов'язане з атеросклеротичним процесом, а також це високочутливий маркер системного окисного стресу. Тому визначення рівня СРП за допомогою високочутливих, добре стандартизованих методів розглядається як інформативний лабораторний тест для оцінки ризику розвитку і прогресування атеросклерозу.

До теперішнього часу немає однозначної відповіді на питання про взаємовідношення між СРП і ангіографічно документованою поширеністю атеросклеротичного ураження судин. Деякі дослідження дали змогу виявити кореляцію між рівнем СРП і поширеністю, ступенем атеросклерозу в коронарних артеріях, інші такого зв'язку не знайшли.

У здорових осіб не виявлено вікових та статевих відмінностей у рівнях СРП. У хворих на стабільну стенокардію рівень СРП підвищений у 1,7 разів

порівняно із рівнем СРП у здорових осіб. Нестабільний перебіг стенокардії характеризується вищим на 84,7% СРП у порівнянні з особами із стабільною стенокардією. Наявність АГ у хворих з стабільною і нестабільною стенокардією асоціюється із тенденцією до вищого рівня СРП, ніж у хворих без АГ.

Виявлений зв'язок між СРП і вираженістю серцевої недостатності, а також дисфункцією ендотелію, порушенням систолічної і діастолічної функції серця. Рівень СРП корелює з кількістю деструктивних змін в атеросклеротичних вогнищах [76].

На сьогодні ендотеліальна дисфункція вважається предиктором високого ризику серцево-судинних захворювань. У численних дослідженнях показано, що несприятливий вплив практично всіх відомих факторів ризику АГ реалізується через дисфункцію ендотелію, причому ризик її розвитку підвищується в залежності від збільшення загального числа факторів ризику у пацієнта та їхніх комбінацій [86].

При АГ спостерігається гіперактивність симпатичної нервової системи. У хворих на АГ відбувається пригнічення парасимпатичної активності вегетативної нервової системи, а також у них є знижена чутливість серцевого ритму до вегетативних впливів [122].

Одним із найважливіших факторів ризику розвитку АГ є вік [183, 243]. «Стрибок» імовірності появи АГ припадає на досить вузький віковий діапазон 32-35 років, а далі до 55-60 років продовжується круте лінійне його зростання з деяким зниженням швидкості росту після 60 років [2]. Комбінації факторів ризику, які впливають на маніфестацію АГ, і пов'язаних з нею патологічних змін (ураження органів-мішеней, метаболічних порушень, асоційованих клінічних станів) в організмі, у різних вікових діапазонах можуть мати відмінний характер [71, 154, 227, 333].

Ліпідні порушення і ураження судин пов'язані з АГ у всіх вікових групах. Варіанти поліморфізму генів, які кодують елементи ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, асоційовані з наявністю АГ у молодшому і середньому віці [39, 40, 43, 82, 128, 344].

1.2 Стан антиоксидантної системи та ендотеліальна дисфункція при артеріальній гіпертензії

На сьогодні доведено, що в основі патогенезу більшості захворювань серцево-судинної системи, у тому числі і артеріальної гіпертензії, лежить ендотеліальна дисфункція. У 1998 р. група дослідників, до складу якої входили Ф. Мурад, Р. Фуршгот і Р. Ігнарро, отримали Нобелівську премію за розробку концепції ролі ендотелію у патогенезі АГ та інших захворювань серцево-судинної системи та способів ефективної корекції ендотеліальної дисфункції [44, 245, 254, 329]. Ендотелій як орган-мішень першим контактує з біологічно активними речовинами, що утворюються в організмі внаслідок несприятливого впливу ризик-факторів, і саме він пошкоджується першочергово [68, 232, 263, 289, 345].

З іншого боку, ендотелій реагує на численні ланки підвищення АТ, беручи безпосередню участь у його підвищенні [81, 207, 304].

Підтримання судинного гомеостазу значною мірою досягається завдяки бар'єрній функції ендотелію як активного органа, при цьому важливими є такі складові:

- анатомічна будова судин (синтез/інгібування факторів проліферації);
- тонус судин (вазоконстрикція і вазодилатація);
- гемостаз (синтез та інгібування факторів фібринолізу і агрегації тромбоцитів);
- місцеве запалення (продукція про- та протизапальних факторів) [297].

Стимулами для утворення і секреції ендотеліну-1 є гіпоксія, ангіотензин II (АТ II), тромбін, гіперхолестеринемія, ліпопротеїди низької щільності, гіперглікемія, кортизол. ET-1 активує рецептори на клітинах гладеньких м'язів, стимулюючи стійку вазоконстрикцію і проліферацію середньої оболонки дрібних судин, посилює продукцію цитокінів і тим самим ініціює запальний процес, також ET-1 може сприяти розвитку

ендотеліальної дисфункції [309], а його рівень у тканинах тісно пов'язаний з активними формами кисню [316, 353].

Крім безпосереднього впливу на звуження судин, підвищення рівня ET-1 може сприяти розвитку ендотеліальної дисфункції через гальмівну дію на продукцію оксиду азоту [212, 261].

Фактори серцево-судинного ризику порушують баланс між найважливішими функціями ендотелію, що реалізується прогресуванням атеросклерозу і серцево-судинними подіями. Тому необхідно враховувати стан ендотелію як показник ефективності терапії серцево-судинних захворювань. Зниження АТ без корекції дисфункції ендотелію не може вважатись успішно розв'язаним завданням сучасної терапії АГ [168].

Доведено, що покращення функції ендотелію передуює регресу структурних атеросклеротичних змін [246]; відмова від куріння призводить до покращення функції ендотелію; жирна їжа сприяє погіршенню функції ендотелію у практично здорових осіб; прийом антиоксидантів сприяє покращенню функції ендотелію та гальмує потовщення інтими сонної артерії [92, 328]; фізичні навантаження покращують стан ендотелію навіть при серцевій недостатності; нормалізація ліпідного профілю у пацієнтів з гіперхолестеринемією приводить до нормалізації функції ендотелію, що значно зменшує частоту серцево-судинних подій [6, 14, 32].

У стані спокою клітини ендотелію виробляють збалансовану кількість ендотеліальних факторів для підтримання стабільності внутрішньо судинного гомеостазу, але при різних патологічних станах набувають здатності надмірно виробляти прокоагулянти, фактори запалення, судинозвужуючі агенти, ростові фактори, молекули адгезії та ін. [56, 98].

Відомо, що ендотеліальна дисфункція розвивається при тривалому впливі різних ушкоджуючих чинників (ксенобіотики, гіпоксія, інтоксикація, запалення, гемодинамічне перевантаження). Ключова роль в її виникненні відводиться оксидативному стресу – процесу, що полягає в накопиченні всередині клітин вільних радикалів, які несприятливо

впливають на функцію та цілісність клітини. Оксид азоту швидко взаємодіє з супероксидним аніоном з утворенням пероксинітриту, який вступає в реакцію з тирозином, унаслідок чого утворюється нітротирозин. При артеріальній гіпертензії спостерігається підвищена продукція супероксидного аніону. Це свідчить про постійну швидку інактивацію оксиду азоту та, як наслідок, про підвищення тонуусу артеріол. Одним із проявів ендотеліальної дисфункції є важке ураження ендотелію, при якому порушується його цілісність, і в інтимі з'являються ділянки, позбавлені ендотеліальної вистилки (деендотелізація). Це призводить до того, що нейrogормони, оминаючи ендотелій, і, тим самим, безпосередньо взаємодіючи з гладеньком'язовими клітинами, зумовлюють їх скорочення [306].

Медикаментозна терапія ендотеліальної дисфункції спрямована на відновлення нормальної функції ендотелію, можливостей його релаксації у відповідь на нервові та гуморальні стимули [248, 340].

У хворих на АГ I-II стадії підвищуються вазоконстрикторні процеси в ендотелії судин. Порушення функції ендотелію супроводжується наростанням окисного стресу, про що свідчить збільшення показників ПОЛ (МДА), спостерігається інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів на фоні зниження антиоксидантного захисту [73, 150, 229].

Клітини ендотелію синтезують та секретують численні речовини (нітрогену оксид, гідрогену сульфід), завдяки яким відбувається регуляція тонуусу судин, імунні, запальні та репаративні процеси, підтримка балансу локальних процесів гемостазу [29, 37, 330].

Важливою патогенетичною ланкою АГ є порушення балансу ПОЛ, АОС та ліпідного обміну, які відіграють важливу роль у функціонуванні мембранних структур організму. Виявлені прооксидантні зсуви в мембранах клітин та плазмі крові у хворих на АГ в період гіпертонічного кризу, при гіпертрофії міокарда, а також нормалізуючий вплив на ці процеси антиоксидантної терапії. Встановлені щільні взаємозв'язки між

активацією ПОЛ та вираженням проатерогенних змін у крові при деяких патологічних станах, в тому числі у хворих на АГ [77].

ПОЛ - це окислювальна деградація ліпідів, яка відбувається під дією вільних радикалів і є однією з основних причин пошкодження клітинних мембран та подальшої загибелі клітин унаслідок впливу активних форм кисню. Вільні радикали — це молекули з неспареними електронами, які знаходяться на зовнішній оболонці атома або молекули та мають виражену шкідливу дію на клітинні макромолекули. Основним ініціатором вільнорадикального окислення є активні форми кисню (АФК), які можуть зростати під дією несприятливих факторів і спричиняти оксидативний стрес [78, 127]. Унаслідок оксидативного стресу в організмі відбувається накопичення токсичних продуктів ПОЛ, які зумовлюють метаболічні порушення в організмі, порушення функціонального стану різних систем і зміни імунного статусу. Під час цих реакцій продукти відновлення молекулярного кисню підлягають перетворенням до кінцевих сполук у активному центрі ферментів. Разом з тим у біологічних системах можуть утворюватись і всі проміжні продукти відновлення молекулярного кисню: супероксидні, гідроксильні та інші радикали, а також пероксид водню.

ПОЛ є основним показником стійкості організму, його адаптаційних можливостей до впливу несприятливих умов. В організмі існує динамічна рівновага між утворенням вільних радикалів та їх нейтралізація за допомогою антиоксидантної системи (АОС) [246].

У патогенезі АГ виділяють два компоненти: нейрогенний і гуморальний. При проведенні порівняння показників МДА та вітаміну Е між здоровими особами та особами з есенціальною АГ було встановлено, що в осіб з АГ дещо знижений загальний антиоксидантний захист, але залишається близьким до нижньої межі норми. У цей же час вміст МДА в осіб з артеріальною гіпертензією зберігається в межах норми (хоча і є вищим, ніж у контрольній групі). Разом із цим вміст вітаміну Е як маркера антиоксидантної активності є суттєво нижчим у гіпертоніків. Дисбаланс системи ПОЛ/АОС може бути зумовлений посиленням витрачанням

антиоксидантів на утримання балансу ПОЛ/АОС при напруженні АОС [95, 152, 229].

Інтенсифікація процесів ПОЛ у пацієнтів з АГ розглядається як надзвичайно важливий механізм ініціації і прогресування захворювання у його ранньому періоді. У пацієнтів з АГ II – III стадії при тривалому перебігу захворювання і незважаючи на антигіпертензивну терапію, яка проводилася у більшості з них, спостерігаються ознаки активації вільнорадикальних окисних реакцій різного ступеня вираженості. Чіткі ознаки оксидантного стресу виявлені у 30 відсотках випадків при тривалому перебігу АГ, у 30,9 % – помірні ознаки активації вільнорадикальних окисних процесів, у 19,6 % досліджених проявляються початкові ознаки оксидантного стресу і лише у 20 % не вдалося виявити інтенсифікації реакцій вільнорадикального окиснення. У гіпертоніків у порівнянні із здоровими особами значно нижчий рівень сироваткового NO [246].

У плазмі крові активаторам окисного стресу протидіє система регуляторів – білки, які містять тіолові групи, які самі володіють антиоксидантними властивостями [236]. У пацієнтів із поширеним атеросклерозом спостерігається достовірне зниження концентрації SH-груп [70, 181, 214, 280, 298].

До продуктів ПОЛ належать малоновий діальдегід (МДА), дієнові кон'югати (ДК) та шифові основи. ДК є первинними продуктами ПОЛ. Це — токсичні метаболіти, які ушкоджують ліпопротеїди, білки, нуклеїнові кислоти та ферменти. Під час вільнорадикального окислення арахідонової кислоти відбувається відрив водню в альфа-положенні у відношенні до подвійного зв'язку, що призводить до переміщення цього подвійного зв'язку з утворенням ДК.

Ліпопероксида є дуже нестійкими сполуками та під дією окисної дегенерації накопичуються вторинні продукти окислення, найбільш важливим ненасиченим діальдегідом є МДА. МДА — це альдегід із

формулою $\text{CH}_2(\text{CHO})_2$, який утворюється в організмі при деградації поліненасичених жирів під дією АФК.

У фізіологічних умовах рівень ПОЛ підтримується завдяки рівновазі системи прооксидантів та антиоксидантів. При патологічних станах спостерігається ПОЛ, зокрема збільшення рівня МДА та ДК і зниження активності антиоксидантних компонентів – супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази. Існує думка, що ДК швидко перетворюються в кінцеві продукти ПОЛ і накопичуються у вигляді МДА [145, 298].

З погляду вивчення оксидантного потенціалу, як одного з захисних механізмів, найбільше значення приділяється дослідженню оксиду азоту (NO) та компонентів, що входять у каскад його перетворень. NO синтезується під впливом NO-синтази ендотеліальними клітинами та приймає участь в інгібіції агрегації тромбоцитів, зменшує проникність та накопичення клітин запалення та ліпідів в інтимі артерій [115].

Одним з відомих ендогенних інгібіторів NO-синтази є АДМА [асиметричний диметиларгінін]. АДМА синтезується шляхом процесу метилірування залишків аргініну в білках шляхом гідролізу і може конкурувати з L-аргініном в якості субстрату для NO-синтази, зменшуючи продукцію NO ендотелієм [83, 89]. Доведено, що розвиток АГ призводить до збільшення вмісту всіх трьох ізоформ NO-синтази та до порушення їх співвідношення [63, 74, 292]. В окисній модифікації білків провідну роль відіграє NO, гіпохлорит, супероксид-радикал, гідроксил-радикал, пероксинітрит [18, 168, 190].

Маркером дезадаптації до окисного стресу є підвищення рівня нітритів і нітратів [126, 131, 222]. Найлегше окислюються АФК сульфгідрильні групи в цистеїні і метіоніні з утворенням сульфонових та дисульфідних груп. Цей вид модифікації призводить до зменшення фонду транспортних тіольних молекул для перенесення NO, тим самим знижується його біодоступність, що є одним із механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції [137, 169, 186, 295, 337]. У фізіологічних умовах NO постійно є залучений до процесів адаптації судинної системи

до підвищених метаболічних потреб, до фізичних навантажень [83, 213, 258, 346].

Окиснення SH-груп у білкових молекулах призводить до порушення чи модифікації їх функцій. У старших осіб із віком збільшується рівень окисного стресу і підвищується рівень ДК, знижується рівень ендogenous сірководню [141, 149, 157, 177].

При захворюваннях надлишок NO відповідає за підвищення периферичної вазодилатації, а нестача NO може призводити до розвитку АГ. Помірний стрес підвищує утворення NO, а при тривалому та інтенсивному подразненні вироблення NO знижується [269]. Вільні радикали призводять до зниження біодоступності NO, ендотеліальної дисфункції і розвитку серцево-судинних захворювань [3, 26, 57, 166, 218].

В якості компенсаторної реакції за умови нестачі утворення NO ендотелій підвищує продукцію інших вазодилаторів [28, 38, 74, 99, 233].

У здорових осіб після фізичних навантажень підвищується біодоступність оксиду азоту. Відомо, що фактори кардіоваскулярного ризику, в тому числі гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, діабет і куріння, пов'язані з різноманітними порушеннями системи NO [244]. За адаптацію організму до тривалих і значних фізичних зусиль відповідає висока частка нітрит-аніона в сумарному пулі циркулюючих у плазмі крові стабільних метаболітів нітрогену оксиду [20, 176, 296].

Іншим важливим регулятором тону судин є сірководень (сульфід водню, H_2S), який також синтезується в ендотеліоцитах і гладком'язових клітинах судинної стінки з амінокислоти L-цистеїну [151, 194, 215, 270]. Сірководень регулює процеси вазорелаксації, має гіпотензивну дію, зменшує рівень реніну в плазмі крові та пригнічує активність ангіотензинперетворюючого фермента, володіє антиоксидантними властивостями та підвищує активність NO-синтази [112, 301, 312]. За певних умов H_2S може викликати вазоконстрикцію, що пов'язано із зниженням рівня циклічного аденозинмонофосфату, тоді як H_2S -залежна вазодилатація спричинена активацією калієвих каналів [184].

H_2S може активувати ендотеліальну NO-синтазу шляхом фосфорилування, таким чином підвищуючи біодоступність NO [319, 320]. На відміну від нітрогену оксиду, який має виражений судинорозширюючий ефект, H_2S володіє як вазодилатуючою, так і вазоконстрикторною дією, що обумовлено визначенням співвідношенням NO/ H_2S . При патологічних станах артеріальній гіпертензії баланс зміщується в сторону посилення судинозвужуючих ефектів і підвищення судинного тонуусу [149, 253, 332].

В експериментальних дослідженнях встановлено, що при старінні спостерігається зниження вмісту NO і H_2S . Протилежні зміни відбуваються в осіб, адаптованих до фізичних навантажень [112, 234, 321]. Сірководень має антиоксидантну, вазодилатуючу [10, 185, 217] та кардіопротективну дію у випадку окисного стресу [28, 217]. Спостерігається зниження активності антиоксидантних ензимів, підвищення ліпопероксидації і зниження вироблення NO і активності СОД в осіб з АГ [282]. Знижений рівень оксиду азоту, СОД, відновленого глутатіону та підвищений МДА спостерігається у старших людей з АГ [11, 111, 351]. Виділення адреналіну сприяє активації ПОЛ. Кортизол посилює процеси пероксидації ліпідів і пригнічує функціонування системи антиоксидантного захисту [282].

До продуктів АОС належать такі ферменти, як супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза. Спостерігається посилення окисного стресу у вигляді значного зниження рівня ендогенних антиоксидантів глутатіону і СОД у старших людей з АГ [325]. Серед важливих чинників регуляції артеріального тиску виділяють L-аргінін, оксид азоту [260], сірководень [81]. Ендотелій-залежна вазорелаксація пов'язана з рівнем аргінази [275, 338].

Функціональну основу системи антиоксидантного захисту формує глутатіонова система, складовими елементами якої є власне глутатіон і ензими, що каталізують реакції його зворотного перетворення (окиснення ↔ відновлення). Окрім вказаних до антиоксидантів відносять також

каталазу, пероксидазу та супероксиддисмутази, які, здатні каталізувати реакції прямого руйнування пероксидних сполук в організмі людини і тварин.

Глутатіон (L-γ-глутаміл-L-цистеїніл-гліцин) – біологічно активний трипептид, який виявляють у всіх організмах [146]. Він складається із залишків γ-глутамінової кислоти, цистеїну та гліцину. Глутатіон виконує в організмі тварин багатогранні і дуже важливі функції: бере участь у знешкодженні ксенобіотиків; захищає від активних кисневих сполук; підвищує резистентність клітин до негативного впливу стресфакторів; відновлює і ізомеризує дисульфідні зв'язки; виконує коензимні функції; впливає на біосинтез нуклеїнових кислот; спричиняє вплив на проліферацію клітин та підтримує функціональний стан біологічних мембран.

Глутатіон відновлений є основним сірковмісним антиоксидантом. Його антиоксидантна дія пов'язана з перенесенням сульфгідрильних груп. За активності глутатіонпероксидази він перетворюється на дисульфід. [191, 257]. Даний ензим є двох типів: селензалежний (ГП–I) і селен незалежний (ГП–II). Глутатіонпероксидаза каталізує розпад перекису водню і окиснює глутатіон і бере участь у нейтралізації пероксинітриту [219]. Окислений глутатіон відновлюється під дією глутатіонредуктази, постійно знаходиться в клітині в активному стані та індукується при оксидативному стресі. Співвідношення відновлений/окислений глутатіон усередині клітини є одним із найважливіших показників, який свідчить про рівень оксидативного стресу. [36].

Супероксиддисмутази – металовмісні ензими, які каталізують реакцію інактивації тобто дисмутації супероксидних радикалів [192]. Це основний ензим внутрішньоклітинного антирадикального захисту аеробних організмів, каталізує реакцію дисмутації супероксидних радикалів з утворенням перекису водню і кисню, і таким чином бере участь у регуляції вільнорадикальних процесів у живих клітинах на початковій стадії. СОД є

внутрішньоклітинним ензимом і в міжклітинних рідинах (лімфа, плазма, синовіальна рідина) швидко руйнується [242].

Каталаза – ензим класу оксиредуктаз, що бере участь у дезінтоксикації нерадикальної активної форми кисню – перекису водню. Каталізує розкладання перекису водню до води і кисню. Молекула каталази складається з 4-х субодиниць, кожна містить гем, який входить до складу активного центру і пов'язаний з молекулою NADPH [111, 265, 267]

1.3 Вплив фізичного навантаження на стан антиоксидантної системи при артеріальній гіпертензії

Як показали спеціальні дослідження, кожний четвертий хворий на АГ не знає про своє захворювання. Поряд з клінічно вираженими проявами захворювань спостерігаються малосимптомні і безсимптомні форми захворювання з тривалим латентним перебігом до розвитку загрозливих для життя станів. Рання діагностика і раціональне лікування пацієнтів з початковою стадією АГ визначає можливість попередження ураження органів-цілей і ускладнених форм АГ [60, 64].

Одним із перших завдань первинної профілактики є ідентифікація пацієнтів з наявністю ризику і кількісна оцінка цього ризику. При цьому такі пацієнти можуть не усвідомлювати ризику, а значить, з меншою імовірністю будуть дотримуватися призначеного лікування.

Поряд з активацією процесів ПОЛ, вільнорадикальне окиснення білків може бути одним із механізмів реалізації оксидантного стресу при АГ і тому заслуговує уваги при вдосконаленні підходів до лікування цього захворювання й оцінки його ефективності. Відомо, що у пацієнтів з АГ II-III стадії при тривалому лікуванні, незважаючи на антигіпертензивну терапію, у більшості випадків є ознаки активації вільнорадикальних окисних реакцій різного ступеня вираженості [93]. Збільшувати генерацію вільних радикалів і стимулювати ПОЛ може фізичне навантаження [307].

Чутливість організму до стресорних факторів змінюється в процесі онтогенезу. Беручи до уваги роль стимуляції вільнорадикальних процесів як однієї з центральних і неспецифічних ланок стресорного ураження тканин внутрішніх органів, можна передбачити існування певного взаємозв'язку між станом вільнорадикальних процесів і чутливістю до стресу.

При фізичних навантаженнях, особливо у нетренованих людей, надмірна активація стрес-реалізуючих механізмів нерідко призводить до появи негативного, ушкоджуючого механізму стрес-реакції. Останній робить значний внесок в різні патофізіологічні процеси, які в першу чергу впливають на серцево-судинну систему, найбільш чутливу до стресу. Тому потрібно використовувати методи моделювання стресових ситуацій, до яких можна віднести велоергометричну пробу.

Відомо, що фізичні навантаження високої інтенсивності виступають в ролі ушкоджуючого чинника ендотелію судин, що проявляється дисбалансом між його вазодилататорними і вазоконстрикторними факторами [17]. Для оцінки адаптаційних процесів організму, виявлення дефектів, які призводять до розвитку різних патологічних процесів, включаючи і артеріальну гіпертензію, доцільно застосовувати фізичне навантаження (велоергометрію) [56].

Формування синдрому стресорної відповіді вимагає від організму високого напруження всіх його функціональних систем, що виявляє вроджені дефекти, які є основою постстресорних патологічних процесів, включаючи і АГ. Посилення секреції адреналіну, основного гормону стресу, підвищує АТ з причини зменшення об'єму внутрішньосудинного русла. Активно протидіє неоптимальній активації стресорної відповіді оксид азоту (NO), який є універсальним фактором регуляції метаболізму на рівні паракринних об'єднань функціонально різних клітин [167, 279].

Клінічні і експериментальні роботи показали, що в умовах психоемоційного стресу і на ранніх стадіях АГ розвиваються симптоми синдрому системної запальної відповіді [221, 228, 287]. При розвитку

ментального стресу відбувається підвищення концентрації СРП [130, 139]. При психоемоційному стресі в тканинах мозку, печінки і нирок накопичуються фізіологічно денатуровані білки, які утворені в результаті активації ПОЛ [34, 36, 179, 276]. З іншої сторони усім хворим і пацієнтам високого ризику необхідно збільшувати фізичну активність до безпечного рівня, який зумовлює мінімальний ризик розвитку серцево-судинних захворювань [224, 303, 342].

Проби з навантаженням дозволяють діагностувати як ІХС, так і приховані форми АГ; реакцію АТ на фізичне навантаження; приховані форми порушень серцевого ритму; патологію адаптаційно-метаболічного генезу у вигляді ознак зміни фази реполяризації, різного ступеня транзиторних блокад, порушень серцевого ритму, а також оцінювати функціональний стан міокарду, що допомагає охарактеризувати функціональні здатності серцево-судинної системи [106, 108, 109, 110, 113, 193]. Максимальне навантаження – це такий його рівень, при якому досягнена межа зростання споживання кисню, навіть якщо робиться спроба збільшити роботу [8, 61, 148, 156, 322].

Проведення тестів із ФН у хворих на ГХ не увійшло в широку клінічну практику, що пов'язано, на думку деяких дослідників, з більшою небезпекою виникнення ускладнень під час проведення стрес-тестів у хворих з надмірно високими рівнями АТ. Проте показано, що у хворих на м'яку та помірну АГ проведення стрес-тестів із дозованим ФН, зокрема велоергометрії (ВЕМ), може дати додаткову інформацію, оскільки доведено зв'язок між величиною приросту АТ при ФН та виникненням серцево-судинних ускладнень [96, 178, 317].

Під впливом фізичного навантаження відбувається порушення у внутрішньоклітинних реакціях енергетичного обміну, що призводить до підвищення рівня АФК та посиленої перекисної трансформації ліпідів та білків [23, 87, 107, 182]. Про окисний стрес при ФН свідчить підвищення рівня вільних радикалів, МДА та ДК, а про ушкодження мембран клітин – підвищення рівня СОД та каталази [13, 295, 302].

Відомо, що фізичні навантаження високої інтенсивності виступають в ролі ушкоджуючого чинника ендотелію судин, що проявляється дисбалансом між його вазодилататорними і вазоконстрикторними факторами. Фізичні навантаження помірної інтенсивності незначно впливають на зміни функціонального стану судинного ендотелію [17], інтенсивне фізичне навантаження призводить до підвищення рівня циркулюючих катехоламінів у 15 разів [88, 105, 209].

Рання діагностика за допомогою використання проби з дозованим фізичним навантаженням і раціональне лікування пацієнтів з початковою стадією АГ визначає можливість попередження ураження органів-цілей і ускладнених форм АГ [19, 294].

Кращий рівень тренованості супроводжується нижчим рівнем ліпопероксидації, вищим рівнем антиоксидантів та вищою концентрацією нітритів і нітратів у крові. Наявність порогових значень падіння рівня фізичної працездатності тренованих осіб призводить до суттєвого підвищення відповідної реакції в системі синтезу оксиду азоту (при зниженні рівня фізичної працездатності на 20 % та більше) [18, 41].

1.4 Невирішені питання ранньої діагностики порушень антиоксидантного захисту при артеріальній гіпертензії та корекції стану антиоксидантної системи

Відомо, що антигіпертензивна терапія допомагає знизити смертність від серцево-судинних ускладнень на 20 %. У нашій країні менш ніж 40 % пацієнтів отримують антигіпертензивну терапію, а оптимальний контроль АТ досягнуто тільки в кожного десятого з них [172, 208, 266, 273].

Проблему ефективного лікування загострюють не тільки соціальні чинники, а й консерватизм лікарів у доборі антигіпертензивних препаратів, нерідко через їхню недостатню поінформованість стосовно нових можливостей діагностики та засобів антигіпертензивної терапії [59, 140, 288]. До препаратів I лінії у лікуванні АГ належать: тіазидні діуретики

[102, 125]; антагоністи кальцію [91, 117, 314, 323]; ІАПФ [324]; антагоністи рецепторів ангіотензину II [21, 252]; β -блокатори [103, 104, 277, 299].

Доведено, що монотерапія ефективна лише у 40-50 % хворих на м'яку форму АГ, у разі призначення двох препаратів результат досягається в 70 %, трьох – у 90 % випадків [46, 136, 142].

Незважаючи на вдосконалення підходів до виявлення хворих АГ, створення діючих програм лікувальної допомоги, покращення медикаментозних підходів, реальні успіхи у зниженні захворюваності і смертності, пов'язаних з АГ в усьому світі досить скромні. Рекомендації з лікування АГ, які постійно оновлюються, безумовно, сприяють впровадженню в широку практику нових терапевтичних режимів, націлюють лікаря на більш жорсткі підходи до ведення хворих з АГ. У рекомендаціях по АГ, прийнятих різними асоціаціями за останній час, прослідковується ряд досить чітких тенденцій:

- посилення акценту на немедикаментозне лікування (відмова від куріння, обмеження кухонної солі, корекція глікемії, гіподинамії і надмірної маси тіла) [42, 196];

- жорстке встановлення цільових значень АТ (нижче 140/90 мм рт. ст. у цілому при АГ; нижче 130/80 мм рт. ст. для осіб з ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом, хронічними захворюваннями нирок; нижче 125/75 мм рт. ст. – для осіб з протеїнурією, що становить чи перевищує 1 г/добу) [7, 100, 187];

- визнання важливості оцінки індивідуального ступеня серцево-судинного ризику для кожного конкретного пацієнта (для чого використовують спеціальні шкали). Звичайно в комплекс лікування осіб з високим і дуже високим ризиком при відсутності протипоказів включають статин і аспірин) [31];

- розширення позицій комбінованої антигіпертензивної терапії, створення нових фіксованих комбінацій [133, 197, 200];

- більш чітке регламентування підходів до лікування окремих категорій хворих.

Основною метою лікування АГ є максимальне зниження ризику серцево-судинної захворюваності і смертності. Перспективним напрямком дослідження видається пошук додаткових чинників, які формують схильність до розвитку АГ, для глибшого розуміння механізмів її розвитку та здійснення профілактичних заходів.

Нормалізації функціонального стану ендотелію можна досягти за рахунок корекції факторів ризику атеросклерозу або проведення фармакотерапії, метою якої є усунення парадоксальної вазоконстрикції та формування захисного середовища щодо патологічних чинників впливу за допомогою підвищення доступності оксиду азоту у стінці судин. Сьогодні зусилля вчених спрямовані на пошуки найбільш оптимального фармакологічного агента, здатного (разом з антигіпертензивним ефектом) зменшувати вираженість та, за можливості, сприяти зворотному розвитку ендотеліальної дисфункції.

Дисбаланс взаємовідносин ПОЛ та антиоксидантної системи (АОС) може бути зумовлений не підвищенням активності ПОЛ, а посиленням витрачанням антиоксидантів на підтримання балансу ПОЛ/АОС при напруженні АОС [56, 70, 350]. Підтримання ПОЛ на рівні, близькому до фізіологічного, забезпечить цілісність клітинних мембран, що запобігає розвитку клітинної патології, з якою, можливо, пов'язаний тривалий перебіг АГ як патологічного процесу [19, 348].

На сьогоднішній день погляди щодо патогенезу АГ зазнали істотних змін, що знайшло своє відображення й у перегляді завдань антигіпертензивної терапії. Встановлення ролі метаболічних порушень в механізмах розвитку, прогресування і формування ускладнень АГ є основою для поглибленого вивчення різних аспектів цих порушень [80, 116, 240, 264, 327]. До їх числа належить і проблема оксидативного стресу.

У патогенезі АГ важливе місце посідають процеси ПОЛ і пов'язані з ним структурно-функціональні зміни [260]. З'ясовано, що характерні для

АГ проатерогенні зрушення в ліпідному спектрі крові поєднуються з посиленням ПОЛ та зниженням активності антиоксидантних ферментів [12, 79, 216, 251].

У свою чергу, зміни в обміні ліпідів і ліпопротеїдів та інтенсифікація вільнорадикальних процесів поєднуються з негативними зрушеннями в структурно-функціональному стані мембран еритроцитів. Виявлено значення вегетативного дисбалансу з переважанням симпатичних впливів в розвитку оксидативного стресу у хворих старших вікових груп. Встановлені зв'язки між станом окислювально-антиоксидантного гомеостазу і важкістю АГ. Доведено значення порушень ПОЛ у формуванні уражень органів-мішеней у хворих на АГ. Саме ці обставини спонукали до широкого проведення експериментальних та клінічних досліджень щодо вивчення ефективності використання антиоксидантів як методів лікування АГ [77].

Токсичність кисню та активних інтермедіатів його відновлення зумовила необхідність постійного функціонування в організмі спеціальних механізмів антиоксидантного захисту. Екзогенні антиоксиданти здатні підвищувати інтенсивність адаптивної реакції. Адаптогенна дія антиоксидантів зумовлена попередженням активації вільнорадикального окиснення, викликаного кисневим стресом внаслідок взаємодії з похідними цього процесу.

Антиоксиданти поділяються на жиророзчинні та водорозчинні, біологічного та синтетичного походження. До жиророзчинних антиоксидантів належать токофероли, убіхінони (коензим Q), вітаміни К та Р, білірубін, білівердин, фосфоліпіди та деякі стероїдні гормони. Серед водорозчинних антиоксидантів — тіосульфат натрію, нуклеофільні з'єднання, сечовина, глутатіон, цистеїн, аскорбінова, лимонна та нікотинові кислоти, оксипиридини, нуклеофільні з'єднання [354]. Для корекції АОС використовують альфа-ліпоєву кислоту [15], кадмій та хром [112], альфа-глутамінову кислота [114].

У медичній практиці широко використовуються синтетичні антиоксиданти: барбітурати, феноли, органічні з'єднання сірки та інші. Основний механізм дії антиоксидантного захисту організму забезпечується дією специфічної ферментативної або неферментативної АОС та полягає в зниженні рівня АФК та утворення радикалів унаслідок розриву ланцюгів вільнорадикальних реакцій та зв'язування металів змінної валентності (мідь, залізо) з трансферином і лактоферином, що перешкоджає їх участі у вільнорадикальних реакціях.

Антиоксиданти - це медикаментозні засоби, потенційно здатні відновлювати або нормалізувати порушену функцію ендотелію. Встановлено, що антиоксиданти пригнічують модифікацію ЛПНЩ, зменшують надходження їх в судинну стінку і таким чином попереджують розвиток атеросклерозу. Зниження концентрації ліпідів у крові зумовлює також зниження продукції перекисного окиснення ліпідів, які безпосередньо пошкоджують ендотеліальну стінку судин.

До препаратів з антиоксидантною активністю належить вітамін Е, який є найважливішим жиророзчинним антиоксидантом в організмі і знаходиться у клітинних мембранах. Його антиоксидантна активність проявляється переважно у взаємодії з перекисними сполуками органічної природи. Фенольні радикали токоферолів, що утворюються, стабільні і не взаємодіють з ненасиченими жирними кислотами, тому не беруть участі у продовженні ланцюгових реакцій. З іншого боку, вони можуть здійснювати обрив ланцюга при взаємодії з перекисними радикалами жирних кислот [33].

На сьогоднішній день відомо, що прийом вітаміну Е покращує ендотелій-залежну вазодилатацію як у пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних захворювань, так і у здорових осіб [58]. Вітамін Е бере участь у захисті поліненасичених жирних кислот клітинних мембран від ліпопероксидації. Виявлені його протекторні властивості при атеросклерозі і злоякісних новоутворах, захворюваннях крові і дихальних розладах.

Вітамін Е покращує споживання тканинами кисню. Виявляє ангіопротекторну дію, впливаючи на тонус і проникність судин, стимулюючи утворення нових капілярів. Після всмоктування у кишках більша частина токоферолу потрапляє в лімфу та кров, швидко розподіляється в тканинах організму з переважним накопиченням у печінці, м'язах, жировій тканині. Найвища концентрація спостерігається в наднирникових залозах, гіпофізі, статевих залозах, міокарді. Більша частина препарату виводиться з організму із сечею, частково із жовчю.

Введення вітаміну Е здатне впливати на активність регуляторних механізмів у звичайних умовах, а не тільки на фоні патології. При періодичному введенні вітаміну Е встановлено зниження симпатичних нервових впливів на серцевий ритм і зміна активності гуморального каналу регуляції серцевого ритму. Очевидно, введення вітаміну Е має відмінні наслідки для регуляції хронотропної функції серця, що ще раз підтверджує залежність ефектів вітаміну Е від гормонального статусу організму. Ефекти вітаміну Е, імовірно, зумовлені його модулюючим впливом на фізико-хімічні властивості клітинних мембран кардіоміоцитів, від яких залежить чутливість мембранних рецепторів до відповідних ліганд [77].

Вітамін Е – найважливіший антиоксидант в організмі, знаходиться в клітинних мембранах. Його антиоксидантну активність пов'язують з взаємодією з перекисними сполуками органічної природи. За фізіологічних умов у клітинах процеси окиснення ліпідів досить загальмовані через наявність у мембранах молекул-антиоксидантів, які здатні блокувати ланцюгові реакції окиснення. Фундаментальні і обсерваційні дослідження припускають, що вітамін Е може знизити ризик серцево-судинного захворювання. Але тільки в небагатьох тривалих дослідженнях оцінювались чоловіки з вихідним низьким ризиком серцево-судинного захворювання. Було виявлено, що додавання вітаміну Е не зменшило ризик основних серцево-судинних подій.

Селен в організмі, в основному, входить до складу цистеїну, карбоновий скелет якого походить із серину. Особливе місце серед біологічно активних речовин посідає селен-залежна глутатіонпероксидаза (ГПО). Більше 70 % активності ГПО плазми припадає на селен-залежний фермент і відповідає концентрації селеніту натрію і селен-цистеїну в крові. Особливе значення мають порушення активності ферменту в умовах патології, зокрема при окисних стресорних реакціях, оскільки ГПО регулює рівень вільнорадикального окиснення шляхом руйнування токсичних гідропероксидів і захисту мембран від їх шкідливої дії [274]. Засвоєння, метаболізм і включення селену до складу амінокислот і ферментів тісно пов'язані із забезпеченням вітаміном Е. Висловлено думку, що селен посилює антиоксидантну активність вітаміну Е при їх одночасному їх застосуванні [25].

ГПО знешкоджує найбільш небезпечні і агресивні вільні радикали, саме ті, з якими не можуть справитися інші антиоксиданти. Якщо селену недостатньо, то уражається найважливіша ланка АОЗ.

Спортсменам протягом тренувального циклу давали селен (у добовій дозі 50 мкг селену) з метою корекції імунних порушень. Було виявлено, що додаткове застосування селену сприяє зменшенню вираженості імунних розладів як в підготовчому і змагальному, так і в перехідному періоді [310].

Поступаючи з їжею, селен швидко всмоктується у 12-палій, клубовій кишці, менше – в сліпій і поперечній ободовій кишках. Транспорт здійснюється ферментативними елементами і плазмою. Найважливіша роль в цьому процесі належить еритроцитам. В еритроцитах під впливом системи глутатіон-глутатіонпероксидаза селеніт піддається перетворенню з утворенням комплексу селену з глутатіоном. Ліпопротеїди плазми крові містять приблизно 6 % загальної кількості селену в плазмі. Селен є природною складовою ЛНЩ. У людини найбільша концентрація селену реєструється в міокарді, потім у печінці і в скелетних м'язах. Встановлено,

що селен виводиться в основному через нирки, а також через кишки [34, 77, 94].

Селен є одним із найпотужніших антиоксидантів, основна функція якого – інгібування процесу перекисного окиснення ліпідів. Він захищає клітини від руйнівної дії вільних радикалів, сприяє утворенню антитіл, білих кров'яних тілець, які знищують бактерії і рак. Забезпечує утворення макрофагів, інтерферону (найважливішого противірусного білка), запобігає гепатиту, важких інфекційних захворювань [267]. Вміст селену в крові відображає його вміст в організмі і знаходиться в межах від 0,02 до 7,5 мг/л, становлячи в середньому 110-130 мкг/л.

Відомими є наступні основні механізми дії селену:

- активація 5-дейодиназ, які перетворюють тироксин у більш активний гормон – трийодтиронін шляхом відщеплення йоду від прогормону L-тироксину.
- забезпечення нормальної роботи одного із основних компонентів антипероксидазного захисту – селензалежної ГПО.

Основним пошкоджуючим фактором, який об'єднує ланки патогенезу селенодефіцитних станів, є накопичення продуктів вільнорадикального окиснення, при якому підвищується утворення алканенів, аленалів, холестерол-оксидантів. Порушується пул ПНЖК, у першу чергу арахідонату, пригнічується секреція простацикліну. Внаслідок цього змінюється обмін ліпідів. Некомпенсоване накопичення вільних радикалів супроводжується фрагментацією ряду білків, розривом ДНК.

Система глутатіону є однією із активних складових антиоксидантної системи захисту організму, яка відіграє значну роль у пригніченні патологічного процесу, її виснаження може призводити до виникнення серйозних цитотоксичних і деструктивних ушкоджень [146]. Таким чином, патологічний ланцюг, який утворюється (дефіцит селену – дисбаланс системи АОА), стає причиною окисної деструкції різноманітних мембран, що в мітохондріях призводить до їх набухання, лізису з паралельним пригніченням окисного фосфорилування.

Засвоєння, метаболізм і включення селену до складу амінокислот і ферментів тісно пов'язані із забезпеченням вітамінами-антиоксидантами Е, С, А і каротиноїдами. Доведено, що поєднаний дефіцит селену і вказаних нутрієнтів супроводжується зниженням глутатіонпероксидазної, дейодиназної активностей. Вказані порушення є фактором ризику розвитку атеросклерозу, пухлин, ураження нервової, серцево-судинної систем та інш. Встановлено, що при концентрації селену в сироватці крові нижче 0,4 мкмоль/л імовірність виникнення інфаркту міокарда зростає у 7 разів, а при вмісті 0,4-0,6 мкмоль/л – у 3 рази.

Висновок. З огляду на вищеописані літературні дані щодо поширеності АГ та тенденції до постійного зростання кількості ускладнень, причиною яких є несвоєчасна діагностика та лікування артеріальної гіпертензії, вивчення етіопатогенетичних особливостей перебігу АГ на фоні ФН є актуальним. Це зумовлене також підвищенням рівня смертності від ускладнень АГ. Під час аналізу даних літератури виявлені деякі суперечливі і недостатньо вивчені ланки етіопатогенезу даного захворювання, зокрема вплив фізичного навантаження на стан АОС при АГ. Відкритими на сьогоднішній день залишаються питання ранньої діагностики та своєчасного та адекватного лікування АГ.

Описані способи корекції АОЗ не враховують толерантність до ФН, а вивчення змін при ФН зазвичай проводяться без врахування корекції антиоксидантами, як також вивчають вплив тривалих навантажень, а не негайні зміни після короточасної ВЕМ. Це все вимагає подальших наукових досліджень та удосконалення лікувальної тактики.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Робота виконана на базі I-го та II-го терапевтичних відділень Клінічної лікарні Львівської залізниці. При виконанні роботи брали за основу загальноприйняті світові та вітчизняні нормативно-правові документи: основні стандарти GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика, 1966) [277], Конвенцію Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997) [304]; Гельсінську декларацію світової медичної асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2004 pp.) [133, 291, 297]; 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) [220]; Накази МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., № 66 від 13.02.2006 р. та № 690 від 23.09.2009 р. [110,292].

Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики ЛНМУ імені Данила Галицького протокол № 3 від 23 березня 2009 року.

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

Критерії включення:

- 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 та 2018 рр. 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.

Критерії виключення - у дослідження не включалися пацієнти із патологіями, які є протипоказами до проведення велоергометричної проби.

Абсолютні протипокази до проведення проби:

- гострий інфаркт міокарду;
- виражена недостатність кровообігу (важче ІА стадії);
- швидко прогресуюча чи нестабільна стенокардія;
- гіпертонічна хвороба III ступеня;
- аневризма судин;
- виражений аортальний стеноз;
- виражені порушення серцевого ритму (тахікардія вище 100-110 за 1 хв, політопні екстрасистоли);
- гострий тромбофлебіт;
- виражена дихальна недостатність;
- гострі інфекційні захворювання;
- гостра емболія легеневої артерії;
- важкі та гострі захворювання несерцевого походження;
- виражена АГ (САТ вище 220 мм рт.ст. чи ДАТ вище 130 мм рт.ст.);

Відносні протипокази до проведення проби:

- часті суправентрикулярні та шлуночкові екстрасистоли, миготлива аритмія;
- указані в анамнезі серйозні розлади серцевого ритму, схильність до раптової втрати свідомості;
- аневризма серця;

- помірний аортальний стеноз;
- ендокринні захворювання (цукровий діабет, зоб ендемічний і дифузний токсичний, мікседема) ;
- значне збільшення серця;
- значні зміни ЕКГ у спокої;

Стани, які вимагають особливої уваги і (чи) обережності:

- розлади провідності (повна атріовентрикулярна блокада, блокада лівої ніжки пучка Гіса, синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта);
- наявність імплантованого водія ритму серця з фіксованою частотою;
- порушення серцевого ритму;
- порушення електролітного балансу;
- застосування деяких ліків (препаратів наперстянки та інш.);
- стенокардія та інші прояви коронарної недостатності;
- виражена анемія;
- виражене ожиріння;
- ниркова, печінкова та інші види метаболічної недостатності;
- явні психоневротичні розлади;
- захворювання суглобів, нервів та нервово-м'язової системи, які перешкоджають проведенню проби.

Критерії припинення проби.

При визначенні індивідуальної толерантності до фізичного навантаження критерії припинення проби є набагато ширшими, ніж при проведенні діагностичного тесту. Рекомендовано використовувати клінічні та електрокардіографічні критерії. До клінічних критеріїв відносяться:

- виникнення приступу стенокардії;
- зниження АТ на 23-30 % від вихідного рівня;
- значне підвищення АТ (вище 230/130 мм рт. ст.) ;
- розвиток приступу задухи, вираженої задишки;
- поява різкої слабості;
- розвиток головокружіння, сильного головного болю, нудоти;

- відмова хворого від подальшого проведення проби (внаслідок страху чи неприємних суб'єктивних відчуттів).

До електрокардіографічних критеріїв припинення проби відносяться:

- горизонтальне, спрямоване косо вниз, коритоподібне зниження сегменту ST на 1 мм та більше;
- косонизхідне зниження сегмента ST зі зниженням точки j на 2 мм при Q-X вище чи дорівнює 50 % від відповідного QT;
- підйом сегменту ST на 1,5 мм;
- поява частих (1:10) екстрасистол та інших порушень збудливості міокарда (пароксизмальна тахікардія, миготлива аритмія та інш.);
- розвиток порушень атріовентрикулярної та внутрішньошлуночкової провідності;
- зміни комплексу QRS (різке зниження величини зубця R, поглиблення і розширення зубців Q чи QS, перехід зубця Q в QS).

За відсутності вище перерахованих ознак та симптомів виконання проби слід припинити при досягненні субмаксимальної ЧСС (75 % від максимальної вікової).

При обстеженні пацієнтів з коронарною недостатністю дотримуються більш строгих критеріїв припинення фізичного навантаження.

Так, наприклад, при визначенні толерантності до навантаження пробу потрібно закінчувати вже при зміщенні сегмента ST за ішемічним типом на 0,1 мВ (як і при підвищенні цього ж сегмента на цю ж величину), депресії за типом іS-T, яка перевищує 0,2 мВ, інверсії чи реверсії зубця T. Пробу припиняють при появі хоча б однієї із перерахованих вище ознак.

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 % (рис. 2.1).

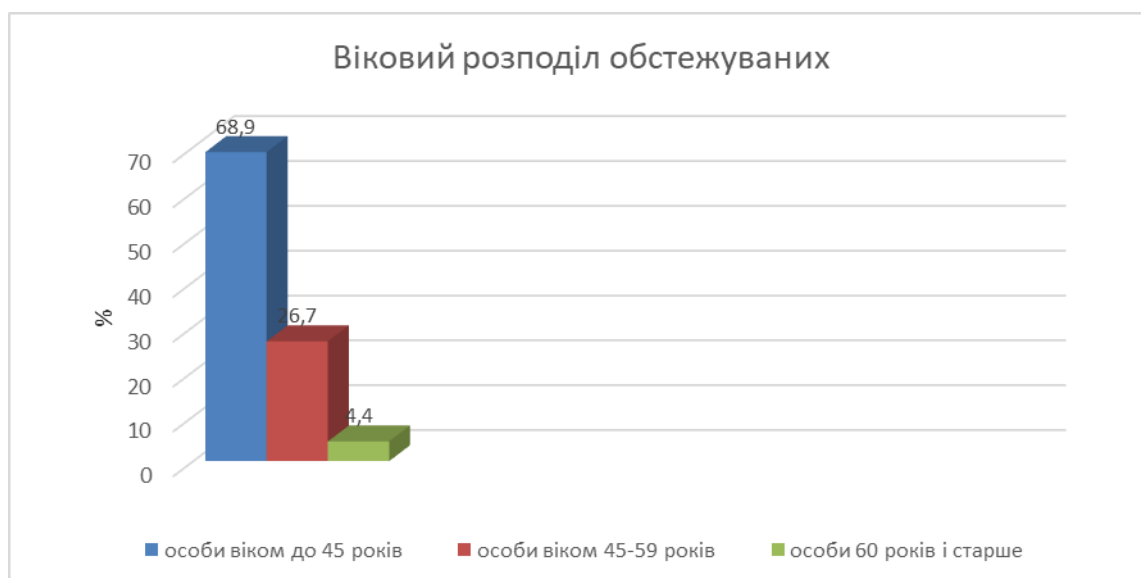


Рисунок 2.1 – Віковий розподіл обстежуваних

Серед усіх обстежуваних жінок було 32,7 %, чоловіків – 67,3 %.

У групі практично здорових середній вік становив $30,3 \pm 10,2$ роки. Серед них осіб жіночої статі було 13,5 %, а чоловічої – 86,5 %.

У групі осіб з артеріальною гіпертензією середній вік становив $42,14 \pm 1,17$ роки. Серед хворих на артеріальну гіпертензію осіб жіночої статі було 30,4 %, а чоловічої – 69,6 %.

Середня тривалість захворювання на артеріальну гіпертензію серед хворих осіб становила $8,7 \pm 0,8$ роки.

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 серед практично здорових осіб становив у середньому 25,5, а серед осіб з артеріальною гіпертензією – 27,14 (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Загальна характеристика груп дослідження

Ознака	Контрольна група	Дослідна група
Вік, роки	$30,32 \pm 1,69$	$42,14 \pm 1,17$
Маса тіла, кг	$77,57 \pm 1,60$	$80,08 \pm 1,69$
Зріст, см	$174,73 \pm 1,09$	$171,61 \pm 1,04$
ІМТ	$25,48 \pm 0,59$	$27,14 \pm 0,49$

Узагальнюючи дані щодо розподілу пацієнтів за віком і статтю, виявлено такі особливості:

Контрольна та дослідна групи були співставимі поміж собою за віком, масою тіла, зростом (рис.2.2) та індексом маси тіла (ІМТ). У пацієнтів обох груп відзначена надлишкова маса тіла ($ІМТ > 25,0$).

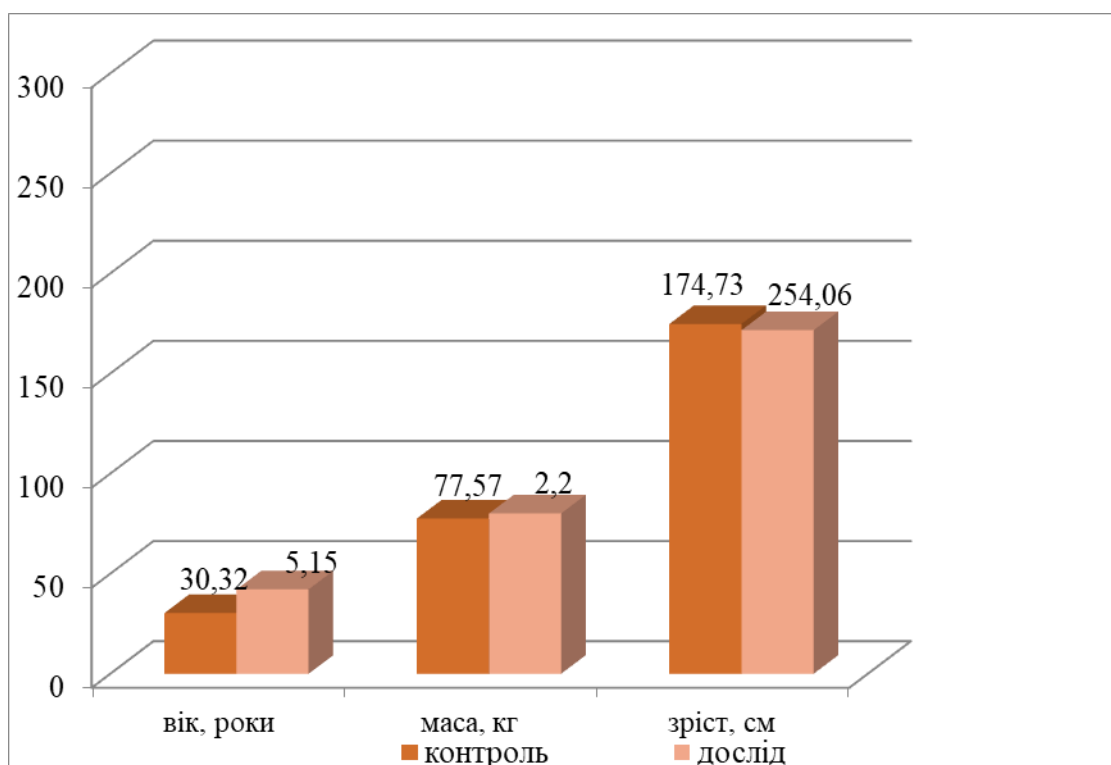


Рисунок 2.2 – Порівняння біометричних показників у дослідній та контрольній групах

При зборі анамнезу звертали увагу на наявність скарг, характерних для ІХС, порушень мозкового кровообігу, захворювань нирок. Визначали наявність сімейної артеріальної гіпертензії, серцево-судинних захворювань та цукрового діабету, а також факторів ризику атеросклерозу: куріння, гіперліпопротеїнемію, малорухомий спосіб життя, ожиріння, споживання кухонної солі, холестерину і насичених жирних кислот. Встановлювали тривалість захворювання на гіпертонію та методи її лікування. Для верифікації діагнозу артеріальної гіпертензії, окрім детального збору анамнезу, об'єктивного обстеження та

лабораторних досліджень проводили запис електрокардіограми, ЕхоКГ, УЗД сонних та периферичних артерій, обстеження очного дна.

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

Пацієнти дослідної групи в ході опитування висловлювали такі скарги: біль голови – 88,6 %, шум у вухах – 87,3 %, зниження працездатності – 48,1 %, мерехтіння «мушок» перед очима – 40,5 %, відчуття серцебиття – 30,4 %, поява задишки при фізичному навантаженні – 25,3 %, біль у ділянці серця – 22,8 %, пастозність гомілок – 8,9 % (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Поширеність скарг серед пацієнтів

Скарги	Контрольна група	Дослідна група
Біль голови	–	88,6±4,3 %**
Шум у вухах	–	87,3±4,7 %**
Зниження працездатності	–	48,1±7,1 %**
Мерехтіння «мушок» перед очима	–	40,5±7,0 %**
Відчуття серцебиття	–	30,4±6,8 %**
Задишка при фізичному навантаженні	–	25,3±6,1 %**
Біль у ділянці серця	–	22,8±5,9 %**
Пастозність гомілок	–	8,9±3,9 %*

Примітки: 1. * – наявна достовірна різниця ($p < 0,05$) між скаргами пацієнтів дослідної та контрольної груп.

2.** – наявна достовірна різниця ($p < 0,01$) між скаргами пацієнтів дослідної та контрольної груп.

Контрольна та дослідна групи були співставимі поміж собою за віком, масою тіла, зростом та індексом маси тіла (ІМТ). У пацієнтів обох груп відзначена надлишкова маса тіла (ІМТ > 25,0). У пацієнтів контрольної групи, на відміну від дослідної, скарг з боку серцево-судинної системи виявлено не було.

2.2 Дизайн дослідження

На I етапі дослідження (рис. 2.3) були проведені загальноклінічні обстеження, що включали збір скарг, детальне вивчення анамнезу з анкетуванням, об'єктивне обстеження (визначення частоти пульсу в горизонтальному і у вертикальному положенні, рівня систолічного і діастолічного артеріального тиску), визначення біохімічних показників (визначення 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, вітаміну Е та селену крові).

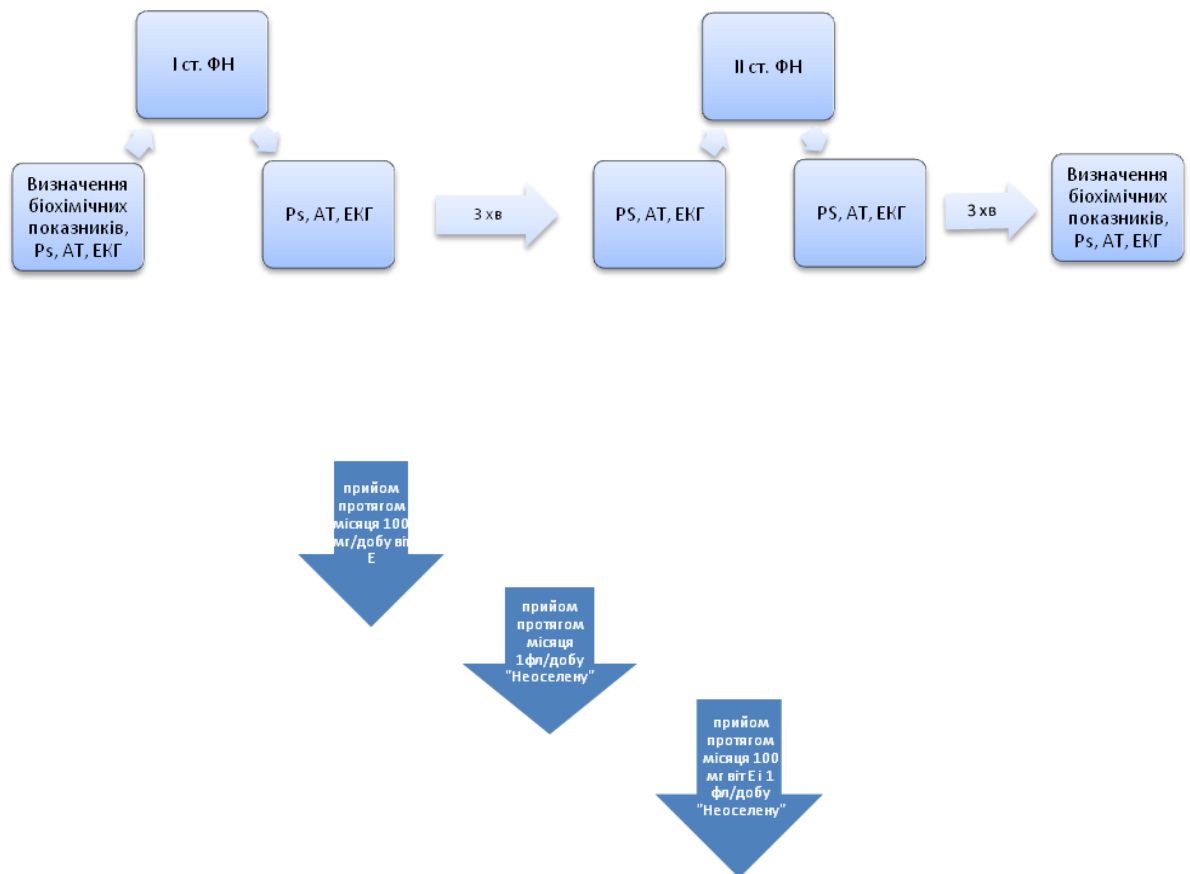


Рисунок 2.3 – Перший етап дослідження

Після цього всі обстежувані особи виконували на велоергометрі двоступеневе фізичне навантаження з інтенсивністю, яка відповідала 50 і 75 % належного максимального споживання кисню організмом. Тривалість

навантаження становила по 5 хвилин на кожному етапі з 3-хвилинним відпочинком між ними. На кожному етапі реєстрували електрокардіограму та вимірювали артеріальний тиск за методом С.П.Короткова.

Після велоергометричного навантаження знову проводився забір крові з ліктьової вени для визначення рівня усіх вище вказаних показників (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, вітаміну Е та селену крові).

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 (100 мг);

II група – 25 осіб, які впродовж 1 місяця отримували базову антигіпертензивну терапію в поєднанні з препаратом «Неоселен» (1 ст. л. розчину вмісту 1 флакона (10 мл), який попередньо розчиняють у 1 л води);

III група – 22 особи, які впродовж 1 місяця отримували базову антигіпертензивну терапію в поєднанні з вітаміном Е (100 мг) і «Неоселеном» (1 ст. л. розчину вмісту 1 флакона (10 мл), який попередньо розчиняють у 1 л води) на добу.

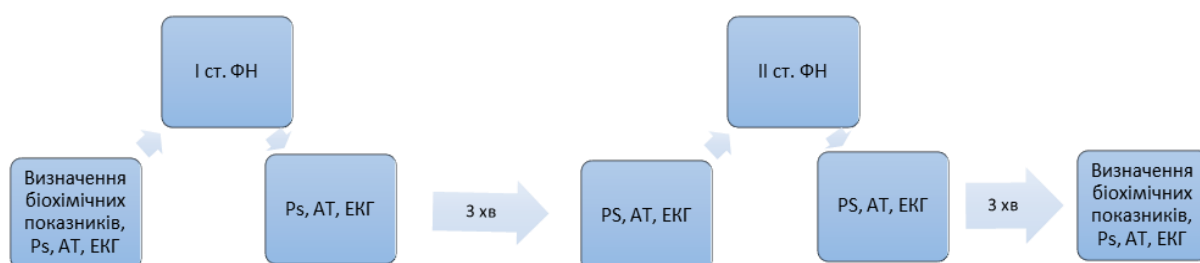


Рисунок 2.4 – Другий етап дослідження

На II етапі дослідження (рис. 2.4) через місяць проводилося обстеження пацієнтів, аналогічне тому, яке передувало лікуванню (об'єктивне обстеження, визначення біохімічних показників, 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 із записом електрокардіограми та вимірюванням артеріального тиску на кожному етапі. Після велоергометричного навантаження знову проводився забір крові з ліктьової вени для визначення рівня усіх вище вказаних показників.

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

Після велоергометричного навантаження знову проводився забір крові з ліктьової вени для визначення рівня усіх вище вказаних показників.

2.3 Клінічно-лабораторні та інструментальні методи дослідження

Загальноклінічне обстеження хворих. Клінічне обстеження хворих на артеріальну гіпертензію включало збір анамнезу з анкетуванням, характеристику скарг, вимірювання антропометричних показників, лабораторні та інструментальні (велоергометрія, електрокардіографія, ехокардіографія) методи дослідження.

При антропометричному дослідженні визначали зріст (см) та масу тіла (кг) з подальшим розрахунком індексу маси тіла (індексу Кетле), обвід талії, обвід стегон та їх співвідношення (значення вище 0,8 у жінок і 1,0 у чоловіків вказує на підвищений ризик атеросклерозу), $IMT = m(kg) / \text{зріст}(m^2)$. Оцінка маси тіла за класифікацією ВООЗ (1997) – нормальна маса тіла – IMT 19 - 24,9 kg/m^2 , надмірна маса тіла – IMT 25 - 29,9 kg/m^2 , ожиріння I-го ступеня – IMT 30 - 34,9 kg/m^2 , ожиріння II-го ступеня – IMT 35 - 39,9 kg/m^2 .

Велоергометричне дослідження проводили на велоергометрі в положенні сидячи із записом ЕКГ за загальноприйнятим протоколом.

ЕКГ-тест з дозованим фізичним навантаженням проводили при температурі комфорту, в кабінеті, достатньо обладнаному апаратурою, призначеною для серцево-легеневої реанімації.

Для контролю переносимості фізичних навантажень регулярно визначали ЧСС, величину АТ, стежили за зовнішнім виглядом і самопочуттям пацієнта. ЕКГ записували у спокої до навантаження у 12 загальноприйнятих відведеннях. Тривалість навантаження становила по 5 хвилин на кожному етапі з 3-хвилинним відпочинком між ними. На кожному етапі (безпосередньо відразу після навантаження та у відновлювальному періоді на 3-й хвилині відпочинку) реєстрували електрокардіограму у V_3 , V_4 , V_5 грудних відведеннях, які є достатньо інформативними, та вимірювали артеріальний тиск за методом С.П.Короткова. Пробу проводили у положенні пацієнта сидячи з частотою педалювання 60 обертів за 1 хвилину.

У здорових людей максимальна ЧСС, яка досягається при навантаженні, зменшується з віком. Можна говорити про досягнення гранично допустимої потужності навантаження, якщо у досліджуваного спостерігається максимальна ЧСС, яка орієнтовно визначається відніманням від 220 віку хворого. Величину навантаження, яке дається обстежуваному, визначали у кілограмометрах за хвилину чи у ватах (1 Вт відповідає 6 $kg \cdot m / \text{хв}$).

Оцінка результатів проби. При аналізі ЕКГ, записаних під час виконання фізичних навантажень, амплітуда і тривалість окремих елементів кривої визначали на підставі тих самих принципів, що і при обробці ЕКГ у спокої. Проводили визначення електричної осі серця. Критеріями «позитивного» тесту з навантаженням вважали горизонтальну чи косонисхідну депресію сегмента ST більше як на 1 мм.

Визначали ліпідний спектр крові (ЗХС, ТГ, ХС ЛПВГ), використовуючи набори реактивів «Філісіт-Діагностика» Україна. Рівень ЗХС визначали фотоколориметричним методом. Нормою вважали <4,9 ммоль/л. Вміст ТГ визначали ензиматичним колориметричним методом.

В крові здорових людей вміст ТГ становив $1,20 \pm 0,04$ ммоль/л. ХС ЛПВГ визначали фотоколориметричним методом, нормою вважали >1,0 ммоль/л. В крові здорових людей вміст ХС ЛПВГ становив $1,88 \pm 0,14$ ммоль/л.

Вміст ХС ЛПНГ визначали за формулою W.T/Friedwald:

$$\text{ХС ЛПНГ} = 3\text{ХС} - [\text{ХС ЛПВГ} + (\text{ТГ}/2,2)]$$

За норму вважали ХС ЛПНГ <3,0 ммоль/л. У крові здорових людей вміст ЛПНГ становив $2,05 \pm 0,19$ ммоль/л.

Наявність у крові С-реактивного протеїну визначали якісним методом за допомогою латексного серологічного тесту (реакція аглютинації) для визначення С-реактивного білка (AVITEX-CRP-тест (кат. NOD023). Відомо, що у здорових людей концентрація СРП у крові, визначена кількісним методом, не перевищує 6 мг/л, при цьому якісний метод констатує відсутність СРП.

Рівень селену в крові визначали за допомогою флуометричного методу. В основі методу лежить реакція між селеном і 2,3-діамінонафталеном (ДАН), яка в присутності метилоранжу і значенні рН близько 3 проходить з утворенням ДАН-селенового комплексу. Максимум поглинання комплексу припадає на 525 нм (шкалу екстинкцій встановлюють на 364 нм) [353].

Концентрація селену в крові здорових людей становить – 1,14 – 1,9 мкмоль/л.

Кількість вітаміну Е визначали в плазмі крові за допомогою спектрофлюориметричного методу шляхом осадження гексаном. Максимум поглинання комплексу припадає на 233 нм. Як антикоагулянт використовували розчин ЕДТА (заодно він інгібітор вільнорадикального окиснення) з розрахунку 1мг/1мл [135]. Рівень вітаміну Е в крові здорових людей становить 0,5 – 2 мг/100 мл.

Проводили також визначення дієнових кон'югатів у плазмі крові та в еритроцитах за допомогою спектрофотометричного способу з використанням гептану, ізопропілового спирту і соляної кислоти. Спектрофотометрія проводилася на довжині хвиль 233 нм [354]. Вміст дієнових кон'югатів в крові здорових людей становить $0,37 \pm 0,08$ од. опт. щ/мг.

Проводили визначення рівня загальних, білкових і небілкових SH-груп у плазмі крові і в еритроцитах за допомогою фотоелектроколориметричного методу. Метод базується на еквівалентній взаємодії молекулярного йоду з вільними SH-групами білків і низькомолекулярних сполук в присутності 1 М KI при pH 7,6. Проводили титрування SH-груп 0,001 н. розчином йоду в присутності крохмалю до появи фіолетово-рожевого забарвлення. Використовували світловий фільтр 500 нм [126]. Вміст білкових SH-груп визначають за різницею загальних і небілкових SH-груп. У здорових людей рівень загальних SH-груп в крові становить – $12,4 \pm 0,18$ ммоль/л, в сироватці – $2,43 \pm 0,03$ ммоль/л, небілкових в крові – $1,92 \pm 0,02$ ммоль/л, небілкових в сироватці – $0,85 \pm 0,01$ ммоль/л, білкових в крові – $10,4 \pm 0,21$ ммоль/л, білкових в сироватці – $1,58 \pm 0,08$ ммоль/л.

Проводили спектрофотометричне визначення відновленого глутатіону еритроцитів. Принцип методу базується на властивості глутатіону реагувати з надлишком алоксану, утворюючи сполуку з максимумом поглинання на довжині хвилі 305 нм [150]. Кількість утвореного комплексу пропорційна вмісту утвореного глутатіону. Вміст відновленого глутатіону в еритроцитах у здорових людей становить 1070 ± 403 мкмоль/л. Ступінь окиснення відновленого глутатіону в процесі аналізу складає $39,91 \pm 16,01$ %.

Дослідження активності аргінази проводили за методом R. Davis [176] за кількістю утвореної в реакції сечовини. Дослідження проводили в два етапи. Спочатку 0,1 мл досліджуваної плазми доводили фізіологічним розчином до 0,5 мл, після чого додавали 0,1 мл буферу (0,1 М гліцину/NaOH, pH 9,5, 0,1 мл 10 мМ MnCl_2 , 0,1 мл 0,25 М аргініну), після чого інкубували при 37° С протягом 30 хв. Реакцію зупиняли, додаючи 0,1 мл 10 % H_2SO_4 . Об'єм досліджуваної проби доводили дистильованою водою до 2 мл. Додавали 0,1 мл 4 % ізонітропропіофенолу на 95 % етанолі і кип'ятили впродовж 60 хв. Потім проби охолоджували при кімнатній температурі і через 15-20 хвилин вимірювали величину оптичної густини при 540 нм.

Активність ензиму виражали в мкмоль сечовини/хв·мг білка.

Концентрацію нітрит-аніона, кінцевого стабільного продукту метаболіту NO, визначали, використовуючи відцентрифуговану при охолодженні кров у розведенні 1:10 та реактив Гріса [203]. 0,2 мл дослідної проби вносили в центрифужну пробірку, додавали 0,2 мл 4 % розчину їдкого натру та інкубували, перемішуючи на бані з льодом протягом 10 хв. Потім додавали 0,4 мл дистильованої води та 1,2 мл 4 % розчину сульфату цинку. Витримували на водяній бані з льодом 10 хв. Центрифугували 20 хв при температурі + 4° С зі швидкістю 15000 об/хв. До 1,4 мл відібраного супернатанту додавали 1,4 мл суміші (1:1) 0,1 % N-нафтилетилендіаміну гідрохлориду та 1% сульфанілової кислоти, приготовлених на 5 % ортофосфорній кислоті (цю суміш зберігали не більше 12 годин). Пробу поміщали на 15 хв у затемнене місце для розвитку забарвлення, вимірювали екстинцію за допомогою спектрофотометра при довжині хвилі 550 нм проти контролю. Контроль – 8 % білковий розчин, оброблений за методикою досліджу. Перерахунок здійснювали за калібрувальним графіком, який отримували стандартними розчинами із концентрацією NaNO_2 від 1 до 250 мкмоль/г. Отримані результати представляли у мкмоль/г та у мкмоль/л.

Визначали концентрації L-аргініну у плазмі крові за методом Т. Л. Алейнікової [2]. До 0,5 мл плазми додавали 0,5 мл 5 % трихлороцтової кислоти і центрифугували протягом 10–15 хв при 3000 об/хв. Відбирали

0,5 мл надосадової рідини, додавали 1 мл 5 % розчину NaOH, 0,05 мл 0,02 % спиртового розчину нафтолу, 0,05 мл гіпобромідного реактиву, 0,2 мл 10 % розчину сечовини, доводили дистильованою водою до 4 мл. Через 20 хв спектрофотометрували при довжині хвилі 500 нм. Проби і контроль спектрофотометрували проти води. Контроль містив ті ж реактиви, що й дослід, крім плазми крові.

Як стандарт для побудови калібрувального графіку для визначення концентрації L-аргініну, використовували 5 мг солянокислого аргініну, ($C_6H_{15}O_2N_4Cl$) розчиняли в 100 мл води – 5000 мкг та готували розведення, що містило від 5 до 40 мкг L-аргініну. Результати представляли у мкг/мл.

Метод визначення суми нітратів та нітритів базується на реакції утворення забарвленого комплексу з реактивом Гріса [59]. 0,1 мл плазми розчиняли у 0,51 мл води, осаджували білок шляхом внесення 0,3 мл 3 н розчину хлорної кислоти, центрифугували при 12000g. Відбирали 0,27 мл супернатанту, додавали 0,03 мл 3 М розчину аміаку, 0,06 мл 0,1 М розчину хлоридної кислоти, 0,6 мл 10 % розчину оцтової кислоти, 30 мг суміші (1:100) цинкового пилу та мангану сульфату (для відновлення нітрату до нітриту) або мангану сульфату (у випадку визначення нітрит-аніону), 0,54 мл реактиву Гріса. Усі реактиви готували на воді для ін'єкцій. Готову суміш струшували і центрифугували при 15000 g. Екстинкцію супернатанту визначали при довжині хвилі 550 нм. Контролем служила дистильована вода. Концентрацію визначали за калібрувальним графіком (у мкмоль/л) [59].

Вміст ТБК-активних продуктів у плазмі крові визначали за методом Р. А. Тімірбулатова [120]. Змішували плазму крові з 10 мМ фосфатним буфером у 125 мМ KCl і доводили об'єм до 8 мл, додавали 0,5 мл 1 мМ розчину $KMnO_4$ (кінцева концентрація 0,06 мМ). Інкубували 10 хв, додавали 0,5 мл 10 мМ розчину $FeSO_4$ і через 5 хв дослід припиняли. Температура підтримувалася у межах 24 градусів за Цельсієм. Тест із тіобарбітуровою кислотою проводили так: з інкубаційної суміші перед кожним внесенням $KMnO_4$ і $FeSO_4$, та в кінці досліду забирали проби об'ємом 0,5 мл. Для зупинки реакції ПОЛ у пробірки додавали 1 мл 20 % розчину трихлороцтової

кислоти і проводили реакцію з тіобарбітуровою кислотою – у пробу послідовно додавали 0,5 мл 1 н HCl, 1 мл 0,7 % розчину тіобарбітурової кислоти, отриману суміш тримали на водяній бані при 95 градусів за Цельсієм протягом 20 хв. Суміш охолоджували і центрифугували 10 хв при 3000 об/хв. Оптичну щільність надосадової рідини визначали при довжині хвилі 535 нм на спектрофотометрі СФ-46 проти контрольної проби, що не містила плазми [120]. Отримані результати представляли у мкмоль/л крові.

Визначення активності СОД (КФ 1.15.1.11) у плазмі крові проводили за методом С. Чеварі [132]. До 0,1 мл плазми, розведеної 1:10 фізіологічним розчином, послідовно додавали 0,5 мл 96 % етилового спирту та 300 мг KH_2PO_4 , струшували протягом 10 хв. Потім центрифугували при 5000 об/хв протягом 30 хв. Після цього відбирали 0,1 мл супернатанту (дослідна проба). В контрольну та дослідну проби вносили по 1,5 мл інкубаційної суміші (37 мг ЕДТА-Na, 330 мг нітротетразолію синього, 55 мг феназинметасульфату, розчинених у 300 мл 0,15 М фосфатного буферу (4,48 г Na_2HPO_4 , 0,25 г KH_2PO_4 , pH=7,8), і дистильовану воду – в контрольну пробу. До дослідної і контрольної проб додавали 0,05 мл розчину НАДН. Інкубували у темряві протягом 10 хв. Екстинкцію вимірювали на спектрофотометрі СФ-26 при довжині хвилі 540 нм проти контролю. Розрахунки проводили за формулою: активність ферменту визначали за відсотком інгібування утворення нітроформазау. Активність СОД вираховували за формулою $\text{СОД (\%)} = \frac{E_k - E_d}{E_k} \cdot 100 \%$, де E_k та E_d – екстинкція контрольної та дослідної проб, відповідно. Супероксиддисмутазну активність виражали в умовних одиницях (1 ум. од.= 50 % інгібування реакції утворення нітроформазау) на 1 мг білка.

Результати виражали у мкмоль НСТ/ хв·мл.

Активність каталази у плазмі крові визначали за методом М. Корольюка [71]. До 0,1 мл плазми (на 1 мл трис-HCl - буфера, 0,05 М, pH 7,8) додавали 2 мл 0,03 % розчину перекису водню. У контрольну пробу замість плазми додавали 0,1 мл дистильованої води. Реакцію зупиняли через 10 хв, додавши 1 мл 4 % молібдату амонію. Інтенсивність забарвлення вимірювали на спектрофотометрі при довжині хвилі 410 нм проти контролю, у який замість

перекису водню додавали 2 мл води. Активність каталази плазми крові розраховували за формулою: $E = \frac{A_{\text{кон}} - A_{\text{досл}}}{K \times t \times V}$,

де: E – активність каталази (мкат/л),

$A_{\text{кон}} - A_{\text{досл}}$ – екстинкція контрольної і дослідної проб,

K – коефіцієнт мілімолярної екстинкції перекису водню ($22,2 \cdot 10^3 \text{ мМ}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$), t – час інкубації (600 сек), V – об'єм проби (0,1 мл).

Результати представляли у мкмоль $\text{H}_2\text{O}_2/\text{хв} \cdot \text{мл}$.

Кількісне визначення концентрації білків проводили, використовуючи метод О. Lowry [245], що поєднує реакцію на пептидні зв'язки і реакцію Фоліна на тирозин і триптофан. Досліджуваний розчин, що містив 0,1 мл плазми крові, доводили дистильованою водою до 0,4 мл. Змішували із 2 мл реактиву (до 50 мл 2 % розчину карбонату натрію приготовленому на 0,1 М розчині NaOH додавали 1 мл 0,5 % розчину $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ приготовленому на 1 %-му розчині цитрату натрію, і залишали при кімнатній температурі на 10 хвилин). Потім додавали 0,2 мл реактиву Фоліна-Чокальтеу, перемішували і через 30–40 хвилин вимірювали величину оптичної густини при $\lambda = 750 \text{ нм}$ на спектрофотометрі.

Визначення гідроген сульфід у плазмі крові проводили за R.A Dombkowski [179]. У пробірки дослідних проб додавали 0,5 мл 1 % ацетату цинку, 2,0 мл води та 0,1 мл плазми крові. Додавали 0,5 мл *n*-фенілендіаміну та 0,4 мл FeCl_3 . Перемішували та інкубували 5 хв. при кімнатній температурі. Потім додавали 1,0 мл 20 % трихлороцтової кислоти, струшували та центрифугували 20 хвилин при 3000 об/хв. Контрольну пробу готували так само, але замість плазми брали 0,03 мл води та 0,07 мл розчину альбуміну. Стандартну пробу готували як дослідну, але замість плазми брали такий самий об'єм розчину стандарту (10 мкг/мл). Екстинкцію дослідних, контрольних та стандартних проб вимірювали на ФЕК в кюветах товщиною 0,5 см проти води при $\lambda = 540 \text{ нм}$. Результати представляли у мкмоль/л.

Кортизол в крові визначали імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією за допомогою аналізатора Cobas 6000

і тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія) [351]. Нормою вважали межі 6,2-19,4 мкг/дл. Коефіцієнт перерахунку - мкг/дл $\times$ 27,586=нмоль/л.

2.4 Статистичні методи

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 Стьюдента 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 Манном-Уїтні та метод логістичної регресії. Для всіх видів аналізу різницю вважали статистично достовірною при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, ПОКАЗНИКИ ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ, ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ПІД ЧАС ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Завданням даного розділу, відповідно до структури дослідження, було порівняти результати клінічних та інструментально-лабораторних обстежень у 79 хворих на артеріальну гіпертензію II стадії. З метою порівняння досліджуваних показників з варіантами норми обстежено 37 практично здорових осіб.

3.1 Клінічна характеристика обстежуваних

3.1.1 Рівні АТ обстежуваних

Було проведене порівняння показників систолічного, діастолічного та пульсового артеріальних тисків у хворих та у здорових осіб. В обстежених хворих на артеріальну гіпертензію рівень САТ був у межах 110-180 мм.рт.ст. (в середньому $151,6 \pm 1,9$), рівень ДАТ знаходився в межах 70-110 мм.рт.ст. (в середньому $88,1 \pm 2,3$), а ПАТ коливався в межах від 30 до 80 мм.рт.ст (в середньому $63,5 \pm 1,4$).

Показники САТ, ДАТ та ПАТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією достовірно перевищували аналогічні рівні здорових осіб ($p < 0,005$). У хворих на АГ рівень САТ, у порівнянні з групою здорових осіб, був вищим на 18,6 % ($p < 0,05$), ДАТ – на 9,3 % ($p < 0,05$), а ПАТ – на 34,5 % ($p < 0,05$) (таб. 3.1).

Таблиця 3.1 – Рівні АТ досліджуваних хворих

Показник, од. виміру	Здорові	Хворі на АГ
САТ, мм рт.ст. Різниця показника у % у порівнянні зі здоровими	127,8±2,7	151,6±1,9* 18,6
ДАТ, мм рт.ст. Різниця показника у % у порівнянні зі здоровими	80,6±1,3	88,1±2,3* 9,3
ПАТ, мм рт.ст. Різниця показника у % у порівнянні зі здоровими	47,2±1,1	63,5±1,4* 34,5

Примітка. * – достовірність різниці даних порівняно з величинами здорових осіб ($p < 0,05$).

3.1.2 Показники ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію

Було проведене порівняння показників ліпідного обміну у хворих та у здорових осіб.

Згідно з наведеними у табл. 3.2 даними, у хворих на АГ виявились підвищеними ЗХС і ТГ у порівнянні із здоровими особами.

Вміст ЗХС у сироватці крові хворих на АГ був вищим на 34,9 % у порівнянні зі здоровими ($p < 0,001$). Рівень ТГ перевищував показники у порівнянні зі здоровими особами відповідно на 84,4 % ($p < 0,001$).

Поміж хворих на АГ вміст ХС ЛПВГ був нижчим на 38,1 % ($p < 0,001$), ніж серед здорових обстежуваних. Відмічалось також підвищення рівня атерогенної фракції ХС ЛПНГ у хворих на артеріальну гіпертензію II стадії на 96,2 % ($p < 0,001$) у порівнянні зі здоровими особами (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Порівняльна характеристика показників ліпідного обміну у обстежених хворих на артеріальну гіпертензію і здорових осіб

Показник, од. виміру	Здорові	Хворі на АГ
ЗХС, ммоль/л	4,12±0,04	5,56±0,05**
Різниця показника у % порівняно зі здоровими		+34,95
ТГ, ммоль/л	1,15±0,02	2,12±0,07**
Різниця показника у % порівняно зі здоровими		+84,35
ЛПВГ, ммоль/л	1,76±0,02	1,09±0,02*
Різниця показника у % порівняно зі здоровими		-38,10
ЛПНГ, ммоль/л	1,83±0,05	3,59±0,06**
Різниця показника у % порівняно зі здоровими		+96,18

Примітка. Достовірність різниці даних порівняно з величинами здорових осіб (* – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$).

3.1.3 Ехосонографія серця

Було проведене порівняння деяких даних ультрасонографії серця (товщини правого шлуночка, міжшлуночкової перегородки, товщини лівого шлуночка та його стінки, товщини лівого передсердя, товщини висхідного відділу аорти, фракції викиду) у хворих та у здорових осіб.

Ультразвукове дослідження серця дозволило виявити особливості деяких показників у хворих на артеріальну гіпертензію (ІІ група) у порівнянні з контрольною групою практично здорових осіб (І група).

За даними ультрасонографії серця, у ІІ групі спостерігалось достовірно більша товщина стінки лівого шлуночка, як і товщина міжшлуночкової перегородки, лівого передсердя і шлуночка, висхідного відділу аорти, а також розміри лівого шлуночка. Величина фракції викиду достовірно не відрізнялася у представників обох груп (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Дані ультрасонографії серця у пацієнтів з АГ в порівнянні з контрольною групою

Показник, од.виміру	Здорові	Хворі на АГ
ПШ, см	1,71±0,05	2,43±0,45*
МШП, см	0,95±0,02	1,10±0,01*
ЛШ, см	4,48±0,05	4,71±0,03*
Стінка ЛШ, см	0,97±0,06	1,06±0,03*
ЛП, см	3,21±0,07	4,00±0,01*
ВА, см	2,98±0,03	3,47±0,02*
ФВ (%)	64,8±0,5	60,2±1,2

Примітки: 1.* ПШ – товщина правого шлуночка; МШП – товщина міжшлуночкової перегородки; ЛШ – товщина лівого шлуночка; Стінка ЛШ – товщина стінки лівого шлуночка; ЛП – товщина лівого передсердя; ВА – товщина висхідного відділу аорти; ФВ – фракція викиду;

2.* – вірогідність різниці між показниками I та II груп ($p < 0,05$).

3.2 Особливості змін рівня артеріального тиску під впливом фізичного навантаження у хворих на артеріальну гіпертензію

Завданням даного розділу, відповідно до структури дослідження, було порівняти зміни артеріального тиску та пульсу у дослідній та контрольній групах під час двоступеневого велоергометричного навантаження.

До фізичного навантаження середні показники систолічного артеріального тиску були вищими у групі хворих на артеріальну гіпертензію (II група) порівняно зі здоровими (I група) на 18,2 % ($p < 0.001$).

Діастолічний артеріальний тиск в осіб з артеріальною гіпертензією до ВЕМ перевищував показники групи контролю на 9,9 % ($p = 0,001$). Після велоергометричного навантаження однакової інтенсивності систолічний і діастолічний артеріальний тиск був вищим у другій групі порівняно з

першою або спостерігалася тенденція до такого переважання (табл. 3.4 і табл. 3.5).

Таблиця 3.4 – Зміна показників систолічного артеріального тиску (мм рт. ст.) під впливом фізичного навантаження

Період спостереження	Перша група	Друга група
До навантаження	127,8±2,7	151,6±1,9
Після навантаження I ступеня	161,0±4,7**	173,5±4,5**
Після першого відпочинку	132,2±2,4*	152,7±3,5
Після навантаження II ступеня	181,3±4,9**	189,8±4,0**
Після другого відпочинку	137,3±2,6**	152,5±2,9

Примітка. Достовірність різниці порівняно з величинами до навантаження (* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$).

Систолічний артеріальний тиск у I групі (здорових осіб) високо достовірно підвищувався після I та II ступеня навантаження в порівнянні з вихідними показниками. Через 3 хв відпочинку величини тиску знижувалися, але повернення до вихідних цифр не відбувалося.

У II групі (пацієнти з артеріальною гіпертензією) систолічний артеріальний тиск теж з високою достовірністю підвищувався порівняно з вихідними величинами як після I так і після II ступеня навантаження. Після відпочинку в осіб, хворих на артеріальну гіпертензію, систолічний артеріальний тиск не відрізнявся від вихідних величин (рис. 3.1).

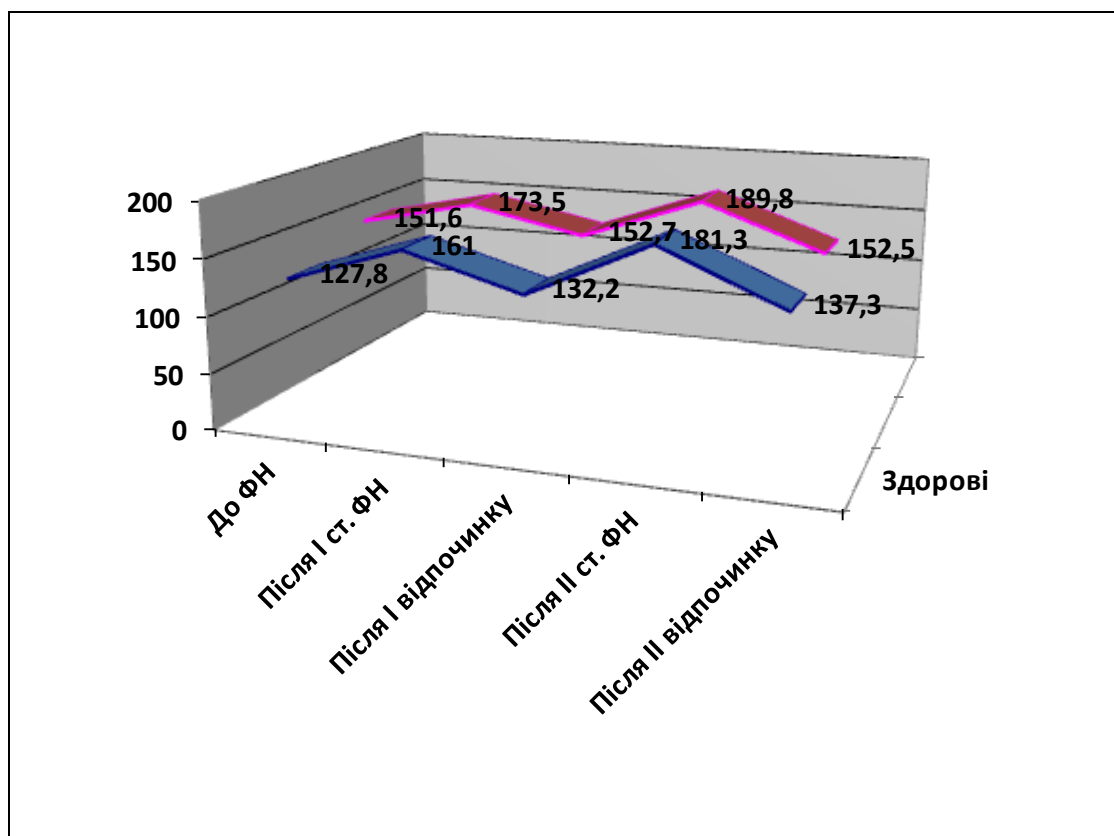


Рисунок 3.3 Динаміка зміни систолічного артеріального тиску під час двоступеневого фізичного навантаження у пацієнтів дослідної та контрольної груп

Діастолічний тиск у відповідь на вказане фізичне навантаження не реагував ні у здорових, ні у хворих осіб на артеріальну гіпертензію (табл. 3.6).

Таблиця 3.5 – Зміна показників діастолічного артеріального тиску (мм рт. ст.) під впливом фізичного навантаження

Період спостереження	Перша група	Друга група
1	2	3
До навантаження	80,6±1,3	88,6±1,9**
Після навантаження I ступеня	80,6±2,5	88,1±2,95

Продовження таблиці 3.5

1	2	3
Після першого відпочинку	79,3±1,4	87,1±2,3**
Після навантаження II ступеня	79,4±3,2	86,1±4,0
Після другого відпочинку	79,4±2,3	83,6±1,9

Примітка. Достовірність різниці порівняно з величинами до навантаження (* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$).

Після II-го відпочинку у хворих осіб спостерігалась навіть незначне зниження діастолічного артеріального тиску нижче вихідних показників ($p = 0,058$) (рис. 3.2).

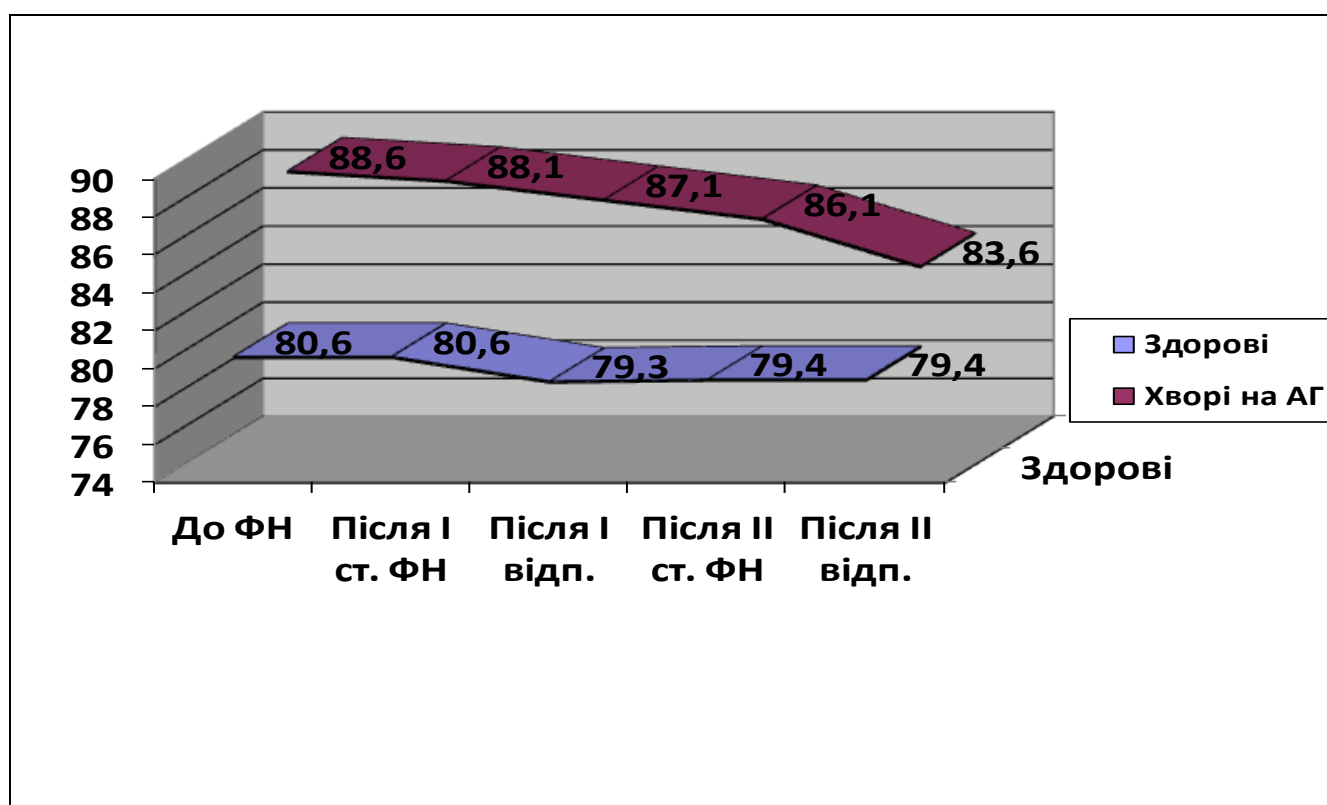


Рисунок 3.2 – Динаміка зміни діастолічного артеріального тиску під час двоступеневого фізичного навантаження у пацієнтів дослідної та контрольної груп

3.3 Перекисне окиснення ліпідів і антиоксидантна система при фізичному навантаженні у хворих на артеріальну гіпертензію

Оскільки при артеріальній гіпертензії відбувається посилення процесів перекисного окиснення ліпідів з утворенням і накопиченням у крові похідних полієнових жирних кислот та токсичних діальдегідів, то у рамках дослідження завданням даного розділу було проаналізувати ряд біохімічних показників венозної крові, які характеризують стан антиоксидантного захисту: загальні сульфгідрильні групи плазми, загальні сульфгідрильні групи еритроцитів, небілкові сульфгідрильні групи плазми, небілкові сульфгідрильні групи еритроцитів, білкові сульфгідрильні групи плазми, білкові сульфгідрильні групи еритроцитів, дієнові кон'югати плазми, дієнові кон'югати еритроцитів, малоновий діальдегід плазми, активна форма малонового діальдегіду плазми, відновлений глутатіон еритроцитів, вітамін Е плазми та селен крові. Так як існує думка, що фізичне навантаження збільшує генерацію вільних радикалів і стимулює перекисне окиснення ліпідів, то дані показники досліджувались у пацієнтів обох груп до та після фізичного навантаження.

Нами було виявлено достовірну різницю між показниками після навантаження у межах груп, а також між показниками в аналогічний період між контрольною та дослідною групами (табл. 3.6 та табл. 3.7).

Таблиця 3.6 – Рівні SH-груп пацієнтів контрольної і дослідної груп і їх зміни після фізичного навантаження

Показники	Контрольна група		Дослідна група	
	до ФН	Після ФН	до ФН	після ФН
	до ФН	після ФН	до ФН	після ФН
1	2	3	4	5

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5
Загальні SH-групи плазми, мкмоль/л	2,20±0,09	2,22±0,09	2,12±0,08	2,21±0,08
Загальні SH-групи еритроцитів, мкмоль/л	23,30±1,19	21,73±1,18	23,73±1,12	21,07±1,05
Небілкові SH-групи плазми, мкмоль/л	0,55±0,03	0,62±0,03	0,53±0,03	0,56±0,03
Небілкові SH-групи еритроцитів, мкмоль/л	8,03±0,43	6,51±0,36**	6,75±0,31#	5,15±0,25**##
Білкові SH-групи плазми, мкмоль/л	1,66±0,09	1,61±0,08	1,78±0,09	1,61±0,08
Білкові SH-групи еритроцитів, мкмоль/л	15,43±0,84	16,18±0,92	16,34±0,75	16,55±0,86

Примітки: 1. * – наявна достовірна різниця ($p<0,05$) після навантаження у межах групи;

2. ** – наявна достовірна різниця ($p<0,01$) після навантаження у межах групи;

3. # – наявна достовірна різниця ($p<0,05$) між показниками в аналогічний період між контрольною і дослідною групами;

4. ## – наявна достовірна різниця ($p<0,01$) між показниками в аналогічний період між контрольною і дослідною групами.

Відзначено зниження рівня небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів у пацієнтів контрольної групи після фізичного навантаження: до навантаження показник становив $8,03\pm0,43$ мкмоль/л, після – $6,51\pm0,36$

мкмоль/л. Зміни спостерігалися лише зі сторони небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів – вони були достовірно нижчими до і після навантаження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в порівнянні зі здоровими особами, а також достовірно знижувалися після велоергометрії як у здорових, так і у хворих (рис. 3.3). Достовірних змін після велоергометрії серед інших SH-груп не спостерігалось як у контрольній, так і в дослідній групах.

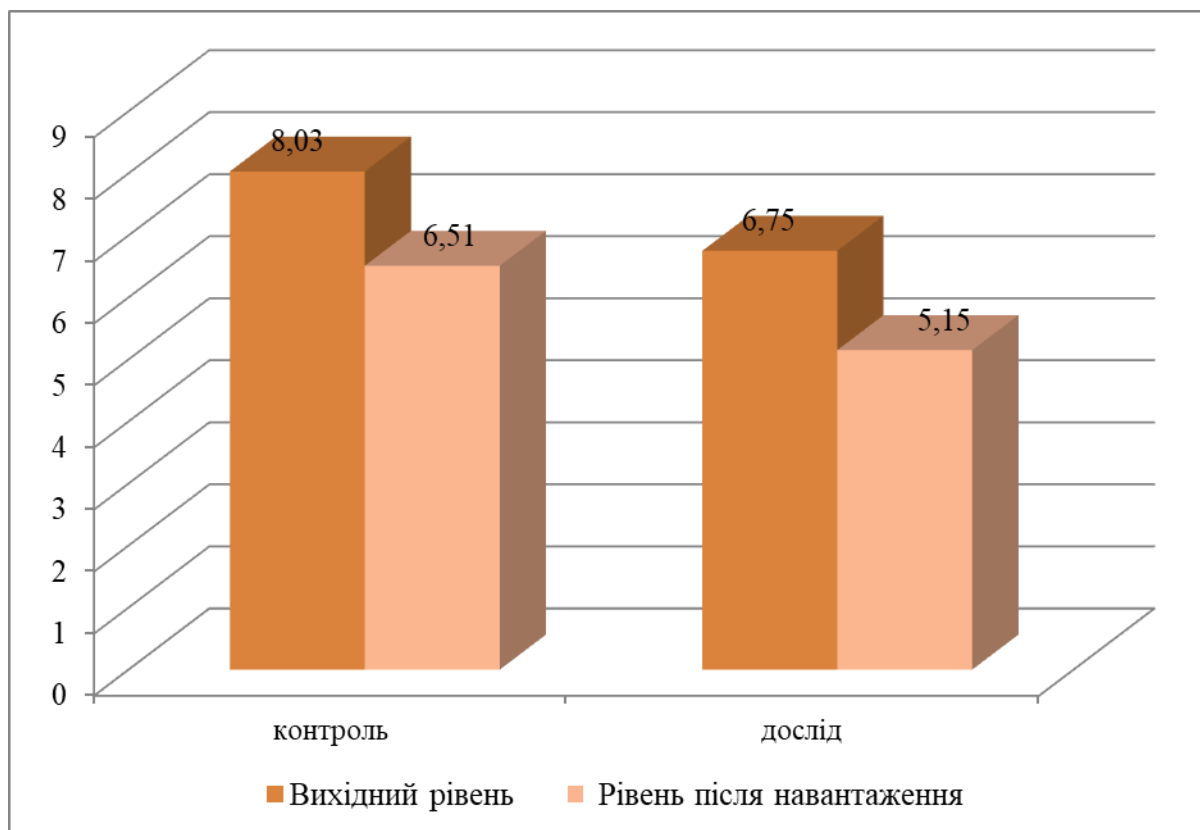


Рисунок 3.3 – Відмінності у рівні небілкових SH-груп еритроцитів у пацієнтів дослідної та контрольної груп до та після фізичного навантаження

Достовірно зріс рівень дієнових кон'югатів еритроцитів після фізичного навантаження: до велоергометрії цей показник склав $1,5 \pm 0,08$ од/л, після – відповідно $1,8 \pm 0,10$ од/л., а також рівні малонового діальдегіду плазми та відновленого глутатіону еритроцитів (з $1,78 \pm 0,09$ до $2,20 \pm 0,11$ мкмоль/л та з $217,05 \pm 11,35$ до $254,06 \pm 13,50$ мкмоль/л відповідно) (табл. 3.8).

Таблиця 3.7 Деякі біохімічні показники пацієнтів контрольної і дослідної груп і їх зміни після фізичного навантаження

Показники	Контрольна група		Дослідна група	
	До ФН	Після ФН	До ФН	Після ФН
Дієнові кон'югати плазми, од/л	1,98±0,11	2,02±0,11	2,16±0,10	2,16±0,11
Дієнові кон'югати еритроцитів, од/л	1,50±0,08	1,80±0,10*	1,67±0,08	1,54±0,07#
Малоновий діальдегід плазми, мкмоль/л	1,78±0,10	1,61±0,09	1,78±0,09	2,20±0,11**##
Активна форма малонового діальдегіду плазми, мкмоль/л	31,32±1,64	29,68±1,55	37,77±1,78 #	38,02±1,80##
Відновлений глутатіон еритроцитів, мкмоль/л	186,4±10,5	210,6±11,0	217,1±11,4	254,1±13,5*#
Вітамін Е плазми, мкмоль/л	2,85±0,16	2,98±0,16	3,90±0,17# #	4,17±0,20##
Селен крові, мкмоль/л	1,18±0,06	1,19±0,05	1,38±0,07#	1,42±0,07##

Примітки: 1. * – наявна достовірна різниця ($p < 0,05$) після навантаження у межах групи;

2. ** – наявна достовірна різниця ($p < 0,01$) після навантаження у межах групи;

3. # – наявна достовірна різниця ($p < 0,05$) між показниками в аналогічний період між контрольною і дослідною групами;

4. ## – наявна достовірна різниця ($p < 0,01$) між показниками в аналогічний період між контрольною і дослідною групами.

Встановлено достовірні відмінності ($p < 0,05$) між рівнями небілкових сульфгідрильних груп та дієнових кон'югатів еритроцитів у пацієнтів контрольної групи до та після фізичного навантаження (рис. 3.4).

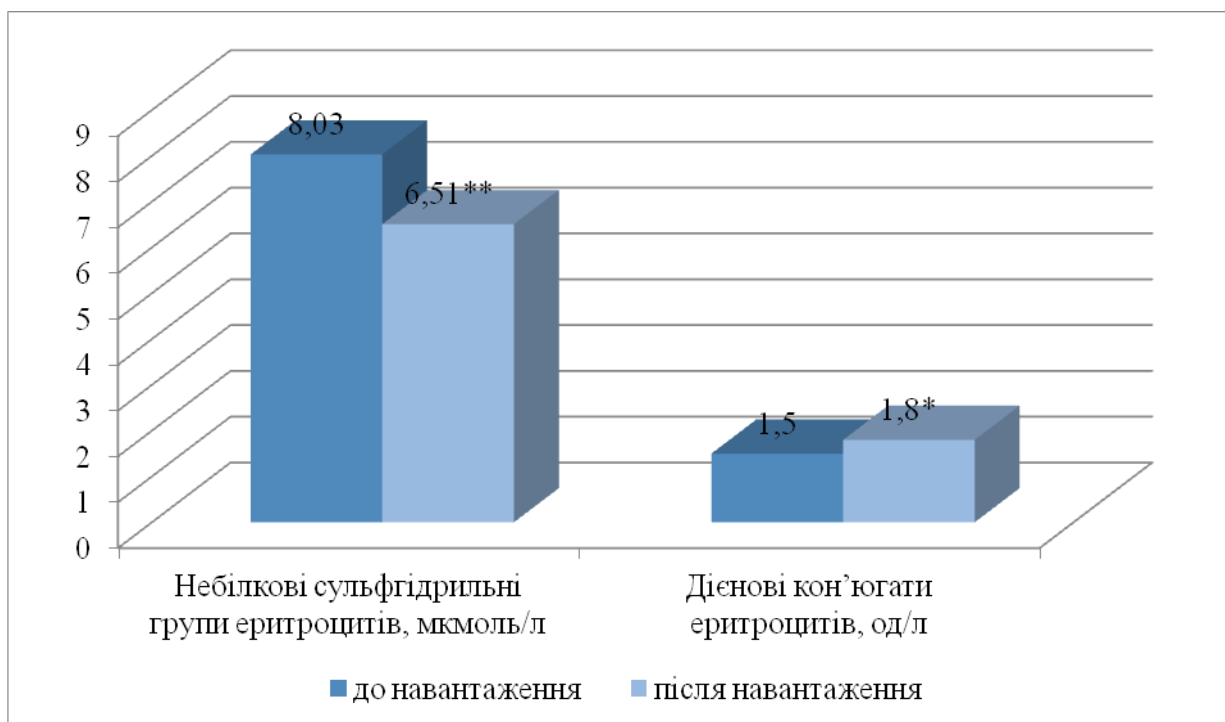


Рисунок 3.4 – Біохімічні показники венозної крові, значення яких достовірно відрізнялись ($p < 0,05$), у пацієнтів контрольної групи до та після фізичного навантаження.

У пацієнтів дослідної групи виявлено достовірні відмінності ($p < 0,05$) між рівнями небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів, малонового діальдегіду плазми та відновленого глутатіону еритроцитів до та після фізичного навантаження (рис.3.5).

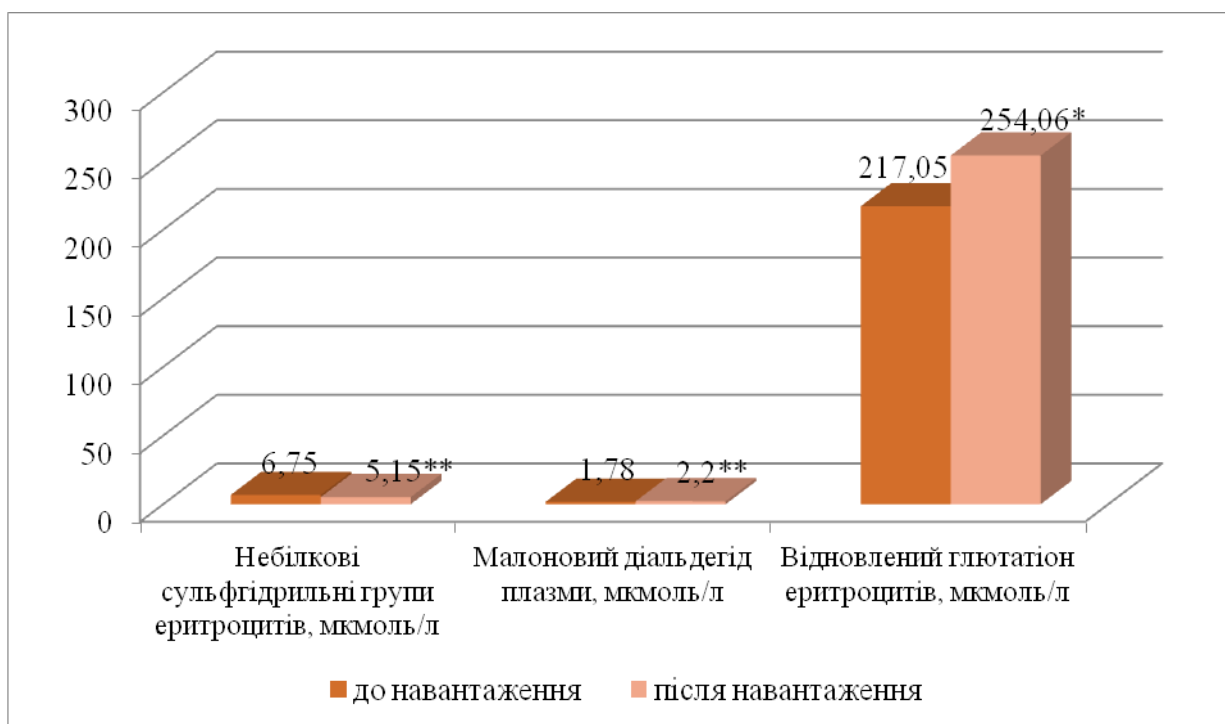


Рисунок 3.5 – Біохімічні показники венозної крові, значення яких достовірно відрізнялись ($p < 0,05$), у пацієнтів дослідної групи до та після фізичного навантаження

Оскільки достовірні зміни спостерігалися зі сторони небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів (вони були достовірно нижчими до і після навантаження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в порівнянні зі здоровими особами, а також достовірно знижувалися після велоергометрії як у здорових, так і у хворих), то небілкові SH-групи еритроцитів можна вважати найчутливішою ланкою антиоксидантного захисту, яка найшвидше реагує на будь які несприятливі фактори (у нашому випадку це фізичне навантаження). У пацієнтів з артеріальною гіпертензією вже виснажений цей механізм антиоксидантного захисту, тому у них спостерігається знижений також і вихідний рівень небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів. Можна припустити, що вони першими вступають у взаємодію з вільними радикалами і тому найшвидше витрачаються, а отже зниження небілкових SH-груп еритроцитів можна вважати маркером негайного реагування на порушення антиоксидантного захисту.

Спостерігалася відмінність між зміною рівня дієнових кон'югатів еритроцитів під впливом фізичного навантаження в осіб дослідної та контрольної груп. Вони достовірно підвищувалися після велоергометрії у здорових осіб та були достовірно нижчими після навантаження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. 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.

Натомість показником негайного реагування на стрес у пацієнтів з гіпертонічною хворобою можна вважати малоновий діальдегід та його активну форму, а також відновлений глутатіон еритроцитів. МДА плазми крові достовірно підвищувався у них після велоергометрії і був вищим саме після навантаження у дослідній групі в порівнянні з контрольною, як і його активна форма. Підвищення рівня активної форми 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 велоергометрії в осіб з артеріальною гіпертензією та був достовірно вищим у них після навантаження у порівнянні зі здоровими. Можна припустити, що напруження захисних резервів в осіб з артеріальною гіпертензією у відповідь на велоергометрію здійснюється за рахунок підвищення рівня відновленого глутатіону еритроцитів.

Також наявна достовірна різниця ($p < 0,05$) між рівнями небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів, активної форми малонового діальдегіду плазми, вітаміну Е плазми та селену крові поміж контрольною групою до фізичного навантаження і дослідною групою до фізичного навантаження (рис. 3.6). Достовірно вищий рівень небілкових SH-груп еритроцитів, як і нижчі показники активної форми МДА у здорових осіб у

порівнянні із хворими підтверджує порушення стану антиоксидантного захисту в осіб з артеріальною гіпертензією.

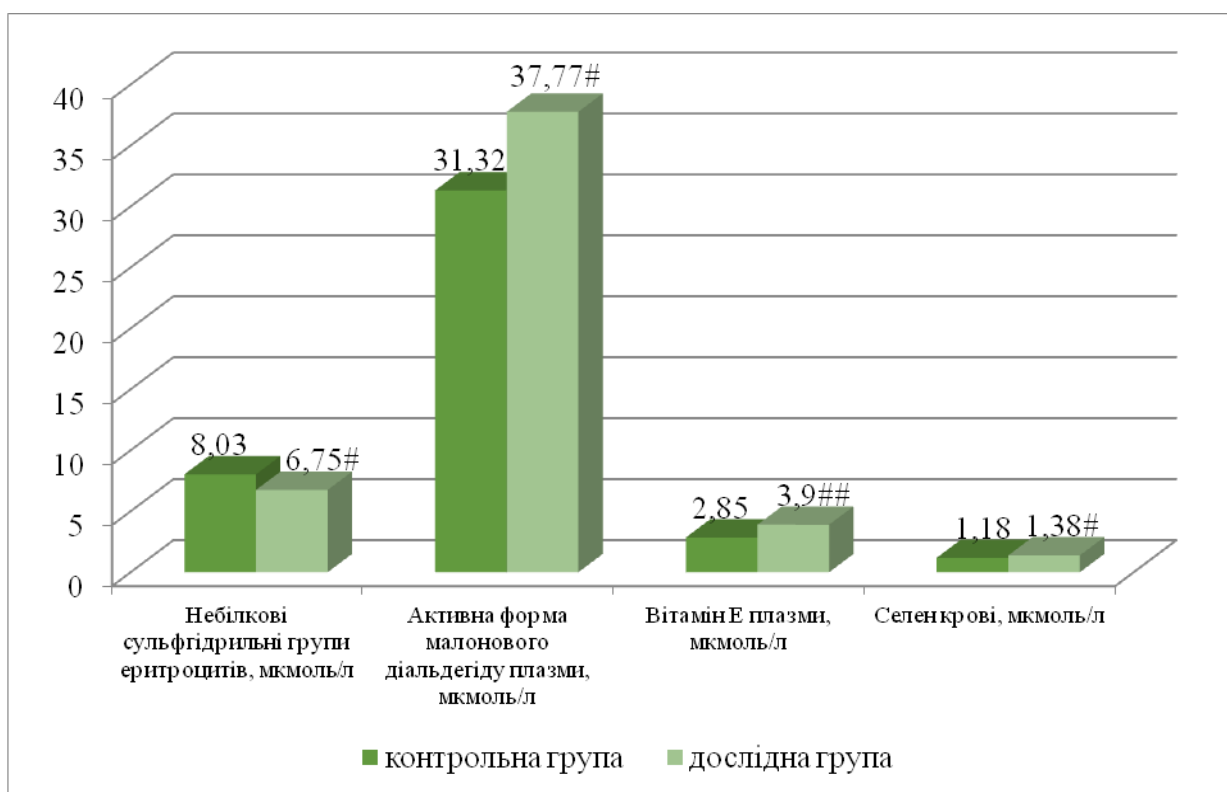


Рисунок 3.6 – Біохімічні показники венозної крові, значення яких достовірно відрізнялись ($p < 0,05$), у пацієнтів контрольної групи та у пацієнтів дослідної групи до фізичного навантаження

Відзначені достовірні відмінності ($p < 0,05$) між рівнями вищевказаних показників поміж контрольною та дослідною групою і після фізичного навантаження, окрім того – і між рівнями дієнових кон'югатів еритроцитів, малонового діальдегіду плазми та відновленого глутатіону еритроцитів (рис. 3.7).

Рівні наступних показників після фізичного навантаження знизились у пацієнтів обох груп: загальних сульфгідрильних груп еритроцитів (на – 6,7 % у контрольній групі та – 11,2 % у дослідній групі), небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів (на – 18,9 % та – 23,7 % відповідно) та білкових сульфгідрильних груп плазми (на – 3,0 % та – 9,6 % відповідно).

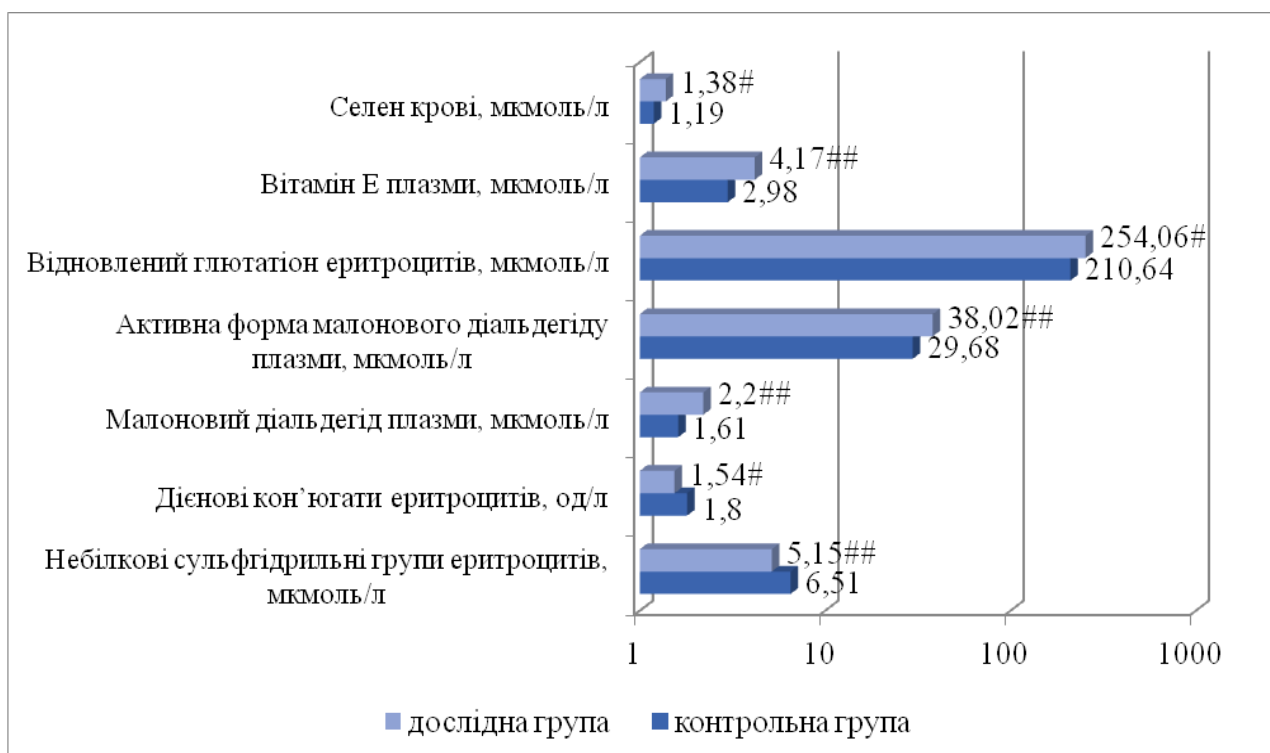


Рисунок 3.7 – Біохімічні показники венозної крові, значення яких достовірно відрізнялись ($p < 0,05$), у пацієнтів контрольної та дослідної груп після фізичного навантаження

Порівнюючи показники контрольної та дослідної груп до і після фізичного навантаження, було відзначено зростання рівня загальних сульфгідрильних груп плазми (на +0,9 % у контрольній групі та на +4,3 % у дослідній групі), небілкових сульфгідрильних груп плазми (на +12,7 % та +5,7 % відповідно), білкових сульфгідрильних груп еритроцитів (на +4,9 % та +1,3 % відповідно), відновленого глутатіону еритроцитів (на +13,0 % та +17,1 % відповідно), вітаміну Е плазми (на +4,6 % та +6,9 % відповідно) та селену крові (на +0,9 % у контрольній групі та на +2,9 % у дослідній групі).

Рівень дієнових кон'югатів еритроцитів у пацієнтів контрольної групи зріс на +20,0 %, у той час, як у пацієнтів дослідної групи даний показник знизився на -7,8 %. Протилежна тенденція спостерігалась у випадку рівня малонового діальдегіду плазми (у пацієнтів контрольної групи даний показник знизився на -9,6 %, натомість у пацієнтів дослідної групи зріс на +23,6 %) та активної форми малонового діальдегіду плазми (на -5,2 % у пацієнтів контрольної групи та на +0,7 % у пацієнтів дослідної групи).

відповідно). Рівень дієнових кон'югатів плазми у пацієнтів контрольної групи зріс на +2,0 %, у пацієнтів дослідної групи даний показник після фізичного навантаження залишився незмінним.

З метою оцінки щільності зв'язку між показниками всередині груп проведено кореляційний аналіз, статистичну значущість якого встановлювали за рівнем t-критерію. При проведенні кореляційного аналізу між показниками контрольної групи до фізичного навантаження було виявлено: прямий сильний зв'язок між рівнями загальних SH-груп плазми та білкових SH-груп плазми ($r=0,88$) (рис. 3.8).

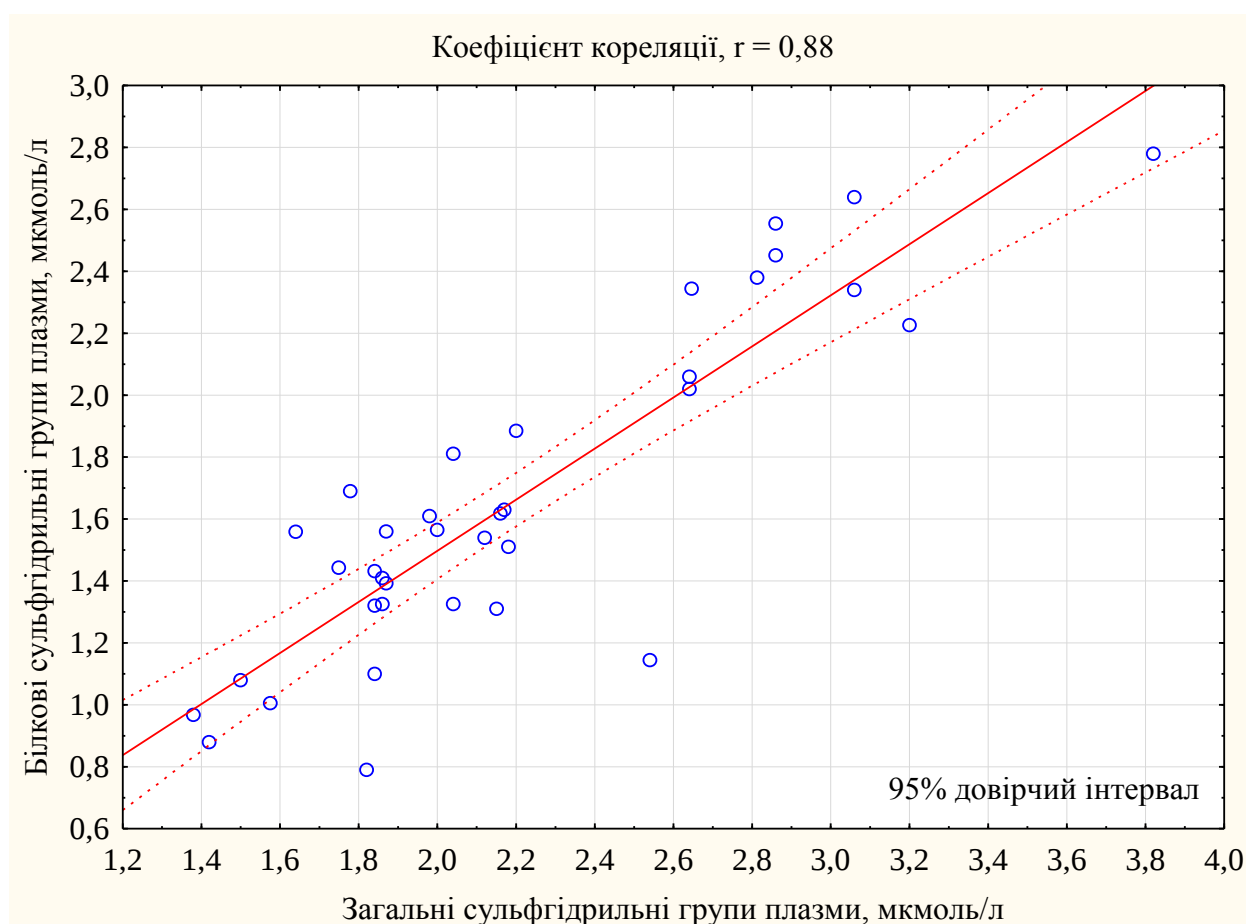


Рисунок 3.8 – Кореляційний зв'язок між рівнем загальних сульфгідрильних груп плазми та білкових сульфгідрильних груп плазми венозної крові пацієнтів контрольної групи до фізичного навантаження

- загальних сульфгідрильних груп еритроцитів та білкових сульфгідрильних груп еритроцитів ($r=0,73$), що свідчить про те, що зростання рівня одного показника із пари супроводжується зростанням рівня другого;

- прямий середньої сили зв'язок між рівнями дієнових кон'югатів еритроцитів та загальних сульфгідрильних груп плазми ($r=0,48$), малонового діальдегіду плазми та небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів ($r=0,38$), малонового діальдегіду плазми та дієнових кон'югатів еритроцитів ($r=0,47$), білкових сульфгідрильних груп еритроцитів та вітаміну Е плазми ($r=0,48$);

- зворотній середньої сили зв'язок між рівнями небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів та активної форми малонового діальдегіду плазми ($r=-0,46$), дієнових кон'югатів еритроцитів та активної форми малонового діальдегіду плазми ($r=-0,37$), дієнових кон'югатів еритроцитів та відновленого глутатіону еритроцитів ($r=-0,42$), малонового діальдегіду плазми та активної форми малонового діальдегіду плазми ($r=-0,55$), загальних сульфгідрильних груп еритроцитів та відновленого глутатіону еритроцитів ($r=-0,36$), небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів та вітаміну Е плазми ($r=-0,49$), відновленого глутатіону еритроцитів та вітаміну Е плазми ($r=-0,35$). Наявність зворотного зв'язку між показниками дозволяє констатувати, що зростанням одного із показників пари поєднується зі зниженням другого.

При дослідженні кореляційних залежностей між показниками контрольної групи після фізичного навантаження виявлено:

- прямий сильний зв'язок між рівнем загальних сульфгідрильних груп плазми та білкових сульфгідрильних груп плазми ($r=0,78$), загальних сульфгідрильних груп еритроцитів та білкових сульфгідрильних груп еритроцитів ($r=0,68$);

- прямий середньої сили зв'язок між рівнем загальних сульфгідрильних груп плазми та дієнових кон'югатів еритроцитів ($r=0,39$), небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів та дієнових кон'югатів еритроцитів ($r=0,37$), загальних сульфгідрильних груп плазми та дієнових кон'югатів еритроцитів ($r=0,39$), дієнових кон'югатів плазми та селену крові ($r=0,33$);

- зворотній середньої сили зв'язок між рівнем активної форми малонового діальдегіду плазми та загальних сульфгідрильних груп плазми ($r=-0,33$), загальних сульфгідрильних груп еритроцитів та малонового

діальдегіду плазми ($r=-0,42$), небілкових сульфгідрильних груп плазми та білкових сульфгідрильних груп плазми ($r=-0,44$), небілкових сульфгідрильних груп плазми та дієнових кон'югатів еритроцитів ($r=-0,38$), білкових сульфгідрильних груп еритроцитів та дієнових кон'югатів плазми ($r=-0,45$), дієнових кон'югатів еритроцитів та активної форми малонового діальдегіду плазми ($r=-0,40$), малонового діальдегіду плазми та активної форми малонового діальдегіду плазми ($r=-0,68$) (рис. 3.9), відновленого глутатіону еритроцитів та вітаміну Е плазми ($r=-0,41$).

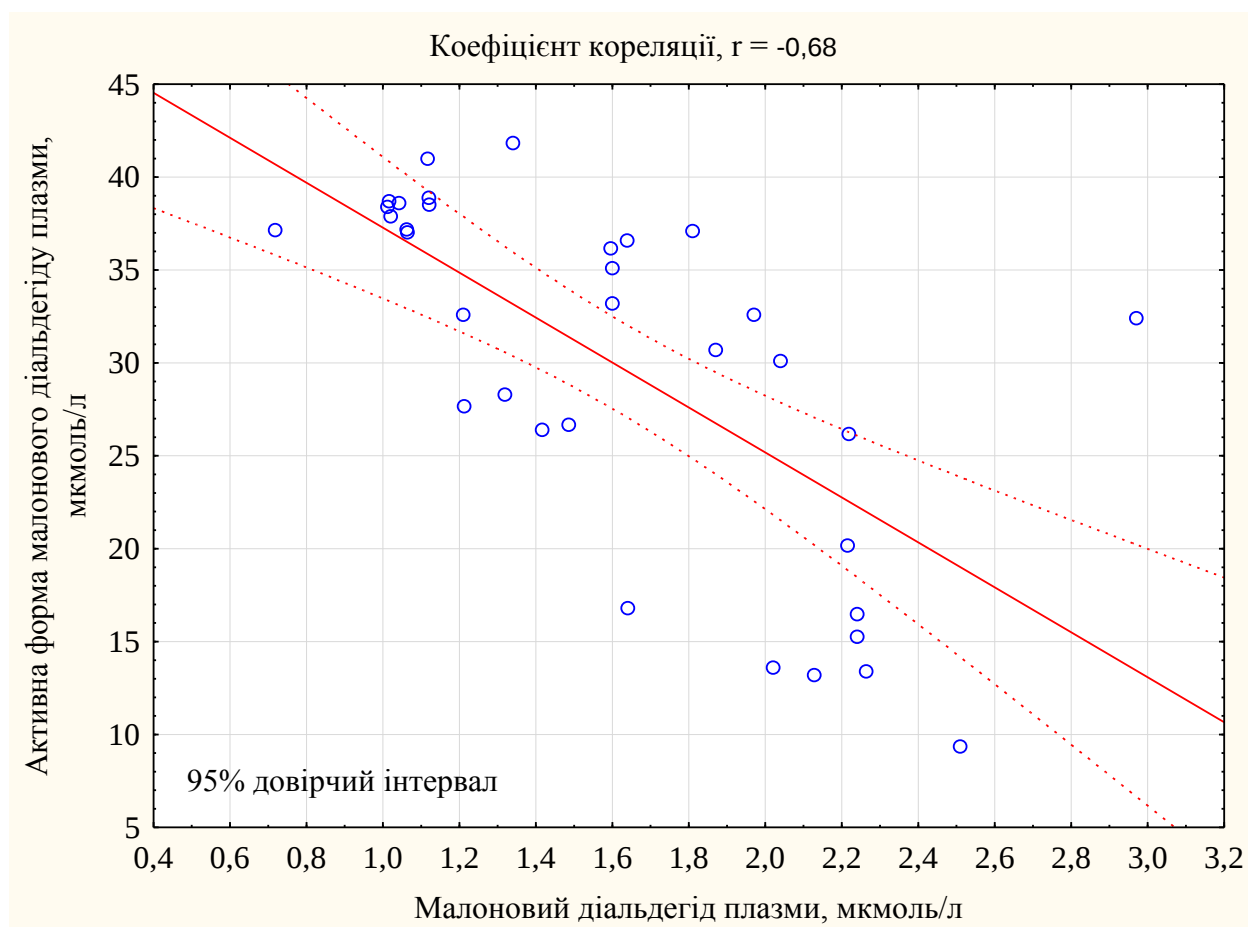


Рисунок 3.9 – Кореляційний зв'язок між рівнем малонового діальдегіду плазми та активної форми малонового діальдегіду плазми венозної крові пацієнтів контрольної групи після фізичного навантаження

У дослідній групі до фізичного навантаження були встановлені наступні кореляційні залежності:

- прямий середньої сили зв'язок між рівнем загальних сульфгідрильних груп плазми та білкових сульфгідрильних груп плазми ($r=0,60$), загальних

сульфгідрильних груп еритроцитів та білкових сульфгідрильних груп еритроцитів ($r=0,68$), дієнових кон'югатів плазми та дієнових кон'югатів еритроцитів ($r=0,33$), дієнових кон'югатів плазми та активної форми малонового діальдегіду плазми ($r=0,32$) (рис. 3.10), відновленого глутатіону еритроцитів та активної форми малонового діальдегіду плазми ($r=0,39$);

- зворотній середньої сили зв'язок між рівнем малонового діальдегіду плазми та активної форми малонового діальдегіду плазми ($r=-0,33$), малонового діальдегіду плазми та селеном крові ($r=-0,46$).



Рисунок 3.10 – Кореляційний зв'язок між рівнем дієнових кон'югатів плазми та активної форми малонового діальдегіду плазми венозної крові пацієнтів дослідної групи до фізичного навантаження

При проведенні кореляційного аналізу між показниками дослідної групи після фізичного навантаження був виявлений:

- сильний прямий зв'язок між рівнем загальних сульфгідрильних груп плазми та білкових сульфгідрильних груп плазми ($r=0,81$) (рис. 3.11);

- прямий середньої сили зв'язок між рівнем загальних сульфгідрильних груп еритроцитів та білкових сульфгідрильних груп еритроцитів ($r=0,55$), білкових сульфгідрильних груп еритроцитів та дієнових кон'югатів еритроцитів ($r=0,37$), дієнових кон'югатів плазми та дієнових кон'югатів еритроцитів ($r=0,34$), дієнових кон'югатів плазми та відновленого глутатіону еритроцитів ($r=0,33$);

- зворотній середньої сили зв'язок між рівнем загальних сульфгідрильних груп плазми та активної форми малонового діальдегіду плазми ($r=-0,35$), загальних сульфгідрильних груп еритроцитів та малонового діальдегіду плазми ($r=-0,32$), малонового діальдегіду плазми та активної форми малонового діальдегіду плазми ($r=-0,48$), малонового діальдегіду плазми та відновленого глутатіону еритроцитів ($r=-0,35$).

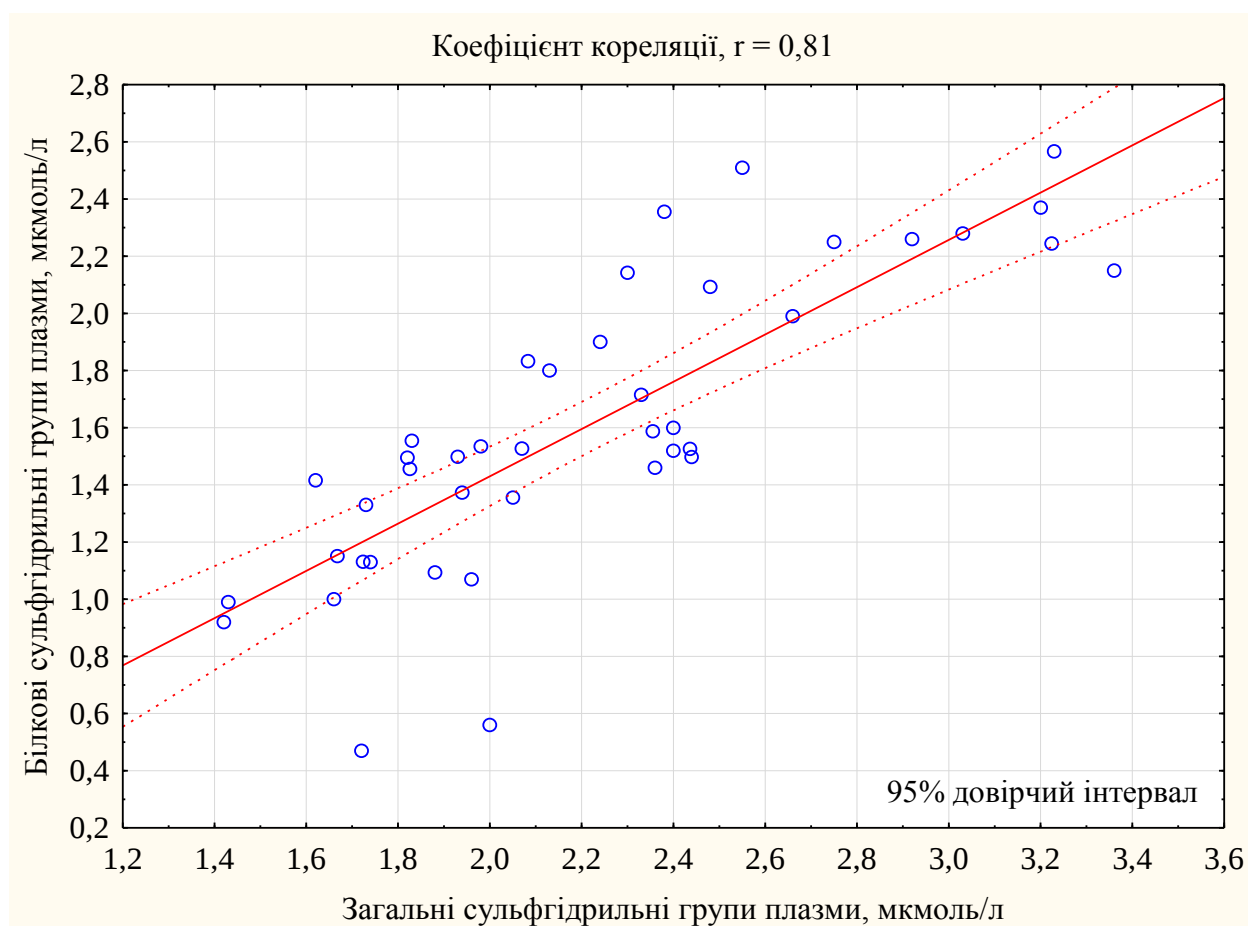


Рисунок 3.11 – Кореляційний зв'язок між рівнем загальних сульфгідрильних груп плазми та білкових сульфгідрильних груп плазми венозної крові пацієнтів дослідної групи після фізичного навантаження

Статистичний аналіз показав, що в тих осіб з АГ, у яких під впливом фізичного навантаження рівень дієнових кон'югатів плазми знижувався (підгрупа ІА), під впливом велоергометрії спостерігалось достовірне зростання рівня вітаміну Е плазми і відновленого глутатіону еритроцитів. У підгрупі ІБ, де рівень дієнових кон'югатів під впливом навантаження зростав, ці показники під впливом ФН знижувалися (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Особливості зміни деяких біохімічних показників плазми крові під впливом фізичного навантаження залежно від зміни рівня дієнових кон'югат у плазмі хворих на артеріальну гіпертензію

Показник	ФН знижувало рівень ДК (ІА підгрупа)	ФН підвищувало рівень ДК (ІБ підгрупа)
Зміна рівня вітаміну Е плазми під впливом ФН, мкмоль/л	+ (0,33±0,21)	- (0,29±0,23) *
Вихідний рівень небілкових SH-груп у плазмі, мкмоль/л	0,41±0,06	0,70±0,09*
Зміна рівня відновленого глутатіону еритроцитів під впливом ФН	+ (149,0±66,3)*	- (18,3±23,7) *

Примітка. * – зміни достовірні ($p < 0.05$).

У групі здорових осіб така залежність не спостерігалась (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Особливості зміни деяких біохімічних показників плазми крові під впливом фізичного навантаження залежно від зміни рівня дієнових кон'югат у плазмі здорових осіб

Показник	ФН знижувало рівень ДК (ІА підгрупа)	ФН підвищувало рівень ДК (ІБ підгрупа)
1	2	3

Продовження таблиці 3.9

1	2	3
Вихідний рівень загальних SH-груп плазми, мкмоль/л	2,56±0,13	1,97±0,14*
Рівень загальних SH-груп плазми після ФН, мкмоль/л	2,52±0,12	2,16±0,12*
Вихідний рівень білкових SH-груп плазми, мкмоль/л	2,00±0,134	1,54±0,11*
Рівень білкових SH-груп плазми після ФН, мкмоль/л	1,96±0,11	1,47±0,13*

Примітка: * – зміни достовірні ($p < 0.05$)

Рівень загальних і білкових сульфгідрильних груп плазми до і після навантаження достовірно був вищим у ІА підгрупі. Це свідчить про те, що вони використовуються у здорових на знешкодження вільних радикалів, утворених під час ВЕМ.

При артеріальній гіпертензії така залежність не спостерігається. В осіб з АГ з ІІБ підгрупи під впливом фізичного навантаження спостерігається достовірно нижчий вихідний рівень небілкових сульфгідрильних груп плазми крові, що доповнює дані про гірший стан у них антиоксидантного захисту. Натомість під впливом велоергометричного навантаження спостерігається достовірне зниження вітаміну Е і ВГЕ в осіб ІІБ підгрупи. Отримані результати свідчать, що організм активно використовує антиоксиданти вітамін Е і глутатіон при артеріальній гіпертензії під час виконання фізичних навантажень.

Рівень загальних і білкових сульфгідрильних груп плазми до і після навантаження достовірно був вищим у ІА підгрупі (рис. 3.12).

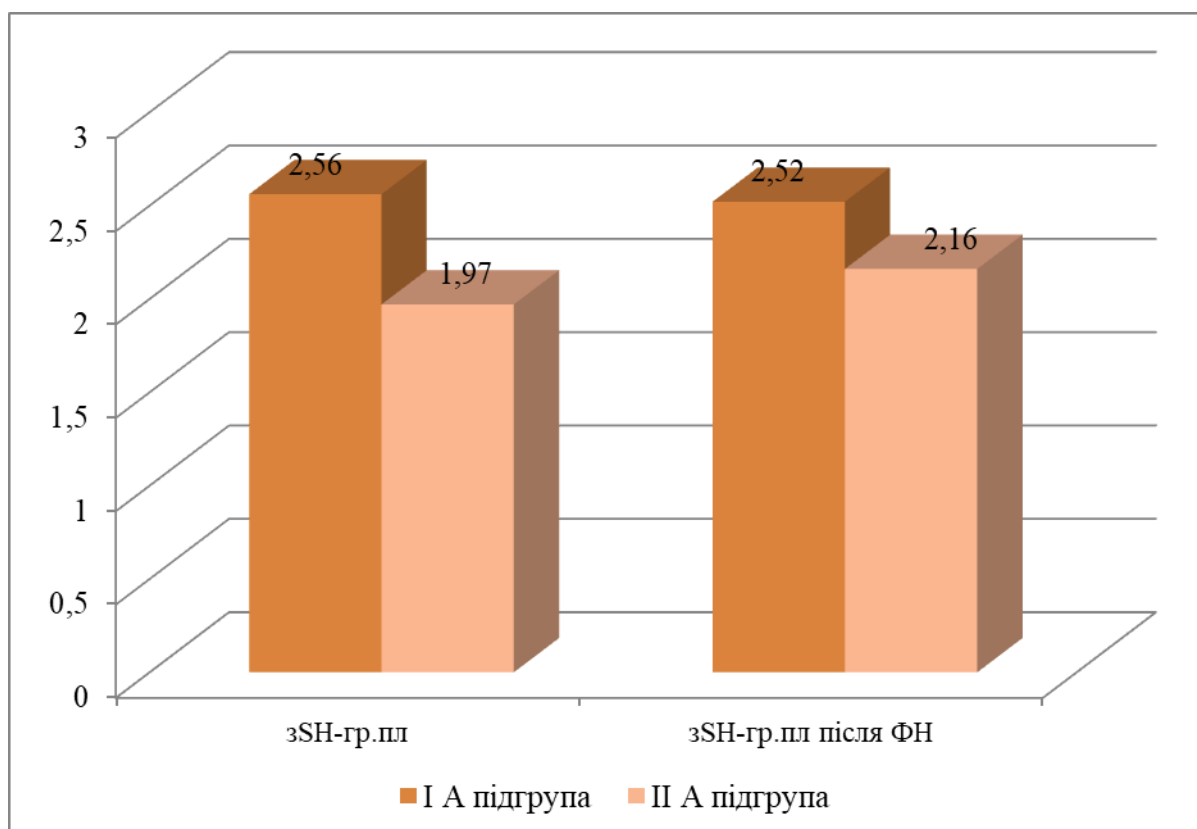


Рисунок 3.12 – Різниця між рівнем деяких SH-груп залежно від змін ДК після фізичного навантаження серед здорових осіб

У здорових осіб із зниженням концентрації дієнових кон'югатів під впливом фізичного навантаження (ІА підгрупа) була тенденція до вищого вихідного діастолічного тиску, у хворих (ІІА підгрупа) – до нижчих вихідних показників діастолічного тиску, що не має якогось теоретичного пояснення й і може бути зумовлене малою кількістю вибірки. Рівень загальних і білкових сульфгідрильних груп плазми до і після навантаження достовірно був вищим у ІА підгрупі.

3.4 Клініко-функціональні особливості перебігу артеріальної гіпертензії до і після фізичного навантаження у різних вікових групах

Оскільки, за даними літератури, перебіг артеріальної гіпертензії, відрізняється в осіб різних вікових категорій, у відповідності до

поставлених завдань, осіб кожної групи було поділено на дві підгрупи. І групу (здорових осіб) - на підгрупу ІА, до якої увійшли особи віком до 45 років та ІВ підгрупу, до якої увійшли особи віком 45 років і вище. ІІ групу (осіб з артеріальною гіпертензією) - на підгрупу ІІА, до якої увійшли особи віком до 45 років та ІІВ підгрупу, до якої увійшли особи віком 45 років і вище. У середині кожної групи було проведено порівняння показників артеріального тиску та пульсу і деяких біохімічних показників між молодшими (підгрупа ІА та ІІА) та старшими (підгрупа ІВ та ІІВ) особами.

Результати досліджень показали (табл. 3.10), що в осіб з артеріальною гіпертензією вихідний рівень білкових сульфгідрильних груп не залежить від віку. У молодших осіб із артеріальною гіпертензією (підгрупа ІІА) достовірно нижчий рівень відновленого глутатіону еритроцитів та селену крові до і після фізичного навантаження, тенденція до нижчого рівня активованого малонового діальдегіду плазми як до, так і після фізичного навантаження в порівнянні зі старшими особами з артеріальною гіпертензією (підгрупа ІІВ). У молодших осіб з артеріальною гіпертензією (підгрупа ІІА) достовірно вищі показники частоти серцевих скорочень після ІІ-го відпочинку, тенденція до вищих показників частоти серцевих скорочень після І-го відпочинку та після ІІ-го ступеня фізичного навантаження у порівнянні з особами з підгрупи ІІВ.

Табл. 3.10 - Особливості зміни деяких біохімічних показників та показників артеріального тиску (АТ) та пульсу під впливом фізичного навантаження в залежності від віку у осіб із артеріальною гіпертензією

Показник	ІА підгрупа	ІІВ підгрупа
1	2	3
Вихідний рівень МДА плазми, мкмоль/л	28,78±3,29	37,46±2,88*

Продовження табл. 3.10

1	2	3
Вихідний рівень відновленого глутатіону еритроцитів, мкмоль/л	135,4±25,9	225,9±51,7*
Вихідний рівень селену крові, мкмоль/л	1,13±0,05	1,44±0,14*
Рівень селену крові після ФН, мкмоль/л	1,10±0,05	1,51±0,13*
ЧСС після II-го ступеня ФН, уд./хв	126,2±6,1	107,7±7,1*
ЧСС після II-го відпочинку, уд./хв	97,8±2,8	84,5±3,2*
Вихідний рівень САТ, мм рт ст	142,7±3,3	152,8±2,6*

Примітка. * – зміни достовірні ($p < 0,05$)

Серед молодших здорових осіб (підгрупа ІА) спостерігалися достовірно нижчі рівні дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду плазми як до, так і після фізичного навантаження, а також вихідний рівень дієнових кон'югатів еритроцитів (табл. 3.11).

Таблиця 3.11 – Особливості зміни деяких біохімічних показників та показників артеріального тиску та пульсу під впливом фізичного навантаження в залежності від віку у здорових осіб

Показник	ІА підгрупа	ІБ підгрупа
1	2	3
Вихідний рівень ДК плазми, мкмоль/л	1,43±0,18	2,17±0,20 *

Продовження таблиці 3.11

1	2	3
Рівень ДК плазми після ФН, мкмоль/л	1,53±0,22	2,41±0,29 *
Вихідний рівень ДК еритроцитів, мкмоль/л	1,09±0,10	1,54±0,18 *
Вихідний рівень МДА плазми, мкмоль/л	0,91±0,19	2,32±0,49 *
Рівень МДА плазми після ФН, мкмоль/л	1,01±0,22	2,30±0,59 *
Рівень діастолічного АТ після II-го ступеня навантаження, мм рт ст	72,7±4,6	87,9±2,5*
Рівень діастолічного АТ після II-го відпочинку, мм рт ст	74,7±3,3	85,9±1,8*

Примітка. * – зміни достовірні (p<005)

У підгрупі ІА спостерігається тенденція до нижчого вихідного діастолічного артеріального тиску та після І ступеня фізичного навантаження, а також достовірно нижчий рівень діастолічного артеріального тиску після II ступеня фізичного навантаження та після II відпочинку (табл. 3.12).

3.5 Перекисне окиснення ліпідів і антиоксидантна система залежно від наявності С-реактивного протеїну у крові до і після фізичного навантаження

Згідно з даними літератури, наявність АГ асоціюється із тенденцією до вищого рівня СРП, ніж у хворих без АГ. Тому згідно із завданнями даного дослідження, усіх обстежуваних осіб було поділено на три групи, у залежності від наявності чи відсутності СРП до і після фізичного навантаження. До першої групи увійшли особи, у яких як до, так і після

фізичного навантаження СРП не виявлявся (до цієї групи увійшли частина клінічно здорових пацієнтів і частина пацієнтів з діагностованою артеріальною гіпертензією II стадії. До другої групи увійшли особи, у яких як до, так і після фізичного навантаження СРП був позитивним (до цієї групи увійшли пацієнти з поєднанням артеріальної гіпертензії II стадії зі стабільною стенокардією I ФК та пацієнти із діагностованою стабільною стенокардією I ФК. До третьої групи увійшли пацієнти, у яких до фізичного навантаження СРП не виявлявся, а після – позитивний (до цієї групи увійшли незначна кількість клінічно здорових пацієнтів, частина пацієнтів з діагностованою артеріальною гіпертензією II стадії та частина пацієнтів із поєднанням артеріальної гіпертензії II стадії із стабільною стенокардією I ФК. Серед них було проведено порівняння деяких показників антиоксидантного захисту. Результати проведених досліджень показані у таблиці 3.12.

Таблиця 3.12 – Особливості зміни біохімічних показників плазми та еритроцитів в залежності від наявності СРП у сироватці крові до і після фізичного навантаження.

Показник	I група	II група	III група
1	2	3	4
Вихідний рівень загальних SH-груп плазми, мкмоль/л	2,21±0,09	1,88±0,10*	1,83±0,19
Рівень загальних SH-груп плазми після ФН, мкмоль/л	2,30±0,08	1,96±0,10*	1,93±0,18

Продовження таблиці 3.12

1	2	3	4
Рівень білкових SH-груп плазми після ФН, мкмоль/л	1,67±0,10	1,43±0,07*	2,80±1,28
Рівень небілкових SH-груп еритроцитів після ФН, мкмоль/л	6,91±0,92	4,78±1,46	2,95±0,68**
Рівень аМДА плазми після ФН, мкмоль/л	36,96±1,96	46,27±6,31	44,33±2,46**

Примітки: 1.* – зміни достовірні ($p<005$) між I та II групами;

2.** – зміни достовірні ($p<005$) між I та III групами

Бачимо, що рівень загальних SH-груп плазми як до, так і після велоергометричного навантаження достовірно вищий в осіб I групи в порівнянні з особами II групи, а також існує тенденція до їх вищого рівня в осіб I групи в порівнянні з особами III групи. Достовірної відмінності між рівнем загальних SH-груп плазми між особами II і III групи як до, так і після фізичного навантаження не спостерігається. Відмічаємо, що рівень білкових SH-груп плазми після велоергометричного навантаження достовірно вищий в осіб I групи в порівнянні з особами II групи, а рівень небілкових SH-груп плазми після велоергометричного навантаження достовірно вищий в осіб I групи в порівнянні з особами III групи. Рівень небілкових SH-груп еритроцитів найвищий у I групі і вищий у II групі в порівнянні з III (рис. 3.13). Спостерігаємо також достовірно нижчий рівень активованого малонового діальдегіду плазми крові в осіб I групи в порівнянні з особами III групи.

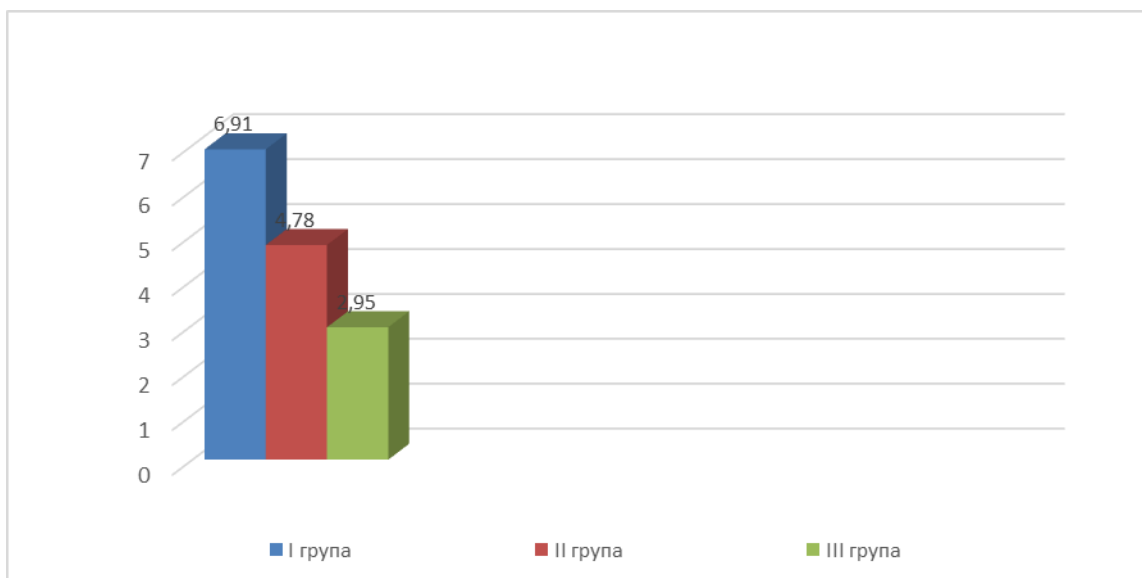


Рисунок 3.13 – Різниця між рівнем небілкових SH-груп еритроцитів залежно від наявності СРП в сироватці крові після фізичного навантаження

Про кращий стан антиоксидантного захисту свідчить вищий рівень загальних SH-груп плазми крові до і після фізичного навантаження та білкових SH-груп плазми крові після навантаження в осіб I групи в порівнянні з особами II групи.

Спостерігаємо також різницю у стані АОЗ в осіб I групи в порівнянні з особами III групи, до якої увійшли декілька здорових осіб, більша частина осіб з артеріальною гіпертензією II ст та декілька осіб з поєднанням артеріальної гіпертензії II ст і стабільної стенокардії I ФК (у цій групі відзначаємо появу СРП лише після фізичного навантаження). Кращий стан АОЗ в осіб I групи в порівнянні з особами II групи виявляється лише після велоергометричного навантаження – в осіб I групи після навантаження достовірно вищий рівень небілкових SH-груп еритроцитів та достовірно нижчий рівень активованого малонового діальдегіду плазми крові.

Отримані результати свідчать про те, стан антиоксидантного захисту корелює із наявністю СРП до і після фізичного навантаження в плазмі крові. Ми вважаємо, що поява СРП у плазмі крові після

велоергометричного навантаження в осіб, у яких до навантаження його не було, є непрямою ознакою раннього прогресування у них атеросклеротичного процесу.

Встановлено, що в осіб I групи, до якої увійшли клінічно здорові люди та декілька пацієнтів з артеріальною гіпертензією II стадії згідно з відсутнім СРП до і після фізичного навантаження не було проявів атеросклеротичного процесу. У них достовірно кращий стан антиоксидантного захисту як вихідний, так і після велоергометричного навантаження, у порівнянні з особами II групи (пацієнти зі стабільною стенокардією I ФК та з поєднанням артеріальної гіпертенії II стадії з стабільною стенокардією I ФК), у яких були ознаки прогресування атеросклеротичного процесу (СРП наявний і в стані спокою). Про кращий стан антиоксидантного захисту свідчить вищий рівень загальних SH-груп плазми крові до і після фізичного навантаження та білкових SH-груп плазми крові після навантаження в осіб I групи в порівнянні з особами II групи.

3.6 Особливості виявлення предикторів порушень антиоксидантного захисту в осіб з артеріальною гіпертензією

Оскільки при проведенні велоергометричного обстеження було відмічено неоднозначні зміни на ЕКГ під впливом фізичного навантаження, то відповідно до поставлених завдань дослідження, обстежених здорових і хворих осіб з діагностованою артеріальною гіпертензією було поділено на осіб, у яких під впливом фізичного навантаження знижувався рівень сегменту ST (I група) і осіб, у яких під впливом фізичного навантаження рівень сегменту ST зміщувався вгору (II група).

Серед обстежених всередині кожної з двох груп було проведено порівняння величин тиску й біохімічних показників в осіб, у яких під впливом фізичного навантаження знижувався рівень сегменту ST

(відповідно ІА і ІА підгрупи) і в осіб, у яких під впливом фізичного навантаження рівень сегменту ST зміщувався вгору в порівнянні з вихідним положенням (ІБ і ІБ підгрупи відповідно).

Статистичний аналіз показав, що серед здорових осіб, у яких під впливом фізичного навантаження рівень сегменту ST знижувався (підгрупа ІА), рівень дієнових кон'югатів і малонового диальдегіду плазми крові був достовірно вищим як до, так і після фізичного навантаження порівняно з підгрупою ІБ, як і вихідний рівень дієнових кон'югатів еритроцитів. Також достовірно вищим виявився рівень селену крові у цій групі як до, так і після навантаження. У цій же підгрупі (ІА) достовірно нижчим був рівень білкових сульфгідрильних груп після навантаження (табл. 3.13).

Таблиця 3.13 – Особливості зміни біохімічних показників плазми та еритроцитів та гемодинамічних показників під впливом фізичного навантаження в залежності від характеру зміни сегмента ST у здорових осіб

Показник	ІА підгрупа	ІБ підгрупа
1	2	3
Рівень білкових SH-груп еритроцитів після ФН, мкмоль/л	8,49±2,60	18,61±2,74
Вихідний рівень ДК плазми, од/л	2,36±0,18	1,28±0,13*
Рівень ДК плазми після ФН, од/л	2,62±0,29	1,36±0,15*
Вихідний рівень ДК еритроцитів, од/л	1,66±0,15	0,10±0,08*
Вихідний рівень МДА плазми, мкмоль/л	2,36±0,49	0,88 ±0,17*

Продовження таблиці 3.13

1	2	3
Рівень МДА плазми після ФН, мкмоль/л	2,47±0,58	0,87±0,16*
Вихідний рівень селену крові, мкмоль/л	1,46±0,09	1,07±0,07*
Рівень селену крові після ФН, мкмоль/л	1,40±0,09	1,06±0,04*

Примітка. * – зміни достовірні (p<005)

Встановлений певний зв'язок характеру зміщення сегменту ST під впливом фізичного навантаження і гемодинамічних показників. Так, серед здорових осіб, у яких під впливом фізичного навантаження знижувався рівень сегменту ST (підгрупа ІА), достовірно нижчими були показники систолічного артеріального тиску після І ступеня фізичного навантаження та частоти серцевих скорочень після І та ІІ ступенів фізичного навантаження, а також частота серцевих скорочень після ІІ відпочинку (табл. 3.14).

Таблиця 3.14 – Особливості зміни деяких гемодинамічних показників під впливом фізичного навантаження в залежності від характеру зміни сегмента ST у здорових осіб

Показник	ІА підгрупа	ІБ підгрупа
ЧСС після І-го ступеня ФН, уд./хв	88,9 ± 5,3	106,6 ± 3,8*
ЧСС після ІІ-го ступеня ФН, уд./хв	108,5 ± 7,7	132,7 ± 5,9*
ЧСС після ІІ-го відпочинку, уд./хв	89,5 ± 4,6	100,5 ± 2,1*
Рівень систолічного АТ після І-го ступеня ФН, мм рт.ст.	148,3 ± 5,5	171,2 ± 6,1**

Примітка: * – зміни достовірні (p<005)

Подібна картина виявилася при гіпертонічній хворобі. У тих осіб, в яких під впливом фізичного навантаження знижувався рівень сегменту ST (підгрупа ПА), достовірно вищим, ніж у ІБ підгрупі був рівень дієнових кон'югатів плазми після фізичного навантаження. Але, крім того виявилось, що рівень вітаміну Е плазми теж був вищим у групі ПА як до, так і після велоергометрії (табл. 3.15).

Таблиця 3.15 – Особливості зміни біохімічних показників плазми та еритроцитів та гемодинамічних показників під впливом фізичного навантаження в залежності від характеру зміни сегмента у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Показник	ПА підгрупа	ІБ підгрупа
Рівень ДК плазми після ФН, од/л	2,90±0,25	1,92±0,30*
Вихідний рівень ДК еритроцитів, од/л	2,14±0,31	1,22±0,19*
Рівень ДК еритроцитів після навантаження, од/л	2,37±0,35	1,34±0,22*
Вихідний рівень МДА плазми, мкмоль/л	2,45±0,60	1,08±0,23*
Вихідний рівень вітаміну Е плазми, мкмоль/л	5,26±0,70	3,49±0,33*
Рівень вітаміну Е плазми після ФН, мкмоль/л	5,15±0,69	3,58±0,33*

Примітка. * – зміни достовірні ($p < 0.05$).

У групі осіб з артеріальною гіпертензією, у яких під впливом фізичного навантаження знижувався рівень сегменту ST (підгрупа ПА), достовірно нижчою була частота серцевих скорочень як вихідна, так і

після навантаження обох ступенів та після відпочинку, а вихідний рівень діастолічного артеріального тиску був достовірно вищим (табл. 3.15).

У тих осіб, в яких під впливом фізичного навантаження знижувався рівень сегменту ST (підгрупа ІІА), рівень дієнових кон'югатів еритроцитів як до, так і після велоергометрії перевищував такий у ІІБ підгрупі. У хворих ІІА підгрупи вищим був вихідний рівень малонового діальдегіду плазми, ніж у ІІБ підгрупі (рис. 3.14).

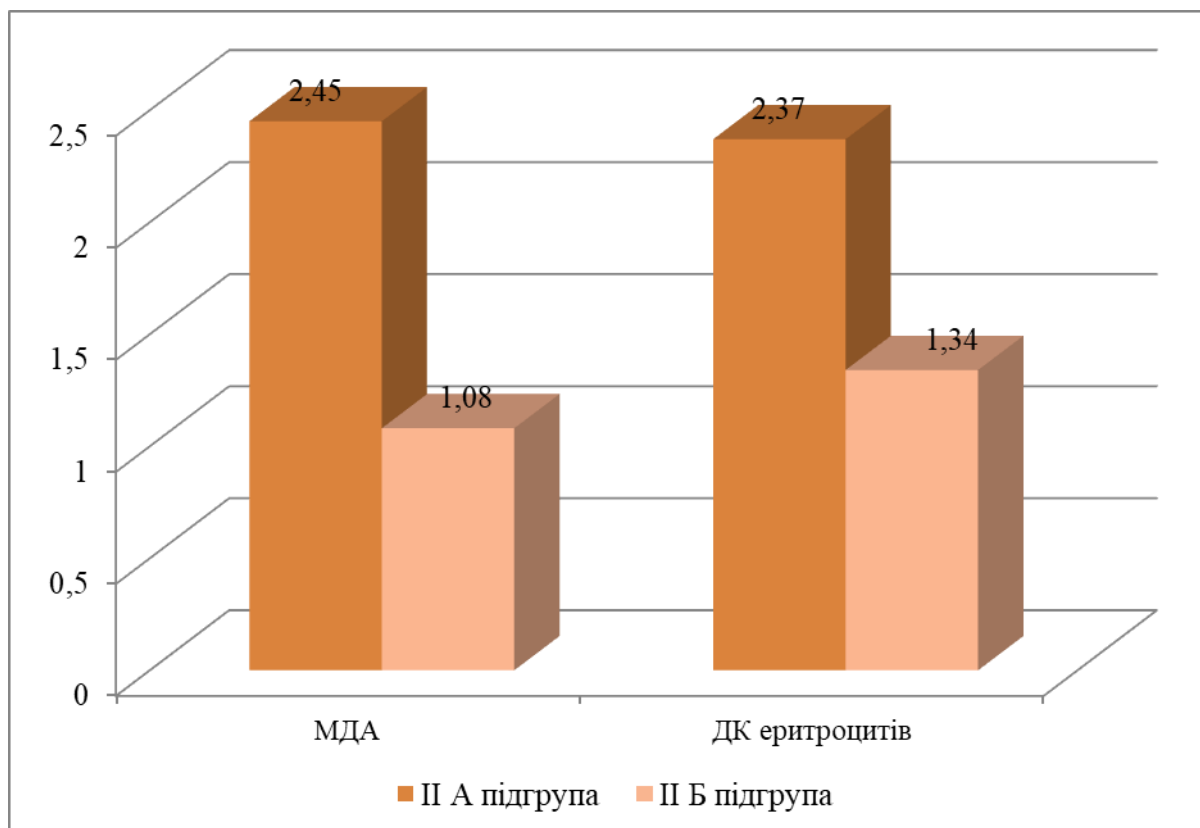


Рисунок 3.14 – Зміни деяких біохімічних показників плазми та еритроцитів залежно від характеру зміщення сегмента ST під впливом фізичного навантаження у хворих на артеріальну гіпертензію

Зміни гемодинамічних показників під впливом фізичного навантаження в осіб з АГ в залежності від характеру зміщення сегмента ST наведені у табл. 3.16.

Таблиця 3.16 - Особливості зміни деяких гемодинамічних показників під впливом фізичного навантаження в залежності від характеру зміни сегмента у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

	ІА підгрупа	ІБ підгрупа
Вихідна ЧСС, уд./хв	61,8±2,2	72,6±2,5*
ЧСС після I-го ступеня ФН, уд./хв	74,4±3,8	97,0±5,1*
ЧСС після I-го відпочинку, уд./хв	74,0±4,0	87,1±2,9*
ЧСС після II-го ступеня ФН, уд./хв	87,0±6,0	122,0±8,0*
ЧСС після II-го відпочинку, уд./хв	83,0±4,2	96,0±2,9*
Вихідний рівень ДАТ, мм рт ст	92,7±3,3	85,0±1,8*

Примітка. * – зміни достовірні (p<005).

Отримані результати свідчать про те, що реакція сегмента ST на фізичне навантаження навіть у межах норми залежить від метаболічних змін в міокарді як у стані спокою, так і під впливом навантаження. Зміщення сегмента ST донизу характерне для осіб із вищим рівнем ПОЛ як у стані спокою, так і після навантаження. Вищий рівень селену в групі ІА є, можливо, компенсаторною реакцією у здорових осіб для підвищення активності глутатіонпероксидази. Зниження рівня білкових сульфгідрильних груп після навантаження можна пояснити тим, що вони використовуються як антиоксидант “швидкого реагування”.

Встановлений певний зв'язок характеру зміщення сегменту ST під впливом фізичного навантаження й гемодинамічних показників. Так, серед здорових осіб, у яких під впливом фізичного навантаження знижувався рівень сегменту ST (підгрупа ІА), достовірно нижчими були показники систолічного артеріального тиску після I ступеня фізичного навантаження та частоти серцевих скорочень після I та II ступенів фізичного навантаження, а також частота серцевих скорочень після II відпочинку.

Подібна картина виявилася при артеріальній гіпертензії. У тих хворих, в яких під впливом фізичного навантаження знижувався рівень сегменту ST (підгрупа ПА), рівень дієнових кон'югатів еритроцитів як до, так і після фізичного навантаження перевищував такий у ІБ підгрупі. У хворих ПА підгрупи вищим був вихідний рівень малонового діальдегіду плазми, ніж у ІБ підгрупі. У ПА підгрупі достовірно вищим, ніж у ІБ підгрупі був рівень дієнових кон'югатів плазми після фізичного навантаження. Але, крім того виявилось, що рівень вітаміну Е плазми теж був вищим у групі ПА як до, так і після навантаження.

Висновок.

- Встановлено, що показники САТ, ДАТ та ПАТ серед осіб з артеріальною гіпертензією достовірно перевищували аналогічні рівні здорових осіб ($p < 0,001$).

- Вміст ЗХС у сироватці крові хворих був вищим на 34,9 % у порівнянні із здоровими ($p < 0,001$). Рівень ТГ у дослідній групі перевищував показники контрольної відповідно на 84,4 % ($p < 0,001$), а вміст ХС ЛПВГ був нижчим на 38,1 % ($p < 0,001$). Відмічалось також підвищення рівня атерогенної фракції ХС ЛПНГ у хворих на гіпертонічну хворобу на 96,2 % ($p < 0,001$) у порівнянні зі здоровими особами.

- За даними ультрасонографії серця, в осіб з артеріальною гіпертензією спостерігалась достовірно більша товщина стінки лівого шлуночка, як і товщина міжшлуночкової перегородки, лівого передсердя і шлуночка, висхідного відділу аорти, а також розміри лівого шлуночка.

- До велоергометричного навантаження середні показники систолічного артеріального тиску переважали у групі пацієнтів з артеріальною гіпертензією порівняно із 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, ні у хворих осіб на артеріальну гіпертензію. Після II-го відпочинку у хворих осіб спостерігалась навіть тенденція до зниження діастолічного артеріального тиску нижче вихідних показників ($p=0,058$).

- Встановлено достовірні відмінності ($p<0,05$) між рівнями небілкових сульфгідрильних груп та дієнових кон'югатів еритроцитів у пацієнтів контрольної групи до та після фізичного навантаження.

- У пацієнтів дослідної групи виявлено достовірні відмінності ($p<0,05$) між рівнями небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів, малонового діальдегіду плазми та відновленого глутатіону еритроцитів до та після фізичного навантаження, а також достовірні відмінності ($p<0,05$) між рівнями небілкових сульфгідрильних груп плазми, небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів, дієнових кон'югатів плазми, дієнових кон'югатів еритроцитів, малонового діальдегіду плазми, відновленого глутатіону еритроцитів у пацієнтів дослідної групи до фізичного навантаження.

- Наявна достовірна різниця ($p<0,05$) між рівнями небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів, активної форми малонового діальдегіду плазми, вітаміну Е плазми та селену крові до фізичного навантаження між контрольною і дослідною групами.

- Відзначені достовірні відмінності ($p<0,05$) між рівнями дієнових кон'югатів еритроцитів, малонового діальдегіду плазми та відновленого глутатіону еритроцитів.

- У пацієнтів обох груп, незалежно від фізичного навантаження, виявлено прямий зв'язок (сильний та середньої сили) між рівнем загальних сульфгідрильних груп плазми та білкових сульфгідрильних груп плазми, загальних сульфгідрильних груп еритроцитів та білкових сульфгідрильних груп еритроцитів.

- Виявлено зворотній середньої сили зв'язок між рівнем дієнових кон'югатів еритроцитів та активної форми малонового діальдегіду плазми у пацієнтів контрольної групи до і після фізичного навантаження.

- Відзначено наявність зворотного середньої сили зв'язку між рівнем малонового діальдегіду плазми та активної форми малонового діальдегіду плазми у пацієнтів контрольної групи до та після фізичного навантаження, а також у пацієнтів дослідної групи в аналогічний період.

- 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.

- Виявлено зворотній середньої сили зв'язок між рівнем загальних сульфгідрильних груп еритроцитів та малонового діальдегіду плазми у пацієнтів контрольної групи після фізичного навантаження та у пацієнтів дослідної групи в ідентичний період.

- Оскільки достовірні зміни спостерігалися зі сторони небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів (вони були достовірно нижчими до і після навантаження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в порівнянні зі здоровими особами, а також достовірно знижувалися після велоергометрії як у здорових, так і у хворих), то небілкові SH-групи еритроцитів можна вважати найчутливішою ланкою антиоксидантного захисту, яка найшвидше реагує на будь які несприятливі фактори (у нашому випадку це фізичне навантаження). У пацієнтів з артеріальною гіпертензією вже виснажений цей механізм антиоксидантного захисту, тому у них спостерігається знижений також і вихідний рівень небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів. Можна припустити, що вони першими вступають у взаємодію з вільними радикалами і тому найшвидше витрачаються, а отже зниження небілкових SH-груп еритроцитів можна вважати маркером негайного реагування на порушення антиоксидантного захисту.

- Спостерігалася відмінність між зміною рівня дієнових кон'югатів еритроцитів під впливом фізичного навантаження в осіб дослідної та

контрольної груп. Вони достовірно підвищувалися після велоергометрії у здорових осіб та були достовірно нижчими після навантаження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. 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.

- Натомість показником негайного реагування на стрес у пацієнтів з гіпертонічною хворобою можна вважати малоновий діальдегід та його активну форму, а також відновлений глутатіон еритроцитів. МДА плазми крові достовірно підвищувався у них після велоергометрії і був вищим саме після навантаження у дослідній групі в порівнянні з контрольною, як і його активна форма. Підвищення рівня активної форми малонового діальдегіду в осіб з гіпертонічною хворобою є показником змін антиоксидантного захисту, оскільки спостерігається його достовірно вищий вихідний рівень у хворих в порівнянні зі здоровими.

- Рівень відновленого глутатіону еритроцитів зростав після велоергометрії в осіб з артеріальною гіпертензією та був достовірно вищим у них після навантаження у порівнянні зі здоровими. Можна припустити, що напруження захисних резервів в осіб з артеріальною гіпертензією у відповідь на велоергометрію здійснюється за рахунок підвищення рівня відновленого глутатіону еритроцитів.

- Наявна достовірна різниця ($p < 0,05$) між рівнями небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів, активної форми малонового діальдегіду плазми, вітаміну Е плазми та селену крові поміж контрольною групою до фізичного навантаження і дослідною групою до фізичного навантаження. Достовірно вищий рівень небілкових SH-груп еритроцитів, як і нижчі показники активної форми МДА у здорових осіб у порівнянні із хворими підтверджує порушення стану антиоксидантного захисту в осіб з артеріальною гіпертензією.

- Відомо, що SH-групи (зокрема цистеїнових і метіонінових фрагментів білкових молекул) найлегше окислюються активними формами кисню з утворенням зворотних і незворотних (сульфоксиди і сульфонові групи) модифікацій. Окиснення SH-груп в білкових молекулах призводить до порушення чи модифікації їх функції. Оскільки сульфгідрильні групи першими із ланки антиоксидантного захисту беруть участь у знешкодженні вільних радикалів, то можна зробити висновок, що в осіб з артеріальною гіпертензією рівень сульфгідрильних груп зумовлений наявністю патологічного процесу (артеріальної гіпертензії), а не віком пацієнта.

- Оскільки нижчий рівень активованого малонового діальдегіду плазми у молодших осіб з артеріальною гіпертензією до і після фізичного навантаження може свідчити про кращий стан у них антиоксидантного захисту, то можна зробити припущення, що кращий стан антиоксидантного захисту у осіб II A підгрупи забезпечується за рахунок використання відновленого глутатіону еритроцитів. З віком же компенсаторні можливості і роль цього захисту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією знижуються. Надійним помічником в антиоксидантному захисті є селен, який входить до складу глутатіонпероксидази – фермента, який знешкоджує найнебезпечніші і найагресивніші вільні радикали, з якими всі інші антиоксиданти не можуть справитися. Якщо селену недостатньо, то уражається найважливіша ланка АОЗ. Нестача селену в організмі може бути однією з причин виникнення артеріальної гіпертензії в молодому віці.

- Серед молодших здорових осіб (підгрупа IA) достовірно нижчі рівні дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду плазми як до, так і після фізичного навантаження, а також вихідний рівень дієнових кон'югатів еритроцитів. У них спостерігається тенденція до нижчого вихідного діастолічного артеріального тиску та після I ступеня фізичного навантаження, а також достовірно нижчий рівень діастолічного артеріального тиску після II ступеня фізичного навантаження та після II

відпочинку. В умовах оксидативного стресу активні форми кисню атакують макромолекули клітинної мембрани, що призводить до їх окисної модифікації і деструкції, що веде до ланцюгових реакцій з утворенням в кінцевому результаті малонового діальдегіду і пероксидних радикалів. Тому нижчі рівні дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду плазми як до, так і після фізичного навантаження, а також вихідний рівень дієнових кон'югатів еритроцитів у молодших здорових осіб підтверджують у них кращий вихідний стан антиоксидантного захисту, що забезпечує і кращий стан антиоксидантної системи після окисного стресу, яким виступає у даному випадку фізичне навантаження.

- Поява СРП у плазмі крові після велоергометричного навантаження в осіб, у яких до навантаження його не було, є ознакою раннього виникнення і, ймовірно, агресивнішого прогресування у них атеросклеротичного процесу.

- Стан антиоксидантного захисту корелює із наявністю СРП до і після фізичного навантаження в плазмі крові, що свідчить про роль АОЗ у патогенезі атеросклерозу.

- Ступінь прогресування атеросклеротичного процесу корелює як із рівнем СРП, так і з станом АОЗ.

- Фізичне навантаження дозволяє діагностувати раннє виникнення і, ймовірно, агресивніше прогресування атеросклеротичного процесу і порушення стану АОЗ навіть на доклінічних стадіях.

- У випадку артеріальної гіпертензії з депресією сегмента ST донизу під впливом фізичного навантаження спостерігаються глибші зміни ПОЛ, про що свідчить ріст не тільки рівня дієнових кон'югатів, а й кінцевого продукту ПОЛ малонового діальдегіду. Глибші зміни в ПОЛ проявилися активацією вільнорадикального окиснення в еритроцитах. Очевидно, цей процес обумовлений недостатнім включенням в антиоксидантний процес вітаміну Е - про це свідчить вищий його рівень в плазмі. Крім того, не виключено, що погіршується проникнення вітаміну Е із плазми в

мембрани еритроцитів. Таким чином депресія сегмента ST під впливом фізичного навантаження можна вважати предиктором порушень антиоксидантного захисту в осіб з артеріальною гіпертензією.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових статтях [50, 51, 52, 157], апробовані на наукових форумах [47, 48, 53, 125, 161], а також відображені у патентах [155, 157, 158, 159] та нововведенні [156].

РОЗДІЛ 4

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ТА ЗМІНИ ГАЗОТРАНСМІТЕРІВ У ВІДПОВІДЬ НА ФІЗИЧНЕ НАВАНТАЖЕННЯ В ОСІБ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Згідно з даними літератури у хворих на АГ підвищуються вазоконстрикторні процеси в ендотелії судин, а порушення функції ендотелію супроводжується наростанням окисного стресу, про що свідчить збільшення показників ПОЛ [94, 183, 263] та змінами зі сторони газотрансмітерів (нітрогену оксид, гідрогену сульфід), завдяки яким відбувається регуляція тонуусу судин, контроль транспорту речовин у клітини стінок судин, імунні, запальні та репаративні процеси, підтримка балансу локальних процесів гемостазу [351].

Згідно поставлених завдань даного дослідження з метою дослідження вазорегуляції у хворих на гіпертонічну хворобу під впливом фізичного навантаження було обстежено 30 осіб з артеріальною гіпертензією II стадії.

У сироватці крові пацієнтів до та після фізичного навантаження визначали вміст ТБК-активних продуктів, сірководню, L-аргініну, нітрит-аніону, суму нітритів та нітратів, кортизолу, активність СОД, каталази, аргінази.

Проведення двоступеневого фізичного навантаження у пацієнтів з II стадією артеріальної гіпертензії показало, що середні рівні систолічного АТ збільшилися від $136,2 \pm 2,7$ мм рт. ст. до $159,2 \pm 3,8$ мм рт. ст., діастолічного АТ - від $89,6 \pm 1,7$ мм рт. ст. до $96,7 \pm 1,7$ мм рт. ст. при зростанні середніх значень пульсу від $73 \pm 2,6$ до $123 \pm 5,4$ за хвилину.

Зміни показників вмісту кортизолу, ТБК-активних продуктів та активності ензимів антиоксидантного захисту (СОД та каталази) до і після фізичного навантаження наведено у табл. 4.1.

Таблиця 4.1 – Зміни вмісту кортизолу, ТБК-активних продуктів, активності СОД та каталази під впливом фізичного навантаження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Показник	Вихідний рівень	Після навантаження
Кортизол	$10,5 \pm 0,9$	$11,0 \pm 1,2$
ТБК-активні продукти, мкмоль/л	$40,2 \pm 2,8$	$40,0 \pm 2,5$
СОД, мкмоль/хв·мл	$23,3 \pm 0,8$	$22,4 \pm 0,8$
Каталаза, мкмоль/хв·мл	$1,6 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,1^*$

Примітка. * – показник достовірності ($p < 0,1$)

Результати наших досліджень свідчать, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією при виконанні фізичного навантаження на велоергометрі відмічалася лише тенденція до збільшення рівня кортизолу у крові, що можливо обумовлено короткотривалістю фізичного навантаження. Відомо, що зміни рівня кортизолу під впливом велоергометричного навантаження служать одним із індикаторів стану термінового етапу адаптації, тому підвищення або зниження його концентрації за умов фізичного перенапруження може свідчити про те, що останнє було надмірним і відновлювальні механізми у певний час вичерпалися.

У наших дослідженнях на фоні короткочасної велоергометрії у пацієнтів з АГ II стадії не відбувалося змін вмісту ТБК-активних продуктів, активності та СОД. Це можна пояснити тим, що в гіпертоніків антиоксидантний захист був порушений до фізичного напруження, тому нетривале навантаження не спричинило суттєвих змін показників антиоксидантного стану. Однак, відомо, що гіпертонічна хвороба супроводжується окисним стресом різного ступеня вираженості з підвищеним вмістом продуктів ПОЛ у порівнянні зі здоровими особами

[73]. Інтенсивне фізичне навантаження, зокрема в атлетів, призводить до розвитку оксидативного стресу, внаслідок чого збільшується рівень гідроген пероксиду та нітритів як маркерів оксиду азоту, тоді як активність СОД та каталази зменшувались [242]. У нашому дослідженні після фізичного навантаження спостерігалось достовірне зниження активності каталази – фермента антиоксидантного захисту.

Дозоване фізичне навантаження у хворих з артеріальною гіпертензією II стадії призводило до змін показників системи NO/аргіназа та співвідношення між NO/ H₂S (табл. 4.1).

Вміст нітрит-аніону після фізичного навантаження знизився на 12 % ($p < 0,05$), сума нітратів та нітритів мала тенденцію до зменшення, достовірно збільшився рівень L-аргініну на 11 % ($p < 0,05$), тоді як активність аргінази достовірно не змінювалась.

Вважається, що вміст нітрит-аніона в крові є пропорційним відображенням загального ендотеліального синтезу NO [137]. Тому зростання рівня L-аргініну на тлі достовірного зменшення нітрит-аніона може свідчити про порушення утворення оксиду азоту в осіб з артеріальною гіпертензією (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Зміни показників системи L-аргінін/NO, вмісту гідроген-сульфіду та активності аргінази у сироватці крові за умов впливу фізичного навантаження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Показник	Вихідний рівень	Рівень після навантаження
1	2	3
L-аргінін, мкг/мл	88,5± 5,5	98,05 ± 4,9*

Продовження таблиці 4.2

1	2	3
Аргіназа, мкмоль/хвхг	$0,269 \pm 0,011$	$0,258 \pm 0,011$
Нітрит-аніон, мкмоль/г	$4,29 \pm 0,28$	$3,76 \pm 0,29^*$
Сума нітритів та нітратів, мкмоль/г	$4,74 \pm 0,26$	$4,26 \pm 0,26^*$
Сірководень H_2S , мкмоль/л	$68,4 \pm 2,1$	$70,7 \pm 2,5^*$

Примітка. * – зміни достовірні ($p < 0,05$).

Вміст L-аргініну та H_2S у крові у хворих з артеріальною гіпертензією II стадії після фізичного навантаження зростає (рис. 4.1). Відомо, що концентрація H_2S у крові залежить від наявності певних захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії. Високі концентрації сірководню призводять до вазорелаксації і зниження артеріального тиску, а зниження рівня H_2S – навпаки, до вазоконстрикції. У раніше проведених дослідженнях було доведено, що у пацієнтів з кардіоваскулярною патологією спостерігається вищий рівень сірководню, нижчий рівень NO, значно вище співвідношення сірководень/нітрогену оксид, у порівнянні із здоровими особами. В осіб з артеріальною гіпертензією H_2S -залежна вазодилатація поглиблює ендотеліальну дисфункцію. Введення екзогенного сірководню, як і підвищення його синтезу, бере участь у виникненні NO-дефіцит-залежної артеріальної гіпертензії [28, 38]. Можна припустити, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією підвищення рівня H_2S посилюється внаслідок стресу, яким у даному випадку виступає фізичне навантаження.

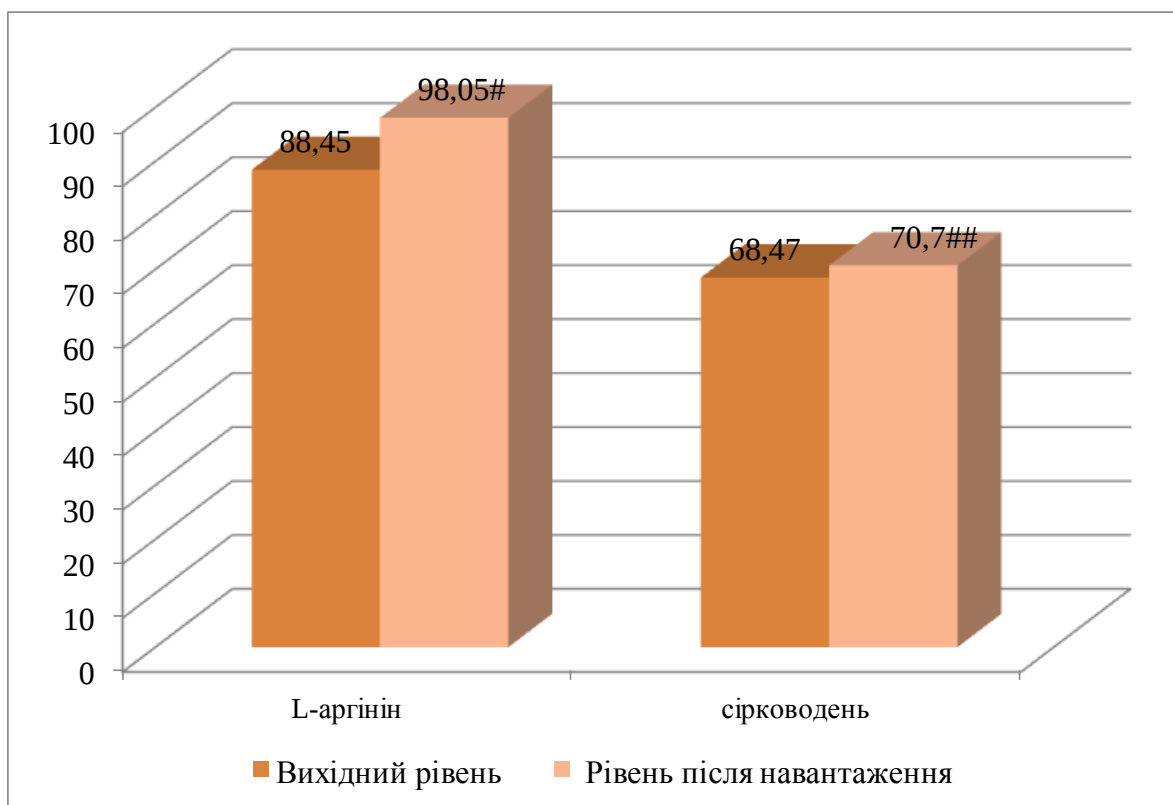


Рисунок 4.1 – Біохімічні показники венозної крові, значення яких достовірно відрізнялись у пацієнтів до та після фізичного навантаження

Примітки: 1. # – $p < 0,05$

2. ## – $p < 0,01$

Деякі автори вважають, що H_2S посилює вазорелаксуючу дію NO . Інгібування біосинтезу H_2S в судинах знижує васкулярний ефект оксиду азоту [319]. На цьому фоні вірогідне збільшення вмісту гідроген сульфідну можна розцінювати як адаптаційну реакцію організму на фізичне навантаження. H_2S як газоподібний месенджер приймає участь в регуляції багатьох фізіологічних функцій, так, як і NO , і, зокрема, виступає кардіопротективним фактором шляхом пригнічення оксидативного стресу [320]. Тому збільшення вмісту H_2S можна розцінювати як адаптаційну реакцію організму на дозоване фізичне навантаження.

Після фізичного навантаження в осіб з АГ спостерігалось зниження рівнів нітрит аніону, суми нітратів та нітритів та зниження активності каталази (рис. 4.2).

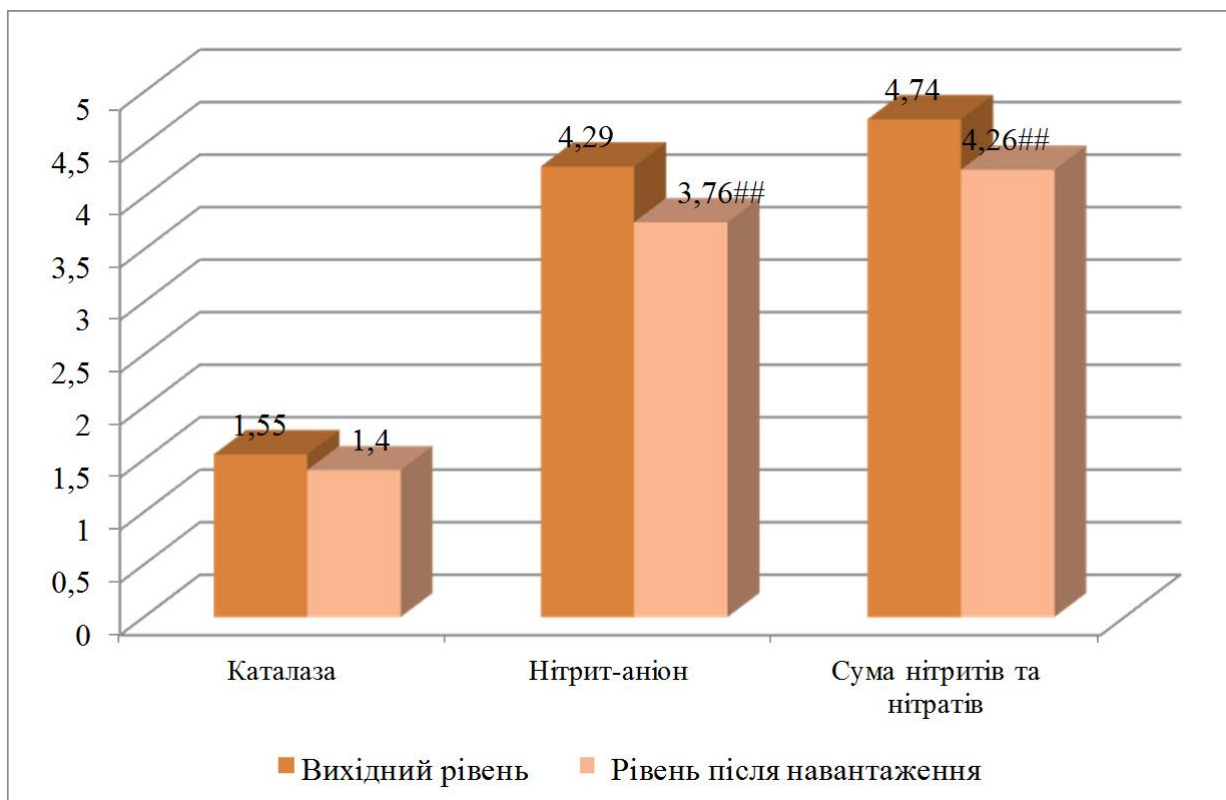


Рисунок 4.2 – Біохімічні показники венозної крові, значення яких достовірно відрізнялись у пацієнтів до та після фізичного навантаження

Примітки: 1. # – $p < 0,05$

2. ## – $p < 0,01$

Розглядаючи зміни у системах газотрансмітерів NO/H₂S за умов фізичного навантаження у літературі відзначені різноспрямовані ефекти. Так, вміст NO після трихвилинного фізичного навантаження у тренуваних атлетів знижувався. Доведено, що β 3-адренорецептори відіграють важливу роль в активації синтезу нітрогену оксиду у відповідь на фізичне навантаження за рахунок фосфорилування індукцибельної NO-синтази. У відповідь на фізичне навантаження рівень нітрогену оксиду може як підвищуватися, так і знижуватися, залежно від активності індукцибельної NO-синтази, рівня окисного стресу, взаємозв'язків NO з молекулами гемоглобіну та глутатіону [320].

У студентів після тривалого 4-тижневого фізичного навантаження було відмічено зниження рівня L-аргініну і підвищення рівня NO,

порівняно з вихідним станом. При цьому спостерігалось зниження діастолічного артеріального тиску у старшій віковій групі [217]. Але це навантаження було тривалим, а не короткочасним, як у нашому дослідженні, і цим можна пояснити відмінність зміни показників після фізичного напруження.

У здорових людей адаптація до фізичного навантаження здійснюється за рахунок метаболізму L-аргініну і вищого вмісту сірководню [112]. Можливо, в осіб з артеріальною гіпертензією після велоергометрії відбувається вихід L-аргініну в кров, але він ще не встигає метаболізуватись.

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 навантаження в осіб з артеріальною гіпертензією.

В осіб з артеріальною гіпертензією під впливом фізичного навантаження вміст нітрит-аніону знизився на 12 % ($p < 0,05$), сума нітратів та нітритів мала тенденцію до зменшення, достовірно збільшувався рівень L-аргініну, тоді як активність аргінази достовірно не змінювалась.

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

Показники L-аргініну, нітрит-аніону та H_2S у сироватці крові після фізичного навантаження відображають зміни в системі вазодилатації у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Найшвидше на велоергометричне навантаження реагують показники газоподібних месенджерів - NO та H_2S на тлі незначних змін з боку вмісту кортизолу, активності аргінази, СОД і каталази.

4.1 Зміни деяких показників ендотеліальної вазодилатації у відповідь на фізичне навантаження в осіб з артеріальною гіпертензією.

Результати досліджень показали, що незважаючи на сповільнення реагування показників ПОЛ та ензимів АОЗ крові у відповідь на фізичне навантаження, простежувалися позитивні та негативні кореляційні зв'язки між рівнем L-аргініну, нітрит-аніону, H_2S , аргіназою та сумою нітритів та нітратів (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Кореляційні залежності деяких показників до і після фізичного навантаження

Показники	Кореляційні залежності до фізичного навантаження	Кореляційні залежності після фізичного навантаження
L-аргінін та NO	$r=0,83$	$r=0,82$
L-аргінін та рівень нітратів	$r=-0,44$	$r=-0,39$
гідроген сульфід і кортизолом	$r=0,45$	$r=0,59$
NO і кортизол	$r=-0,36$	$r=-0,42$
Гідроген сульфід і рівень нітратів	$r=-0,51$	$r=-0,36$

Примітки: r – коефіцієнт кореляції (за спрощеною шкалою Челдока:

$\pm 0,7 - \pm 1$ – дуже сильний кореляційний зв'язок;

$\pm 0,3 - \pm 0,699$ – середній кореляційний зв'язок;

$\pm 0 - \pm 0,299$ – дуже слабкий кореляційний зв'язок).

Так, відмічався сильний корелятивний взаємозв'язок між L-аргініном та NO, а також негативний зв'язок середньої сили між L-аргініном та

нітратами як до, так і після фізичного навантаження. Відомо, що L-аргінін виступає субстратом для продукції NO, а нітрати є продуктом метаболізму нітроген оксиду [26].

Відмічено негативні взаємозв'язки між гідроген сульфідом і нітратами до і після фізичного навантаження, що свідчить про опосередковану взаємодію між цими системами вазорегуляції. З іншого боку, негативні кореляції між NO і кортизолом та сірководнем і рівнем нітратів вказують на те, що вазодилатація здійснюється або за участю NO, або за участю гідроген сульфиду.

Негативний зв'язок середньої сили між NO і кортизолом, який посилюється після фізичного навантаження може вказувати на те, що в осіб із переважанням симпатoadреналової активності у процесах вазодилатації бере участь сірководень. Приведені дані свідчать про різну швидкість реагування ферментних систем у відповідь на фізичне навантаження у пацієнтів при підвищенні артеріального тиску.

Зростання рівня L-аргініну і сірководню та зниження рівня нітрит-аніону можна вважати маркерами оцінки негайних змін при підвищенні артеріального тиску після фізичного навантаження.

Висновок.

- Було встановлено, що в осіб з артеріальною гіпертензією під впливом фізичного навантаження вміст нітрит-аніону знизився на 12 % ($p < 0,05$), сума нітратів та нітритів мала тенденцію до зменшення, достовірно збільшувався рівень L-аргініну, тоді як активність аргінази достовірно не змінювалась.
- Вважається, що вміст нітрит-аніона в крові є пропорційним відображенням загального ендотеліального синтезу NO [20]. Тому зростання рівня L-аргініну на тлі достовірного зменшення нітрит-аніона може свідчити про порушення утворення оксиду азоту в осіб з артеріальною гіпертензією.

- Таким чином, визначення показників газотрансмітерів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією дає можливість оцінити стан вазодилатації при даній патології.
 - Показники L-аргініну, нітрит-аніону та H_2S у сироватці крові після фізичного навантаження відображають зміни в системі вазодилатації у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Найшвидше на велоергометричне навантаження реагують показники газотрансмітерів - NO та H_2S на тлі незначних змін з боку вмісту кортизолу, активності аргінази, СОД і каталази у хворих з артеріальною гіпертензією II стадії. Підвищення рівня L-аргініну і сірководню та зниження рівня нітрит-аніону можна вважати маркерами оцінки негайних змін у пацієнтів з артеріальною гіпертензією після фізичного навантаження.
 - Розгляд кореляційних взаємозв'язків до і після фізичного навантаження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією дозволяє зробити висновок, що існує різнонаправленість процесів, які відповідають за регуляцію артеріального тиску. У залежності від факторів вазоконстрикції чи вазодилатації формується кінцевий результат, який відображає реакцію на фізичне навантаження.
- Матеріали даного розділу опубліковані в статтях автора [55, 194] та апробовані на наукових форумах [54, 195].

РОЗДІЛ 5

ОБГРУНТУВАННЯ ПРИЗНАЧЕННЯ ВІТАМІНУ Е ТА СЕЛЕНУ ПАЦІЄНТАМ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАНУ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ПІСЛЯ ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ

Поряд з активацією процесів ПОЛ, вільнорадикальне окиснення білків може бути одним із механізмів реалізації оксидантного стресу при АГ і тому заслуговує уваги при вдосконаленні підходів до лікування цього захворювання й оцінки його ефективності. Відомо, що у пацієнтів з АГ стадії при тривалому лікуванні, незважаючи на антигіпертензивну терапію, у більшості випадків є ознаки активації вільнорадикальних окисних реакцій різного ступеня вираженості. Фізичне навантаження можезбільшувати генерацію вільних радикалів і стимулювати ПОЛ.

До препаратів з антиоксидантною активністю належить вітамін Е, який є найважливішим ліофільним антиоксидантом в організмі і знаходиться у клітинних мембранах. На сьогоднішній день відомо, що прийом вітаміну Е покращує ендотелій-залежну вазодилатацію як у пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних захворювань, так і у здорових осіб. Селен в організмі, в основному, входить до складу цистеїну, карбоновий скелет якого походить із серину. Особливе місце серед біологічно активних речовин посідає селен-залежна глутатіонпероксидаза (ГПО). Більше 70% активності ГПО плазми припадає на селен-залежний фермент і відповідає концентрації селеніту натрію і селен-цистеїну в крові. Особливе значення мають порушення активності ферменту в умовах патології, зокрема при окисних стресорних реакціях, оскільки ГПО регулює рівень вільнорадикального окиснення шляхом руйнування токсичних гідропероксидів і захисту мембран від шкідливої дії останніх. Засвоєння, метаболізм і включення селену до складу амінокислот і ферментів тісно пов'язані із забезпеченням вітаміном Е. Вважають, що

селен посилює антиоксидантну активність вітаміну Е при їх одночасному їх застосуванні.

Було поставлене завдання вивчити вплив антиоксидантів вітаміну Е та селену на реакцію на фізичне навантаження в осіб з артеріальною гіпертензією. Згідно цього пацієнтів з гіпертонічною хворобою було поділено на три групи, представники кожної з яких були подібні за віком, основними гемодинамічними показниками та станом антиоксидантного захисту. Всі пацієнти виконували на велоергометрі двоступеневе фізичне навантаження з інтенсивністю, яка відповідала 50 і 75 % належного максимального споживання кисню (МСК) організмом. Кров із вени брали до і після велоергометричного навантаження. Визначали рівні 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, вмісту вітаміну Е та селену крові до і після фізичного навантаження).

Хворі І групи (23 особи) приймали вітамін Е (100 мг); ІІ групи (27 осіб) – препарат «Неоселен» (1 ст. л. розчину вмісту 1 флакона (10 мл), який попередньо розчиняють у 1 л води); ІІІ групи (29 осіб) – вітамін Е (100 мг) і «Неоселен» (1 ст. л. розчину вмісту 1 флакона (10 мл), який попередньо розчиняють у 1 л води) на добу. Після курсу прийому цих препаратів тривалістю 1 місяць особи виконували на велоергометрі вищевказане навантаження. Кров із вени брали до і після ФН. Визначали рівні усіх вищевказаних показників.

Було проведено порівняння деяких показників АОЗ, вмісту вітаміну Е та селену до і після ФН серед представників цих трьох груп. Після велоергометричного навантаження рівень загальних SH-груп плазми був достовірно вищим в осіб І групи у порівнянні з хворими ІІ групи (табл.5.1)

Таблиця 5.1 – Рівень SH-груп крові у хворих на артеріальну гіпертензію після прийому вітаміну Е у порівнянні з селеном

Показники	I група	II група
Вихідний рівень загальних SH-груп плазми, мкмоль/л	$2,21 \pm 0,18$	$1,76 \pm 0,07^*$
Рівень загальних SH-груп плазми після ФН, мкмоль/л	$2,45 \pm 0,16$	$1,88 \pm 0,13^*$
Вихідний рівень білкових SH-груп плазми, мкмоль/л	$1,55 \pm 0,10$	$1,28 \pm 0,07$
Рівень білкових SH-груп плазми після ФН, мкмоль/л	$1,70 \pm 0,13$	$1,17 \pm 0,11^*$
Вихідний рівень небілкових SH-груп плазми, мкмоль/л	$0,70 \pm 0,11$	$0,59 \pm 0,07$
Рівень небілкових SH-груп плазми після ФН, мкмоль/л	$0,75 \pm 0,11$	$0,71 \pm 0,10$
Вихідний рівень загальних SH-груп еритроцитів, мкмоль/л	$28,65 \pm 1,88$	$20,75 \pm 0,79^*$
Рівень загальних SH-груп еритроцитів після ФН, мкмоль/л	$28,59 \pm 0,75$	$20,76 \pm 0,58^*$
Рівень білкових SH-груп еритроцитів після ФН, мкмоль/л	$20,65 \pm 1,71$	$9,87 \pm 1,51^*$

Примітка. * – зміни достовірні ($p < 0,05$)

Бачимо, що після велоергометричного навантаження рівень малонового діальдегіду плазми був достовірно вищим в осіб II групи у порівнянні з хворими I групи (табл.5.2).

Таблиця 5.2 – Рівень деяких біохімічних показників у хворих на артеріальну гіпертензію після прийому вітаміну Е в порівнянні з прийомом селену

Показники	I група	II група
Рівень малонового діальдегіду плазми після навантаження, мкмоль/л	$1,12 \pm 0,48$	$1,52 \pm 0,12^*$
Вихідний рівень активного малонового діальдегіду плазми, мкмоль/л	$34,34 \pm 2,51$	$38,07 \pm 1,74$
Рівень активного малонового діальдегіду плазми після навантаження, мкмоль/л	$35,13 \pm 2,62$	$37,22 \pm 2,17$
Вихідний рівень глутатіону еритроцитів,	$300,6 \pm 49,7$	$195,1 \pm 35,9$
Вихідний рівень вітаміну Е плазми, мкмоль/л	$4,30 \pm 0,27$	$3,46 \pm 0,27^*$
Рівень вітаміну Е плазми після навантаження, мкмоль/л	$4,52 \pm 0,29$	$3,33 \pm 0,30^*$

Примітка. * – зміни достовірні ($p < 0,05$)

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 %).

Спостерігалися достовірна різниця у рівні вітаміну Е як до, так і після фізичного навантаження, в осіб I та II груп (рис. 5.1). Вміст вітаміну Е був достовірно нижчим в осіб II групи у порівнянні з I як до, так і після фізичного навантаження.

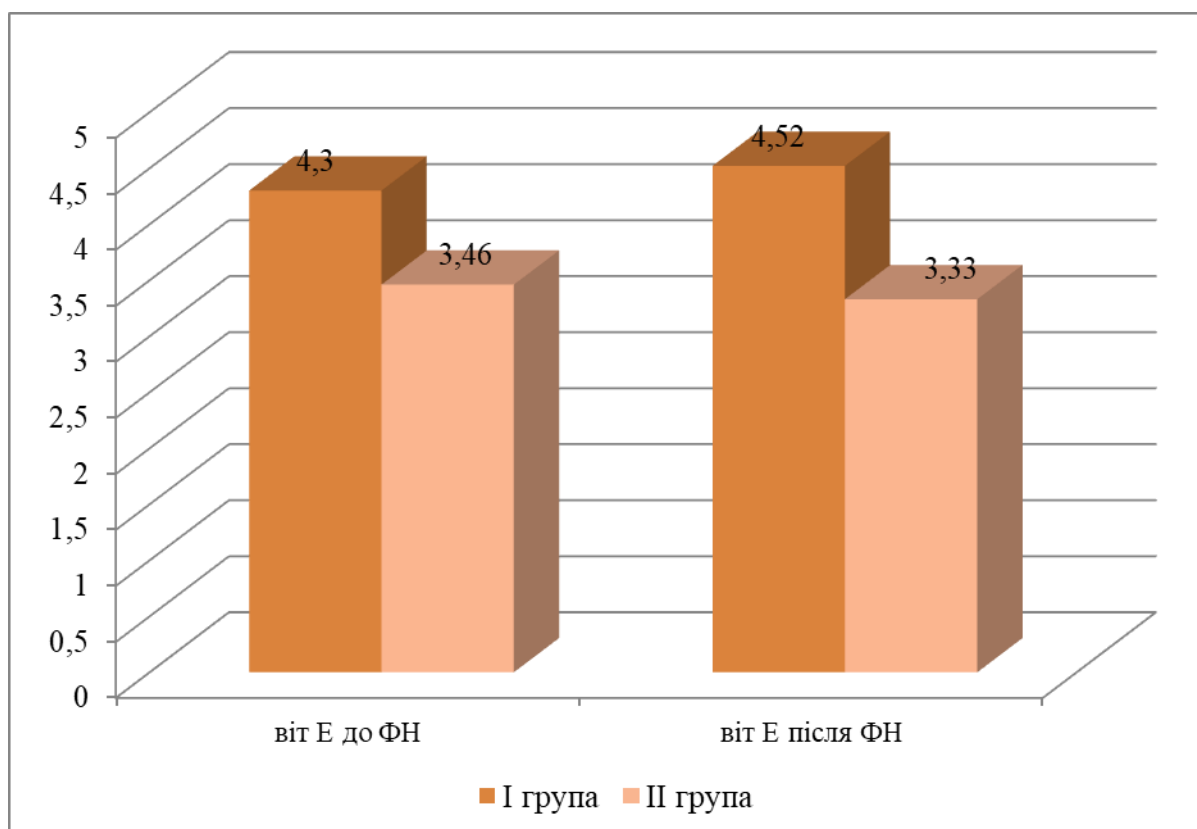


Рисунок 5.1 – Зміни вітаміну Е після фізичного навантаження в осіб І та ІІ груп

Після велоергометричного навантаження рівень загальних SH-груп плазми був достовірно вищим в осіб ІІІ групи (приймали вітамін Е) у порівнянні з хворими І групи (приймали вітамін Е та селен) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Рівень SH-груп крові у хворих на артеріальну гіпертензію після прийому вітаміну Е у порівнянні з пацієнтами, які приймали вітамін Е та селен

Показники	І група	ІІІ група
1	2	3
Вихідний рівень загальних SH-груп плазми, мкмоль/л	$2,21 \pm 0,18$	$2,97 \pm 0,19^*$
Рівень загальних SH-груп плазми після ФН, мкмоль/л	$2,45 \pm 0,16$	$3,02 \pm 0,20^*$

Продовження таблиці 5.3

1	2	3
Вихідний рівень білкових SH-груп плазми, мкмоль/л	$1,55 \pm 0,10$	$1,86 \pm 0,21$
Рівень білкових SH-груп плазми після ФН, мкмоль/л	$1,70 \pm 0,13$	$1,88 \pm 0,21$
Вихідний рівень небілкових SH-груп плазми, мкмоль/л	$0,70 \pm 0,11$	$1,04 \pm 0,17$
Рівень небілкових SH-груп плазми після ФН, мкмоль/л	$0,75 \pm 0,11$	$1,08 \pm 0,15$
Вихідний рівень загальних SH-груп еритроцитів, мкмоль/л	$28,65 \pm 1,88$	$24,57 \pm 2,25$
Рівень загальних SH-груп еритроцитів після ФН, мкмоль/л	$28,59 \pm 0,75$	$21,88 \pm 3,80^*$
Рівень білкових SH-груп еритроцитів після ФН, мкмоль/л	$20,65 \pm 1,71$	$13,23 \pm 2,55^*$

Примітка. * – зміни достовірні ($p < 0,05$)

Рівень активного малонового діальдегіду плазми як до, так і після фізичного навантаження був достовірно вищим в осіб І групи (приймали вітамін Е) у порівнянні з хворими ІІІ групи (приймали вітамін Е і селен) (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Рівень деяких біохімічних показників у хворих на артеріальну гіпертензію після прийому вітаміну Е та селену в поєднанні з вітаміном Е

Показники	I група	III група
1	2	3
Рівень малонового діальдегіду плазми після навантаження, мкмоль/л	$1,12 \pm 0,48$	$1,43 \pm 0,05$
Вихідний рівень активного малонового діальдегіду плазми, мкмоль/л	$34,34 \pm 2,51$	$25,99 \pm 1,72^*$
Рівень активного малонового діальдегіду плазми після навантаження, мкмоль/л	$35,13 \pm 2,62$	$26,61 \pm 1,58^*$
Вихідний рівень глутатіону еритроцитів,	$300,6 \pm 49,7$	$310,1 \pm 44,4$
Вихідний рівень вітаміну Е плазми, мкмоль/л	$4,23 \pm 0,27$	$4,57 \pm 0,32$
Рівень вітаміну Е плазми після навантаження, мкмоль/л	$4,52 \pm 0,29$	$4,82 \pm 0,20$

Примітка. * – зміни достовірні ($p < 0,05$)

Активна форма малонового діальдегіду плазми була вищою в осіб I групи у порівнянні з III як до, так і після фізичного навантаження (рис. 5.2).

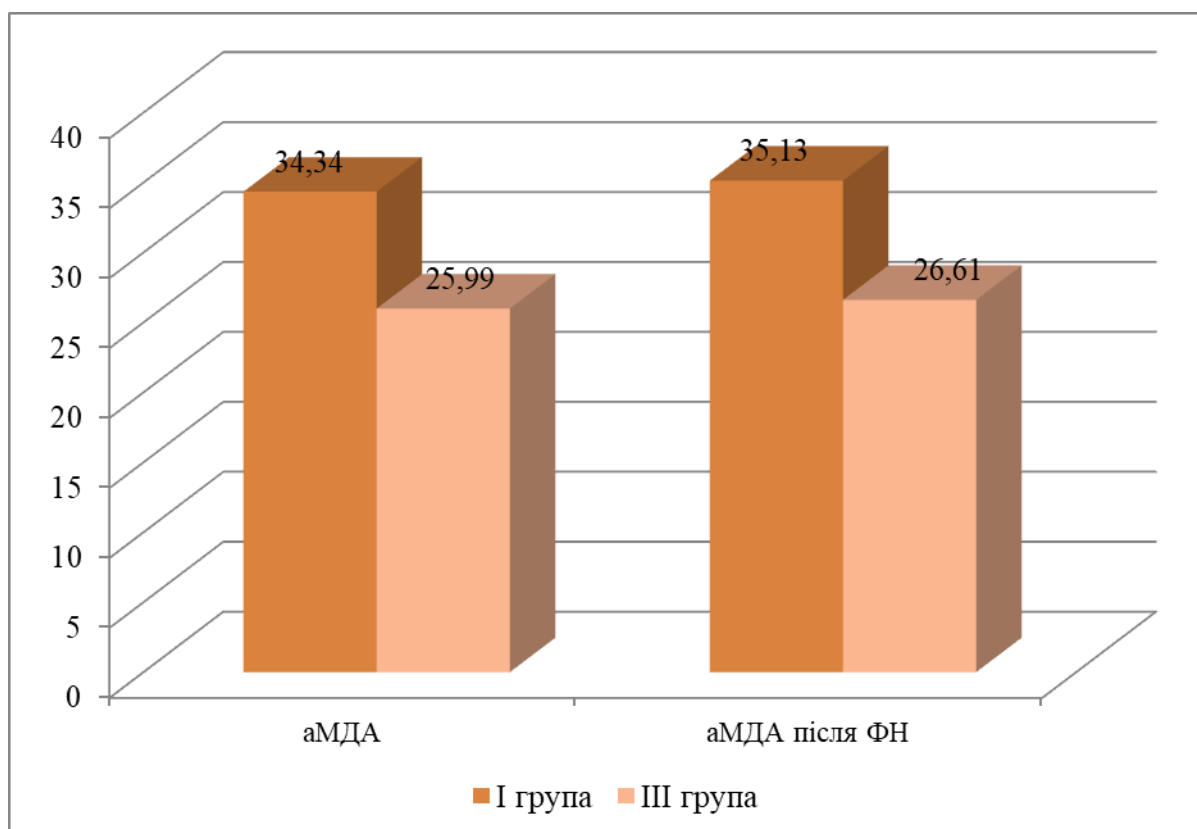


Рисунок 5.2 – Біохімічні показники крові, значення яких достовірно відрізнялись у пацієнтів I та III груп

Рівень загальних та білкових SH-груп еритроцитів достовірно вищий у пацієнтів, які приймали вітамін Е і селен, ніж у осіб, які приймали лише селен (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Рівень SH-груп крові у хворих на артеріальну гіпертензію після прийому селену у порівнянні з поєднанням вітаміну Е та селену

Показник	II група	III група
Вихідний рівень загальних SH-груп плазми, мкмоль/л	$1,76 \pm 0,07$	$2,97 \pm 0,19^*$

Продовження таблиці 5.5

Показник	II група	III група
Рівень загальних SH-груп плазми після ФН, мкмоль/л	$1,88 \pm 0,13$	$3,02 \pm 0,20$
Вихідний рівень білкових SH-груп плазми, мкмоль/л	$1,28 \pm 0,07$	$1,86 \pm 0,21^*$
Рівень білкових SH-груп плазми після ФН, мкмоль/л	$1,17 \pm 0,11$	$1,88 \pm 0,21^*$
Вихідний рівень небілкових SH-груп плазми, мкмоль/л	$0,59 \pm 0,07$	$1,04 \pm 0,17^*$
Рівень небілкових SH-груп плазми після ФН, мкмоль/л	$0,71 \pm 0,10$	$1,08 \pm 0,15^*$
Вихідний рівень загальних SH-груп еритроцитів, мкмоль/л	$20,75 \pm 0,79$	$24,57 \pm 2,25$
Рівень загальних SH-еритроцитів після ФН, мкмоль/л	$20,76 \pm 0,58$	$21,88 \pm 3,80$
Рівень білкових SH-еритроцитів після ФН, мкмоль/л	$9,87 \pm 1,51$	$13,23 \pm 2,55$

Примітка. * – зміни достовірні ($p < 0,05$)

Після фізичного навантаження рівень активованого малонового діальдегіду плазми був достовірно нижчим в осіб III групи, порівняно з хворими I та II груп, а рівень звичайного малонового діальдегіду – в осіб I групи, порівняно з хворими II групи (табл. 5.2 та 5.4 та 5.6).

Таблиця 5.6 – Рівень деяких біохімічних показників у хворих на артеріальну гіпертензію після прийому селену та селену в поєднанні з вітаміном Е

Показник	II група	III група
Рівень малонового діальдегіду плазми після навантаження, мкмоль/л	$1,52 \pm 0,12$	$1,43 \pm 0,05$
Вихідний рівень активного малонового діальдегіду плазми, мкмоль/л	$38,07 \pm 1,74$	$25,99 \pm 1,72^*$
Рівень активного малонового діальдегіду плазми після навантаження, мкмоль/л	$37,22 \pm 2,17$	$26,61 \pm 1,58^*$
Вихідний рівень глутатіону еритроцитів,	$195,1 \pm 35,9$	$310,1 \pm 44,4$
Вихідний рівень вітаміну Е плазми, мкмоль/л	$3,46 \pm 0,27$	$4,57 \pm 0,32^*$
Рівень вітаміну Е плазми після навантаження, мкмоль/л	$3,33 \pm 0,30$	$4,82 \pm 0,20^*$

Примітка. * – зміни достовірні ($p < 0,05$)

Рівень вітаміну Е плазми, закономірно, вищий до і після велоергометричного навантаження в осіб, які приймали вітамін Е і селен, а також вітамін Е, ніж в осіб, які приймали лише селен (табл. 5.2, 5.4 та 5.6).

Активна форма малонового діальдегіду плазми була вищою в осіб II групи у порівнянні з III як до, так і після фізичного навантаження (рис. 5.3).

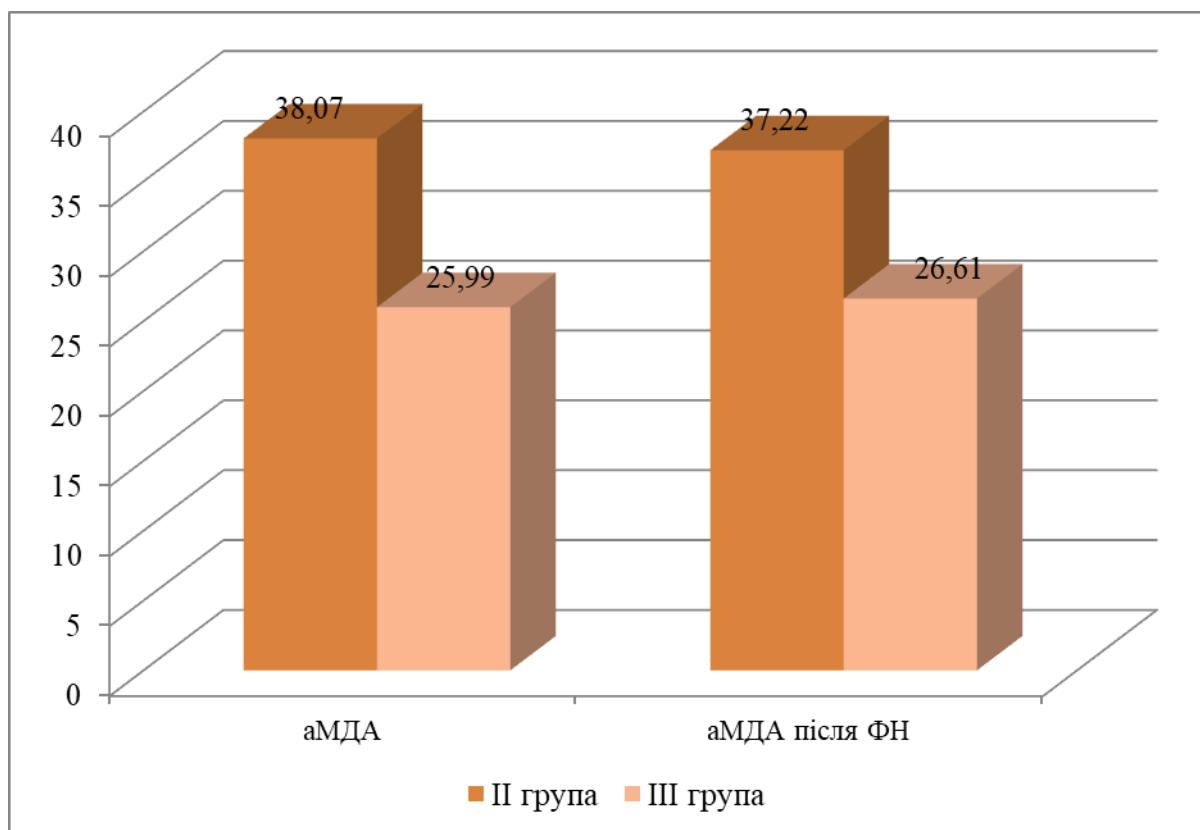


Рисунок 5.3 – Біохімічні показники крові, значення яких достовірно відрізнялись у пацієнтів II та III груп

Систолічний та діастолічний артеріальний тиск достовірно не відрізнялися в осіб II групи, які приймали селен, у порівнянні з особами I групи, які приймали вітамін Е (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 – Рівень деяких гемодинамічних показників у хворих на артеріальну гіпертензію після прийому вітаміну Е та селену

Показники	I група	II група
1	2	3
Вихідний рівень пульсу, уд/хв	71,0±1,7	64,2 ± 1,2*

Продовження таблиці 5.7

1	2	3
Рівень систолічного АТ після II відпочинку, мм рт. ст.	142,4 ± 2,9	143,7 ± 3,5
Рівень діастолічного АТ після I-го ступеня навантаження, мм рт. ст.	81,8 ± 1,9	85,0 ± 2,2
Рівень діастолічного АТ після II відпочинку, мм рт. ст.	79,0 ± 1,8	83,4 ± 1,4

Примітка. * – зміни достовірні (p<005).

Систолічний та діастолічний артеріальний тиск достовірно не відрізнялися в осіб I групи, які приймали вітамін E, у порівнянні з особами III групи, які приймали вітамін E і селен (табл. 5.8).

Таблиця 5.8 – Рівень деяких гемодинамічних показників у хворих на артеріальну гіпертензію після прийому вітаміну E та селену в поєднанні з вітаміном E

Показники	I група	III група
Вихідний рівень пульсу, уд/хв.	71,0±1,7	72,2 ± 1,8
Рівень систолічного АТ після II відпочинку, мм рт. ст.	142,4 ± 2,9	131,6 ± 2,4
Рівень діастолічного АТ після I-го ступеня навантаження, мм рт. ст.	81,8 ± 1,9	77,2 ± 3,3
Рівень діастолічного АТ після II відпочинку, мм рт. ст.	79,0 ± 1,8	76,9 ± 3,0

Примітка. * – зміни достовірні (p<005).

Систолічний та діастолічний артеріальний тиск після другого відпочинку були достовірно вищі в осіб II групи, які приймали селен, у порівнянні з особами III групи, які приймали вітамін Е і селен (табл. 5.9).

Таблиця 5.9 – Рівень деяких гемодинамічних показників у хворих на артеріальну гіпертензію після прийому вітаміну Е та селену в поєднанні з вітаміном Е

Показники	II група	III група
Вихідний рівень пульсу, уд/хв.	64,2 ± 1,2	72,2 ± 1,8*
Рівень систолічного АТ після II відпочинку, мм рт. ст.	143,7 ± 3,5	131,6 ± 2,4*
Рівень діастолічного АТ після I-го ступеня навантаження, мм рт. ст.	85,0 ± 2,2	77,2 ± 3,3*
Рівень діастолічного АТ після II відпочинку, мм рт. ст.	83,4 ± 1,4	76,9 ± 3,0*

Примітка. * – зміни достовірні (p<005).

Висновок.

- 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 %), та достовірно вищим в осіб, які приймали вітамін Е і селен у порівнянні з хворими, які приймали вітамін Е. Рівень загальних та білкових SH-груп еритроцитів був достовірно вищий у пацієнтів, які приймали вітамін Е, ніж у осіб, які приймали лише селен (на 38 %), а також тих, які приймали вітамін Е і селен (на 34 %).

- 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 %) та селен (на 47 %), а рівень звичайного малонового діальдегіду – в осіб, які

приймали вітамін Е, порівняно з тими, які приймали селен (на 38 %). 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 % та на 8 %).

- 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 велоергометрії отримані при застосуванні вітаміну Е в поєднанні зі селеном, дещо гірші - при застосуванні лише одного вітаміну Е.

Матеріали даного розділу опубліковані в статті автора [49].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Артеріальна гіпертензія – це патофізіологічне і клінічне поняття, яке об'єднує стани, яким притаманне тривале підвищення гідростатичного тиску в артеріях великого кола кровообігу. АГ може бути первинною (есенціальною) або вторинною (симптоматичною). Первинна (есенціальна) АГ – самостійне захворювання, при якому основним клінічним симптомом є підвищення систолічного і діастолічного артеріального тиску з невідомих причин [250, 315]. В Україні, згідно епідеміологічного дослідження, більше 1/3 населення мають підвищений артеріальний тиск. Поширеність артеріальної гіпертензії в світі збільшується в середньому на 3-4 % на рік, що відповідає масштабам повноцінної епідемії [52, 56, 188].

Існує велика кількість національних і міжнародних рекомендацій з ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Але в осіб з декількома факторами ризику недостатнім є вплив на кожний фактор окремо, необхідним є інтегрований підхід, базований на доказових принципах. Для досягнення достатньої ефективності у діагностиці артеріальної гіпертензії необхідно врахувати і проаналізувати всі фактори ризику цього захворювання [42, 60, 189, 293].

Патогенез артеріальної гіпертензії до кінця не є вивченим, і надалі залишаються нез'ясованими механізми формування ранніх порушень регуляції артеріального тиску, що призводять до розвитку цієї патології [6, 19, 58, 191, 262].

Розуміння патогенезу АГ необхідне не тільки для розроблення нових антигіпертензивних засобів, але і для правильного вибору препаратів, які для кожного конкретного пацієнта були б не тільки ефективними, але і безпечними. Але множинність механізмів патологічного підвищення АТ перешкоджає виробленню єдиної концепції розвитку АГ [180, 223, 227, 238, 271, 293].

На сьогоднішній день погляди щодо патогенезу АГ зазнали істотних змін, що знайшло своє відображення й у перегляді завдань

антигіпертензивної терапії. Встановлення ролі метаболічних порушень в механізмах розвитку, прогресування і формування ускладнень АГ є основою для поглибленого вивчення їх різних аспектів [80, 116, 240, 264, 327]. До їх числа належить дисліпідемії, запалення судинної стінки, характерною лабораторною ознакою чого є підвищення синтезу білків гострої фази, насамперед С-реактивного протеїну, гіперактивність симпатичної нервової системи, підвищення вазоконстрикторних процесів в ендотелії судин. Дисфункції ендотелію супроводжується наростанням окисного стресу, про що свідчить збільшення показників ПОЛ, спостерігається інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів на фоні зниження антиоксидантного захисту [73, 150, 229]

З погляду вивчення оксидантного потенціалу, як одного з захисних механізмів, найбільше значення приділяється дослідженню оксиду азоту (NO) та компонентів, що входять у каскад його перетворень. Пригнічення ефектів NO спостерігається при оксидативному стресі, оскільки він легко інактивується вільними радикалами, а також при зниженні внутрішньоклітинних запасів L-аргініну [26, 57]. В якості компенсаторної реакції за умови нестачі утворення NO ендотелій підвищує продукцію інших вазодилаторів, серед яких потрібно назвати сірководень [28, 38, 74, 99, 233].

Сірководень синтезується в ендотеліоцитах і гладком'язових клітинах судинної стінки з амінокислоти L-цистеїну [151, 194, 215, 270], регулює процеси вазорелаксації, має гіпотензивну дію, зменшує рівень реніну в плазмі крові та пригнічує активність ангіотензинперетворюючого фермента, володіє антиоксидантними властивостями та підвищує активність NO-синтази [112, 301, 312]. За певних умов H_2S може викликати вазоконстрикцію, що пов'язано із зниженням рівня циклічного аденозинмонофосфату, тоді як H_2S -залежна вазодилатація спричинена активацією калієвих каналів [184].

H_2S може активувати ендотеліальну NO-синтазу шляхом фосфорилювання, таким чином підвищуючи біодоступність NO [319, 320].

На відміну від нітрогену оксиду, який має виражений судинорозширюючий ефект, H_2S володіє як вазодилатуючою, так і вазоконстрикторною дією, що обумовлено визначенням співвідношенням NO/H_2S . [149, 253, 332].

До продуктів АОС належать такі ферменти, як супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза. Відомо, що ендотелій-залежна вазорелаксація пов'язана з рівнем аргінази [275].

Результати сучасних досліджень дозволяють вважати, що фізичні навантаження високої інтенсивності виступають в ролі ушкоджуючого чинника ендотелію судин, що проявляється дисбалансом між його вазодилататорними і вазоконстрикторними факторами. Фізичні навантаження помірної інтенсивності незначно впливають на зміни функціонального стану судинного ендотелію [17], а рання діагностика за допомогою використання проби з дозованим фізичним навантаженням і раціональне лікування пацієнтів з початковою стадією АГ визначає можливість попередження ураження органів-ціль і ускладнених форм АГ [294].

Проби з навантаженням дозволяють діагностувати як ІХС, так і приховані форми АГ; реакцію АТ на фізичне навантаження; приховані форми порушень серцевого ритму; патологію адаптаційно-метаболічного генезу у вигляді ознак зміни фази реполяризації, різного ступеня транзиторних блокад, порушень серцевого ритму, а також оцінювати функціональний стан міокарду, що допомагає охарактеризувати функціональні здатності серцево-судинної системи [106, 193].

Відомо, що за адаптацію організму до фізичних навантажень відповідає достовірно вищий вміст сірководню. Збільшення ступеня несприятливого впливу на організм фізичного навантаження супроводжується змінами синтезу NO з L-аргініну. Показниками окисного стресу є ДК, МДА. Маркером дезадаптації до окисного стресу є підвищення вмісту нітритів і нітратів [19].

Саме ці обставини спонукали до широкого проведення експериментальних та клінічних досліджень щодо вивчення ефективності використання антиоксидантів як методів лікування АГ [77].

До препаратів з антиоксидантною активністю належить вітамін Е, який є найважливішим жиророзчинним антиоксидантом в організмі і знаходиться у клітинних мембранах. Його антиоксидантна активність проявляється переважно у взаємодії з перекисними сполуками органічної природи [33]. На сьогоднішній день відомо, що прийом вітаміну Е покращує ендотелій-залежну вазодилатацію як у пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних захворювань, так і у здорових осіб [58]. Вітамін Е бере участь у захисті поліненасичених жирних кислот клітинних мембран від ліпопероксидації.

Селен в організмі, в основному, входить до складу цистеїну, карбоновий скелет якого походить із серину. Особливе місце серед біологічно активних речовин посідає селен-залежна глутатіонпероксидаза (ГПО). Більше 70 % активності ГПО плазми припадає на селен-залежний фермент і відповідає концентрації селеніту натрію і селен-цистеїну в крові. Особливе значення мають порушення активності ферменту в умовах патології, зокрема при окисних стресорних реакціях, оскільки ГПО регулює рівень вільнорадикального окиснення шляхом руйнування токсичних гідропероксидів і захисту мембран від їх шкідливої дії [277]. Засвоєння, метаболізм і включення селену до складу амінокислот і ферментів тісно пов'язані із забезпеченням вітаміном Е. Висловлено думку, що селен посилює антиоксидантну активність вітаміну Е при їх одночасному їх застосуванні [25].

Тому метою нашого дослідження стало 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 та їх поєднання у комплексній терапії даного захворювання.

Для виконання поставлених задач дослідження, що проводилось в умовах І-го та ІІ-го терапевтичних відділень Клінічної лікарні Львівської залізниці, було проведене клініко-інструментальне обстеження 146 осіб. Із них практично здорових осіб - 37, хворих з діагностованою артеріальною гіпертензією ІІ стадії та І-ІІ ступеня – 109 осіб. Крім загальноприйнятих клінічних та параклінічних методів обстеження, що передбачені відповідними стандартами та протоколами, проведено комплекс спеціальних досліджень по визначенню в сироватці крові (до і після субмаксимального велоергометричного навантаження) 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, вміст вітаміну Е та селену крові, наявності С-реактивного протеїну з метою визначення змін та до і після корекції антиоксидантного стану вітаміном Е, селеном та їх поєднанням.

Згідно поставлених завдань даного дослідження з метою дослідження вазорегуляції у хворих на артеріальну гіпертензію під впливом фізичного навантаження було обстежено 30 осіб з АГ ІІ стадії. 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.

Використані різноманітні статистичні методи і показники, які дозволили досить детально проаналізувати багато взаємозв'язків (чи їх відсутність) з високим ступенем достовірності отриманих результатів.

Контрольна та дослідна групи були співставимі поміж собою за віком, масою тіла, зростом та індексом маси тіла (ІМТ). У пацієнтів обох груп відзначена надлишкова маса тіла ($ІМТ > 25,0$). У пацієнтів контрольної

групи, на відміну від дослідної, скарг з боку серцево-судинної системи виявлено не було

Вивчено показники артеріального тиску, ліпідного обміну та ультрасонографії серця у представників дослідної та контрольної груп. Встановлено, що показники САТ, ДАТ та ПАТ 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 гіпертонічну хворобу на 96,18 % ($p < 0,001$) у порівнянні із здоровими особами.

Згідно даних ультрасонографії серця, в осіб з артеріальною гіпертензією спостерігалась достовірно більша товщина стінки лівого шлуночка, як і товщина міжшлуночкової перегородки, лівого передсердя і шлуночка, висхідного відділу аорти, а також розміри лівого шлуночка. Величина фракції викиду достовірно не відрізнялася у представників обох груп.

До велоергометричного навантаження середні показники систолічного артеріального тиску переважали у групі хворих на артеріальну гіпертензію 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 спостерігалась тенденція до такого переважання.

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

Встановлено достовірні відмінності ($p < 0,05$) між рівнями небілкових сульфгідрильних груп та дієнових кон'югатів еритроцитів у пацієнтів контрольної групи до та після фізичного навантаження.

У пацієнтів дослідної групи виявлено достовірні відмінності ($p < 0,05$) між рівнями небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів, малонового діальдегіду плазми та відновленого глутатіону еритроцитів до початку лікування до та після фізичного навантаження.

Виявлено також достовірні відмінності ($p < 0,05$) між рівнями небілкових сульфгідрильних груп плазми, небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів, дієнових кон'югатів плазми, дієнових кон'югатів еритроцитів, малонового діальдегіду плазми, відновленого глутатіону еритроцитів у пацієнтів дослідної групи до фізичного навантаження.

Достовірні відмінності ($p < 0,05$) встановлено і між рівнями даних показників після фізичного навантаження. Тенденції зміни значень показників виявились аналогічними до таких у пацієнтів дослідної групи до фізичного навантаження.

Також наявна достовірна різниця ($p < 0,05$) між рівнями небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів, активної форми малонового діальдегіду плазми, вітаміну Е плазми та селену крові до фізичного навантаження між контрольною і дослідною групами.

Відзначені достовірні відмінності ($p < 0,05$) між рівнями вищевказаних показників й після фізичного навантаження між контрольною та дослідною групою, окрім того – і між рівнями дієнових кон'югатів еритроцитів, малонового діальдегіду плазми та відновленого глутатіону еритроцитів.

У пацієнтів обох груп, незалежно від фізичного навантаження, виявлено прямий зв'язок (сильний та середньої сили) між рівнем загальних сульфгідрильних груп плазми та білкових сульфгідрильних груп плазми, загальних сульфгідрильних груп еритроцитів та білкових сульфгідрильних груп еритроцитів.

Виявлено зворотній середньої сили зв'язок між рівнем дієнових кон'югатів еритроцитів та активної форми малонового діальдегіду плазми у пацієнтів контрольної групи до і після фізичного навантаження.

Відзначено наявність зворотного середньої сили зв'язку між рівнем малонового діальдегіду плазми та активної форми малонового діальдегіду плазми у пацієнтів контрольної групи до та після фізичного навантаження, а також у пацієнтів дослідної групи в аналогічний період.

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.

Виявлено зворотній середньої сили зв'язок між рівнем загальних сульфгідрильних груп еритроцитів та малонового діальдегіду плазми у пацієнтів контрольної групи після фізичного навантаження та у пацієнтів дослідної групи в ідентичний період.

Оскільки достовірні зміни спостерігалися зі сторони небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів (вони були достовірно нижчими до і після навантаження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в порівнянні зі здоровими особами, а також достовірно знижувалися після велоергометрії як у здорових, так і у хворих), то небілкові SH-групи еритроцитів можна вважати найчутливішою ланкою антиоксидантного захисту, яка найшвидше реагує на будь які несприятливі фактори (у нашому випадку це фізичне навантаження). У пацієнтів з артеріальною гіпертензією вже виснажений цей механізм антиоксидантного захисту, тому у них спостерігається знижений також і вихідний рівень небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів. Можна припустити, що вони першими вступають у взаємодію з вільними радикалами і тому найшвидше витрачаються, а отже зниження небілкових SH-груп еритроцитів можна вважати маркером негайного реагування на порушення антиоксидантного захисту.

Спостерігалася відмінність між зміною рівня дієнових кон'югатів еритроцитів під впливом фізичного навантаження в осіб дослідної та

контрольної груп. Вони достовірно підвищувалися після велоергометрії у здорових осіб та були достовірно нижчими після навантаження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. 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.

Натомість показником негайного реагування на стрес у пацієнтів з артеріальною гіпертензією можна вважати малоновий діальдегід та його активну форму, а також відновлений глутатіон еритроцитів. МДА плазми крові достовірно підвищувався у них після велоергометрії і був вищим саме після навантаження у дослідній групі в порівнянні з контрольною, як і його активна форма. Підвищення рівня активної форми малонового діальдегіду в осіб з АГ є показником змін антиоксидантного захисту, оскільки спостерігається його достовірно вищий вихідний рівень у хворих в порівнянні зі здоровими.

Рівень відновленого глутатіону еритроцитів зростав після велоергометрії в осіб з артеріальною гіпертензією та був достовірно вищим у них після навантаження у порівнянні зі здоровими. Можна припустити, що напруження захисних резервів в осіб з артеріальною гіпертензією у відповідь на велоергометрію здійснюється за рахунок підвищення рівня відновленого глутатіону еритроцитів.

Також наявна достовірна різниця ($p < 0,05$) між рівнями небілкових сульфгідрильних груп еритроцитів, активної форми малонового діальдегіду плазми, вітаміну Е плазми та селену крові поміж контрольною групою до фізичного навантаження і дослідною групою до фізичного навантаження. Достовірно вищий рівень небілкових SH-груп еритроцитів, як і нижчі показники активної форми МДА у здорових осіб у порівнянні із хворими підтверджує порушення стану антиоксидантного захисту в осіб з артеріальною гіпертензією.

Можна вважати, що у здорових осіб вищий рівень загальних і білкових тіолових груп забезпечує зниження рівня дієнових кон'югатів при навантаженні. Таким чином, у здорових осіб із кращим вихідним станом АОЗ вищий як вихідний, так і після навантаження рівень SH-груп призводить до зниження рівня ДК під впливом фізичної роботи. При артеріальній гіпертензії така залежність не спостерігається. Можна зробити припущення, що у хворих на АГ процес використання тіолових груп в антиоксидантному захисті є неповноцінним, і тому SH-групи не беруть ефективної участі в реакціях знешкодження вільних радикалів. При АГ на знешкодження вільних радикалів, утворених під впливом фізичного навантаження, використовуються відновлений глутатіон і вітамін Е.

Результати досліджень показали, що в осіб з артеріальною гіпертензією вихідний рівень білкових сульфгідрильних груп не залежить від віку. У молодших осіб із артеріальною АГ достовірно нижчий рівень відновленого глутатіону еритроцитів та селену крові до і після фізичного навантаження, тенденція до нижчого рівня активованого малонового діальдегіду плазми як до, так і після фізичного навантаження в порівнянні з старшими особами з артеріальною гіпертензією. У молодших осіб з артеріальною гіпертензією достовірно вищі показники частоти серцевих скорочень після II-го відпочинку, тенденція до вищих показників частоти серцевих скорочень після I-го відпочинку та після II-го ступеня фізичного навантаження у порівнянні зі старшими особами.

Відомо, що SH-групи (зокрема цистеїнових і метіонінових фрагментів білкових молекул) найлегше окислюються активними формами кисню з утворенням зворотніх і незворотніх (сульфоксиди і сульфонові групи) модифікацій. Цей вид модифікацій призводить до зменшення фонду транспортних тіольних молекул для перенесення оксиду азоту, тим самим знижується його біодоступність, що є одним із механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції. Окиснення SH-груп в білкових молекулах призводить до порушення чи модифікації їх функції. Оскільки сульфгідрильні групи першими із ланки антиоксидантного захисту беруть

участь у знешкодженні вільних радикалів, то можна зробити висновок, що в осіб з артеріальною гіпертензією рівень сульфгідрильних груп зумовлений наявністю патологічного процесу (артеріальної гіпертензії), а не віком пацієнта.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією у знешкодженні вільних радикалів активну участь приймає відновлений глутатіон еритроцитів. Оскільки нижчий рівень активованого малонового діальдегіду плазми у молодших осіб з артеріальною гіпертензією до і після фізичного навантаження може свідчити про кращий стан у них антиоксидантного захисту, то можна зробити припущення, що кращий стан антиоксидантного захисту у них забезпечується за рахунок використання відновленого глутатіону еритроцитів. З віком же компенсаторні можливості і роль цього захисту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією знижуються. Надійним помічником в антиоксидантному захисті є селен, який входить до складу глутатіонпероксидази – фермента, який знешкоджує найнебезпечніші і найагресивніші вільні радикали, з якими всі інші антиоксиданти не можуть справитися. Якщо селену недостатньо, то уражається найважливіша ланка АОЗ. Можна зробити припущення, що нестача селену в організмі є однією з причин виникнення артеріальної гіпертензії в молодому віці.

Відомо, що при сповільненні повернення ЧСС після фізичного навантаження до вихідного підвищується ризик раптової серцево-судинної смертності. Оскільки існує пряма залежність між частотою серцевих скорочень в спокої і кількістю серцево-судинних катастроф в майбутньому, то можна вважати, що підвищення ЧСС при фізичному навантаженні також підтверджує негативний вплив нестачі селену крові у молодому віці на розвиток захворювань серцево-судинної системи.

Серед молодших здорових осіб достовірно нижчі рівні дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду плазми як до, так і після фізичного навантаження, а також вихідний рівень дієнових кон'югатів еритроцитів. У них спостерігається тенденція до нижчого вихідного діастолічного

артеріального тиску та після I ступеня фізичного навантаження, а також достовірно нижчий рівень діастолічного артеріального тиску після II ступеня фізичного навантаження та після II відпочинку. В умовах оксидативного стресу активні форми кисню атакують макромолекули клітинної мембрани, що призводить до їх окисної модифікації і деструкції, що веде до ланцюгових реакцій з утворенням в кінцевому результаті малонового альдегіду і пероксидних радикалів. Тому нижчі рівні дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду плазми як до, так і після фізичного навантаження, а також вихідний рівень дієнових кон'югатів еритроцитів у молодших здорових осіб підтверджують у них кращий вихідний стан антиоксидантного захисту, що забезпечує і кращий стан антиоксидантної системи після окисного стресу, яким виступає у даному випадку фізичне навантаження. Оскільки вищі показники діастолічного артеріального тиску є прогностично несприятливою ознакою щодо смертності у майбутньому, що вже підтверджено клінічними дослідженнями, то можемо вважати, що кращий стан антиоксидантного захисту, як і нижчі показники діастолічного артеріального тиску, свідчать про кращий прогноз на майбутнє.

Встановлено, що стан антиоксидантного захисту корелює із наявністю СРП до і після фізичного навантаження в плазмі крові. Поява СРП у плазмі крові після велоергометричного навантаження в осіб, у яких до навантаження його не було, є непрямою ознакою раннього прогресування у них атеросклеротичного процесу. Про кращий стан антиоксидантного захисту свідчить вищий рівень загальних SH-груп плазми крові до і після фізичного навантаження та білкових SH-груп плазми крові після навантаження. Ступінь прогресування атеросклеротичного процесу корелює як із рівнем СРП, так і з станом АОЗ. Фізичне навантаження дозволяє діагностувати раннє прогресування атеросклеротичного процесу і порушення стану АОЗ навіть на доклінічних стадіях. Тому було запропоновано спосіб раннього виявлення прихованого маркера виникнення, і, ймовірно, агресивнішого 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 рівень С-реактивного протеїну підвищується, а у практично здорових людей не змінюється (тобто знаходиться в межах норми).

В осіб з артеріальною гіпертензією зі зниженням сегмента ST донизу під впливом фізичного навантаження спостерігаються глибші зміни ПОЛ, про що свідчить ріст не тільки рівня дієнових кон'югатів, а й кінцевого продукту ПОЛ малонового діальдегіду. Глибші зміни в ПОЛ проявилися активацією вільнорадикального окиснення в еритроцитах. Очевидно, цей процес обумовлений недостатнім включення в антиоксидантний процес вітаміну Е - про це свідчить вищий його рівень в плазмі. Крім того, не виключено, що погіршується проникнення вітаміну Е із плазми в мембрани еритроцитів. Таким чином зниження сегменту ST під впливом фізичного навантаження можна вважати предиктором порушень антиоксидантного захисту в осіб з артеріальною гіпертензією. Оцінюють зміщення сегменту ST від ізолінії, якщо воно є і меншим 1 мм. В осіб з низьким рівнем антиоксидантної активності сегмент ST зміщується вниз, а в осіб з високим рівнем АОА – або не зміщується, або дещо зміщується догори.

У пацієнтів з АГ після фізичного навантаження підвищується рівень С-реактивного протеїну, який прямо корелює з підвищеним рівнем ХС ЛПНГ та супроводжується депресією сегмента ST, що можна розцінювати як непряму ознаку прогресування атеросклеротичного процесу у таких пацієнтів.

З метою дослідження вазорегуляції у хворих на гіпертонічну хворобу під впливом фізичного навантаження було обстежено 30 осіб з артеріальною гіпертензією II стадії. Всі пацієнти виконували на велоергометрі двоступеневе фізичне навантаження з інтенсивністю, яка відповідала 50 і 75 % належного максимального споживання кисню (МСК)

організмом. Кров із вени брали до і після велоергометричного навантаження. Визначали вміст ТБК-активних продуктів, сірководню, L-аргініну, нітрит-аніону, суму нітритів та нітратів, кортизолу, активність СОД, каталази, аргінази до і після фізичного навантаження).

У наших дослідженнях на фоні короткочасної велоергометрії у пацієнтів з АГ II стадії не відбувалося змін вмісту ТБК-активних продуктів, активності СОД та каталази. Це можна пояснити тим, що в гіпертоніків антиоксидантний захист був порушений до фізичного напруження, тому нетривале навантаження не спричинило суттєвих змін показників антиоксидантного стану. Однак, відомо, що артеріальна гіпертензія супроводжується окисним стресом різного ступеня вираженості з підвищеним вмістом продуктів ПОЛ у порівнянні зі здоровими особами [38]. Інтенсивне фізичне навантаження, зокрема в атлетів, призводить до розвитку оксидативного стресу, внаслідок чого збільшується рівень гідроген пероксиду та нітритів як маркерів оксиду азоту, тоді як активність СОД та каталази зменшувались [22].

Дозоване фізичне навантаження у хворих з артеріальною гіпертензією призводило до змін показників системи NO/аргіназа та співвідношення між NO/H₂S. Вміст нітрит-аніону після фізичного навантаження знизився на 12 % ($p < 0,05$), сума нітратів та нітритів мала тенденцію до зменшення, достовірно збільшувався рівень L-аргініну та H₂S ($p < 0,05$), тоді як активність аргінази достовірно не змінювалась. Вважається, що вміст нітрит-аніона в крові є пропорційним відображенням загального ендотеліального синтезу NO [11]. Тому зростання рівня L-аргініну на тлі достовірного зменшення нітрит-аніона може свідчити про порушення утворення оксиду азоту в осіб з артеріальною гіпертензією. Достовірне збільшення гідроген сульфідів можна вважати адаптаційною реакцією на фізичне навантаження.

Як до, так і після фізичного навантаження відмічається сильний корелятивний зв'язок між L-аргініном та NO, а також негативний зв'язок середньої сили між L-аргініном та нітратами та негативний зв'язок

середньої сили між NO і кортизолом, 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.

Оскільки негайною відповіддю на велоергометрію серед вище перерахованих показників є зміни рівня L-аргініну, нітрит-аніону та H₂S, 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.

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

Було поставлене завдання вивчити вплив антиоксидантів вітаміну Е та селену на реакцію на фізичне навантаження в осіб з артеріальною гіпертензією. Згідно цього пацієнтів з гіпертонічною хворобою було поділено на три групи, представники кожної з яких були подібні за віком, основними гемодинамічними показниками та станом антиоксидантного захисту. Всі пацієнти виконували на велоергометрі двоступеневе фізичне навантаження з інтенсивністю, яка відповідала 50 і 75 % належного максимального споживання кисню (МСК) організмом. Кров із вени брали до і після велоергометричного навантаження. Визначали рівні 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, вмісту вітаміну Е та селену крові до і після фізичного навантаження).

Було проведене порівняння показників до та після ВЕМ у пацієнтів, які приймали протягом 1 місяця вітамін Е (І група); ІІ групи – селен; ІІІ групи – вітамін Е і селен.

Протягом 1 місяця пацієнти приймали вітамін Е (І група); ІІ група – селен; ІІІ група – вітамін Е і селен.

Після цього пацієнти знову виконували на велоергометрі двоступеневе фізичне навантаження з інтенсивністю, яка відповідала 50 і 75 % належного максимального споживання кисню (МСК) організмом. Кров із вени брали до і після велоергометричного навантаження. Визначали рівні 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, вмісту вітаміну Е та селену крові до і після фізичного навантаження).

Було проведене порівняння деяких біохімічних та гемодинамічних показників до та після ВЕМ у представників кожної із цих трьох груп.

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 %), та достовірно вищим в осіб, які приймали вітамін Е і селен у порівнянні з хворими, які приймали вітамін Е. Рівень загальних та білкових SH-груп еритроцитів був достовірно вищий у пацієнтів, які приймали вітамін Е, ніж у осіб, які приймали лише селен (на 38 %), а також тих, які приймали вітамін Е і селен (на 34 %).

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 %) та селен (на 47 %), а рівень звичайного малонового діальдегіду – в осіб, які приймали вітамін Е, порівняно з тими, які приймали селен (на 38 %).

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 % та на 8 %).

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 велоергометрії отримані при застосуванні вітаміну Е в поєднанні зі селеном, дещо гірші - при застосуванні лише одного вітаміну Е.

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 сульфїду 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 непряму 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Абрагамович УО. Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікація (повідомлення перше). Львівський клінічний вісник. 2015;12(4):56-64.
2. Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Абрагамович УО. Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікація (повідомлення друге). Львівський клінічний вісник. 2016;13(1):31-9.
3. Абрамов АВ, Самойленко НЮ, Абрамова ТВ. Патогенетичний зв'язок формування інсулінорезистентності у щурів лінії SHR з дефектом у системі монооксиду азоту. Фізіологічний журнал. 2014;60(3):77.
4. Алейникова ТЛ. Руководство к практическим занятиям по биохимии. Москва: Медицина; 2000. 128 с.
5. Амосова КМ, Руденко ЮВ. Медико-соціальне значення відсутності ефективного контролю артеріального тиску у хворих із неускладненою артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці. Серце і судини. 2016;1:53-62.
6. Амосова КМ, Руденко ЮВ. Ризик розвитку інсульту та причини неефективності антигіпертензивної терапії в хворих старших за 55 років з неускладненою неконтрольованою артеріальною гіпертензією. Кровообіг та гемостаз. 2015;1-2:24-30.
7. Амосова КМ, Руденко ЮВ. Співвідношення рівнів офісного і домашнього артеріального тиску у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією на різних етапах алгоритмізованого антигіпертензивного лікування в реальній клінічній практиці. Український кардіологічний журнал. 2016;4:29-39.
8. Аронов ДМ, Бубнова МГ, Красницкий ВБ. Клинические эффекты годичной программы физических тренировок у больных артериальной гипертензией трудоспособного возраста, перенесших острый инфаркт миокарда (Российское рандомизированное контролируемое клиническое исследование). Систем. гипертензии. 2015;4:61-8.

9. Атьков ОЮ. Ультразвуковая диагностика сердца и сосудов. Москва: Эксмо; 2015. 454 с.
10. Ахмедова АА, Очерedyко ОМ. Обґрунтування моделі клініко-економічної оцінки ефективності програм профілактики, лікування та диспансеризації пацієнтів з коморбідними станами на прикладі пацієнтів з артеріальним тиском та дуоденітом. *Wiad. Lec.* 2018;3(1):479-84.
11. Багдай ТВ, Снітинський ВВ, Антоняк ГЛ. Вплив кадмію та хрому (VI) на стан антиоксидантної системи в клітинах крові коропа. *Біологія тварин.* 2015;17(1):9-15.
12. Бажора ЮІ, Єрмуракі ПП, П'ятницький ЮС. Стан антиоксидантних ферментних систем і рівня карбонільних груп периферичної крові хворих на туберкульоз легень залежно від характеру перебігу захворювання. *Досягнення біології та медицини.* 2016;2(28):16-21.
13. Балыкова ЛА, Ивянский СА, Щекина НВ. Артериальная гипертензия у детей-спортсменов. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015;6:48-54.
14. Батурин ВА, Фишер ВВ, Сергеев СА. Влияние премедикации с включением мексидола на уровень кортизола и эндотелиальную дисфункцию при операционном стрессе. *Мед Вест Сев Кавказа.* 2015;10(1):99-100.
15. Березин АЕ. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии кардиоваскулярных заболеваний: перспективы фармакологической коррекции донаторами оксида азота. *Укр. Мед. Часопис.* 2015;5:50-4.
16. Березин АЕ. Современные подходы в лечении при артериальной гипертензии: фокус на блокаторы в-адренорецепторов и комбинации на их основе. *Український медичний часопис.* 2017;4(120):91-5.
17. Білий ВВ, Рідковець ТГ. Механізми зниження артеріального тиску в людей хворих на есенціальну гіпертензію засобами фізичної реабілітації. *Науково-педагогічні проблеми фіз. культури (фіз. культура і спорт).* 2017;4(85):21-5.

18. Богдановська НВ, Голубенко АВ. Застосування антиоксидантів при виконанні навантажень високої інтенсивності. *Science and Education a New Dimension. Natural and Technical Sciences*. 2014 II (3);34-7.
19. Богдановська НВ, Коцюруба АВ, Голубенко АВ. Індукція оксидативного та нітрозативного стресу в юнаків при адаптації до фізичних навантажень у тренувальному та змагальному періодах. *Фізіологічний журнал*. 2016;62(2):47-56.
20. Богдановська НВ, Коцюруба АВ, Маліков МВ. Особливості обміну аргініну й синтезу оксиду азоту в юнаків при адаптації до фізичних навантажень у тренувальному та змагальному періодах. *Фізіологічний журнал*. 2011;57(1):45-54.
21. Боев СС, Доценко МЯ, Герасименко ЛВ. Оцінка прогностичної значущості товщини інтими-медії сонної артерії і характеру перебігу гіпертонічної хвороби у визначенні когнітивної дисфункції. *Артериальная гипертензия*. 2018;3(59):7-13.
22. Боев СС, Доценко МЯ, Шехунова Ю. Хронотерапія артеріальної гіпертонії: сучасний стан питання. *Артериальная гипертензия*. 2018;6(62):27-33.
23. Бондарчук ТІ, Панасюк НБ, Білецька ЛП. Зміни процесів ліпопероксидації, активності NO-синтазної системи та аргінази у підшлунковій залозі щурів за умов стресу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2013;2:32-4.
24. Братусь ВВ, Талаева ТВ, Шумаков ВА. Является ли уровень холестерина в крови независимым фактором сердечно-сосудистого риска? *Український кардіологічний журнал*. 2016;1:12-21.
25. Бублик СА. Стан термінової адаптації на висоті дозованого фізичного навантаження у студентів основних і спеціальних медичних груп. *Вісник Чернігівського національного педагогічного університету*. 2014;118(1):43-6.
26. Бут Г. Оксидантный стресс: пути профилактики. *Новости медицины и фармации*. 2005;5(237):12.

27. Васкес Абанто ХЄ. Артериальная гипертензия: знакомые понятия, новые перспективы. Новости медицины и фармации. 2015;541:11-8.
28. Воронков ЛГ. Клініко-прогностична роль ендотеліальної дисфункції та поліморфних варіантів гена ендотеліальної NO-синтази при хронічній серцевій недостатності. Серцева недостатність. 2015;1:5-13.
29. Воронков ЛГ, Мазур ІД, Ільницька МР, Вайда ЛС. Корекція дисфункції ендотелію як актуальний напрямок превентивної судинної медицини. Кровообіг та гемостаз. 2015;1-2:5-8.
30. Гаврилов ВБ, Мишкорудная МИ. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лабораторное дело. 1983;3:33-6.
31. Горбунов ВМ, Федорова ЕЮ, Платонова ЕВ. Хронотерапия артериальной гипертонии: современное состояние проблемы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(5):706-15.
32. Горобець НМ. Нові стратегічні підходи до корекції ендотеліальної дисфункції. Діабет і серце. 2015;2(188):20-4.
33. Громова ВП, Шаповал ГС. Вільнорадикальні процеси за участю кисню в біосистемах в умовах ультрафіолетового випромінювання. Фізіологічний журнал. 2008;6:100-12.
34. Губерук ВО, Гутий БВ, Гуфрій ДФ. Вплив урсовіту та селеніту натрію на рівень неензимної системи антиоксидантного захисту організму бичків за гострого нітратно-нітрозного токсикозу. Наук. Вісн. Льв. Нац. у-ту вет мед та біотехн. 2015;17(1):3–10.
35. Губин ДГ, Вайнерт Д, Соловьева СВ. Роль активности, сна и внешней освещенности в суточной динамике артериального давления. Артериальная гипертензия. 2018;1(3):20-3.
36. Гутий БВ. Активність системи антиоксидантного захисту організму бичків за гострого кадмієвого токсикозу. Наук. Вісн. Льв. Нац. у-ту вет мед та біотехн. 2017;1(1):31-6.

37. Дегтярь НИ, Герасименко НД, Расин МС. Эндотелий и системное воспаление: роль ядерных транскрипционных факторов и терапевтические возможности (обзор литературы). Артеріальна гіпертензія. 2016;4:21-5.

38. Дзускаева ЗО, Еналдиева РВ, Амбалова СА. Особенности синтеза оксида азота у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Кубанский научный медицинский вестник. 2015;3(152):27-31.

39. Довгань РС. Обмін жирних кислот, як об'єкт впливу антигіпертензивних та метаболічних препаратів. Вісник проблем біології та медицини. 2015;3(1):18-23.

40. Довгань РС, Брюзгіна ТС, Загородний МІ. Вплив ніфедипіну на зміни жирнокислотного спектру ліпідів міокарда при сумісному застосуванні з ангіоліном та елгацином у щурів з артеріальною гіпертензією. Вісник проблем біології та медицини. 2017;2(136):115-9.

41. Довгань РС, Горчакова НО. Вплив периндоприлу на артеріальний тиск та систему вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів в міокарді щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією. Вісник проблем біології та медицини. 2015;2(118):127-32.

42. Довгань РС, Казакова ОО, Загородній МІ. Ніфедипін: квантово-фармакологічні властивості. Вісник проблем біології та медицини. 2015;2(123):27-32.

43. Довгань РС, Чекман ІС. Структурно-функціональні зміни міокарду гіпертензивних щурів при застосуванні індапаміду та елагової кислоти. Лікарська справа. 2015;3–4:145-50.

44. Довгань РС, Чекман ІС, Казакова ОО, Мазур ІА. Новий оригінальний метаболітотропний ендотеліопротектор—ангіолін®: квантово-хімічні параметри та особливості фармакологічної дії. Доповіді Національної академії наук України. 2017;8:86-93.

45. Доценко НЯ, Боев СС, Шехунова ИА. Артериальная гипертензия и болезнь малых сосудов: современные аспекты. *Therapia*. 2017;7:12-8.

46. Доценко НЯ, Боев СС, Шехунова ИА. Сложности и частые ошибки при ведении пациентов с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2015;3:30-4.

47. 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.

48. 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.

49. Дроник ІС, Яворський ОГ. Корекція перекисного окиснення ліпідів і стану антиоксидантної системи у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2017;4(60): 137-42.

50. 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.

51. Дроник ІС, Яворський ОГ, Дроник МК. Перекисне окиснення ліпідів і антиоксидантна система при фізичному навантаженні у хворих на артеріальну гіпертензію. *Медицина транспорту України*. 2008; 2(26):6-9.

52. 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.

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

профилактические и реабилитационные технологии в кардиологии»; 2008 Жов 24; Бориспіль, 2008, с. 296-7.

54. 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.

55. 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.

56. Жаринова ВЮ. Эндотелиальная дисфункция как мультидисциплинарная проблема. *Кровообіг та гемостаз*. 2015;1-2:9-15.

57. Загородна ПС, Громович АВ, Одинець МО. Кардіопротекція завдяки біологічним ефектам L-аргініну – місце комбінованих препаратів. *Ліки України*. 2016;7(193):36-40.

58. Загородний МІ, Свінціцький ІА. Ендотеліальна дисфункція при артеріальній гіпертензії: сучасні погляди на причини й механізми розвитку, діагностику та корекцію. *Практикуючий лікар*. 2013;2:17-27.

59. Записная книжка практического врача. №3; 1997. 20с.

60. Заремба ЄХ, Грицко РЮ, Кияк ЮГ, Заремба ВС, Заремба-Федчишин ОВ, Заремба ОВ. Нові аргументи щодо необхідності підготовки сімейних лікарів на додипломному етапі. *Сімейна медицина*. 2017;5:16-9.

61. Заремба ЄХ, Грицко РЮ, Кияк ЮГ, Лемішко ББ, Заремба-Федчишин ОВ, Заремба ОВ. Основний напрямок роботи фахівців сімейної медицини-профілактика. *Практикуючий лікар*. 2017;6(4):5-10.

62. Златкіна ВВ, Болокадзе ЄО, Рябуха ВВ. Аналіз перебігу артеріальної гіпертензії на тлі вісцерального ожиріння в залежності від гендерної ознаки. *Акт .пробл. суч. мед.* 2017;4(60):147-51.
63. Зубкова СТ. *Селен, здоровье, человек.* Киев.1997. 27 с.
64. Кияк ЮГ, Галькевич МП, Барнетт ОЮ, Світлик ГВ, Сало ВМ. Високі «коронарні» зубці Т як рання ЕКГ-ознака тромбозу вінцевої артерії у пацієнта з дисекцією інтими та інфарктом міокарда. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2016;61(1):47-51.
65. Кияк ЮГ, Галькевич МП, Лабінська ОС, Барнетт ОЮ. Рідкісний випадок спонтанного тромболізису у пацієнтки з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST. *Acta medica Leopoliensia.* 2018;24(4):52-8.
66. Кіселик ІО, Луцик МД, Шевченко ЛЮ. Особливості визначення нітратів та нітритів в периферичній крові у хворих на вірусні гепатити та при синдромі жовтяниці іншої етіології. *Лабораторна діагностика.* 2001;3: 43-5.
67. Коваленко ВМ, Долженко МН, Несукай ЕГ. Гендерные особенности факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов Украины и Европы по данным EUROASPIRE IV: общая практика. *Український кардіологічний журнал.* 2016;3:15-23.
68. Коваль СМ, Мисниченко ОВ, Снігурська ІО. Активатори ангиогенезу і серцево–судинні захворювання. Результати вивчення рівнів васкулоендотеліального фактора росту та ангіопоетину–2 в крові хворих на гіпертонічну хворобу. *Артериальная гипертензия.* 2016;6(50):51-6.
69. Конопельнюк ВВ, Кот ЛІ, Коваль ТВ. Стан глутатіонзалежної ланки антиоксидантної системи крові при застосуванні порошку насіння фенугреку тварин з експериментальним ожирінням. *Фізіолог. Журн.* 2016;62(5):69-75.
70. Коркушко ОВ, Шатило ВБ, Гавалко ЮВ. Возрастные изменения микроциркуляции слизистой оболочки желудка: роль эндотелиальной дисфункции. *Кровообіг та гемостаз.* 2015;1-2;44-8.

71. Королук МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988;1:16-9.
72. Кошля ВІ, Муна Б-А. Ендотеліальна дисфункція при артеріальній гіпертензії. Сімейна медицина. 2016;2(64):93-4.
73. Кузнецова ВЛ, Соловьева АГ. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия. Совр. пробл. науки и образ. 2015;4:24-9.
74. Курята ОВ, Сіренко ОЮ. Добовий профіль артеріального тиску та жорсткість каротидних артерій у хворих з офісно контрольованою артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматоїдним артритом. Артеріальна гіпертензія. 2016;1:19-21.
75. Кутинська ІП, Клименко ВІ, Данилюк ОІ. Ефективність і безпечність фіксованих комбінацій блокаторів повільних кальцієвих каналів, блокаторів рецепторів ангіотензину та тіазидних діуретиків у лікуванні артеріальної гіпертензії. Артеріальна гіпертензія. 2016;4:86-90.
76. Лавришин ЮЮ, Вархоляк ІС, Мартишук ТВ. Біологічне значення системи антиоксидантного захисту організму тварин. Наук. Вісн. ЛНУВМБТ. 2016;2(66):100-11.
77. Ламазян ГР, Ситник ІМ, Натрус ЛВ. Дослідження механізмів антиоксидантного захисту плодів *Citrullus Colocynthis* та N-ацетилцистеїну на моделі цукрового діабету в щурів. Запор. мед. журн. 2016;5(98):69-77.
78. Ламазян ГР, Ситник ІМ, Черновол ПА. Визначення антиоксидантної активності забарвлених рослинних екстрактів *in vitro*. Фармацевтичний часопис. 2015;4:60-4.
79. Лутай МІ. Ефективність комбінованої терапії артеріальної гіпертензії в Україні: результати багатоцентрового дослідження ТРІУМФ. Український кардіологічний журнал. 2016;4:17-28.
80. Малярська НВ, Калініченко МА. Ендотеліальна дисфункція як універсальний предиктор розвитку серцево-судинної патології та можливості її корекції в практиці сімейного лікаря. Ліки України. 2017;1 (207):38-41.

81. Мандрика ЯА. Особливості прооксидантно-антиоксидантного статусу у хворих на цукровий діабет, ускладнений ентеропатією, в динаміці патогенетичного лікування. Акт. пробл. суч. мед. 2017;4(60):179-84.
82. Мартищук ТВ. Вплив оксидативного стресу на систему антиоксидантного захисту організму щурів. Вісн. Дніпропетр. Унів. Сер. Біол. Мед. 2016;7(1):8-12.
83. Мартышин ОО. Артериальная гипертензия: выбор оптимального решения проблемы. Український медичний часопис. 2017; 5(121):131-3.
84. Мельник О. Модифікація добового ритму артеріального тиску за ендогенних факторів ризику гіпертонічної хвороби засобами фізичної реабілітації у чоловіків молодого віку. Спортивний вісник Придніпров'я. 2015;1:162-6.
85. Мельничук СП, Копчук ТГ. Корекція емоксипіном структурних змін нирок та біохімічних параметрів крові щурів при експериментальному гострому пошкодженні нирок. Клін. ан. та опер. хір. 2017;16(1):6-10.
86. Михалюк ЄЛ. Методи дозування фізичного навантаження у осіб з артеріальною гіпертензією під час занять кінетотерапією. Молодіжний наук. вісн. Східноєвроп. наук. Ун-ту ім. Лесі Українки. Фізичне виховання і спорт. 2018;30:78-85.
87. Михалюк ЄЛ. Сучасні підходи до фізичної реабілітації осіб з артеріальною гіпертензією. Запоріжжя: Запорізький нац. ун-т. 2018. 52 с.
88. Міщенко ЛА, Боженко ГМ, Матова ОО. Вплив моно- та комбінованої антигіпертензивної терапії на активність системного запалення у хворих на гіпертонічну хворобу. Артеріальна гіпертензія. 2016;1:67-72.
89. Міщенко ЛА, Боженко ГМ, Радченко ВВ, Матова ОО. Вплив розувастатину на структурні показники серця і функціональний стан нирок

у пацієнтів із гіпертонічною хворобою. Український медичний часопис. 2016;5:87-90.

90. Міщенко ЛА, Свіщенко ЄП, Боженко ГМ. Телмісартан і фіксована комбінація «s-амлодипін/аторвастатин» у лікуванні гіпертонічної хвороби: досвід та перспективи клінічного використання. Артеріальна гіпертензія. 2016;3:11-7.

91. Могильник АІ, Шумейко ОГ. Сучасні уявлення про ендотеліальну дисфункцію. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2013;2(42):268-72.

92. Мхитарян ЛС, Орлова НН, Евстратова ИН. Состояние свободнорадикальных окислительных процессов в условиях длительного течения гипертонической болезни. Український кардіологічний журнал. 2009;2:34-8.

93. Назарук НВ, Гутий БВ, Мурська СД, Гуфрій ДФ. Вплив метифену та селену на рівень вітамінів А і Е у крові бичків за нітратно-кам'євого навантаження. Наук. Вісн. Сумськ. Нац. Аграрн. у-ту. 2016;6:27–30.

94. Немцова ВД. Стан оксидантної та антиоксидантної систем у хворих при поєднаному перебігу артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу. 2017;2:67-72.

95. Неханевич ОБ. Диференціальний підхід до планування тренувальних навантажень спортсменів з урахуванням клінічної форми пролапсу мітрального клапану. Запорозж. мед. журнал. 2015;4:44-8.

96. Нобель Дж. Общая врачебная практика по Джону Нобелю, Москва: Практика; 2005. 506 с.

97. Пенішкевич ЯІ, Кучук ОП, Кузьо ОО. Роль ендотеліну-1 у патогенезі розвитку діабетичної ретинопатії. Клін. ан. та опер. хір. 2016;15(2):114-6.

98. Пожилова ЕВ, Новиков ВЕ. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки. Вестник Смоленской гос мед академии. 2015;14(4):34-41.

99. Про затвердження та впровадження медико–технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії : Наказ МОЗ України від 24.05.2012 № 384. [Інтернет] 2012. Режим доступу: [http : // mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/reiestr-mtd/item/3-arterialna-hipertenzia](http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/reiestr-mtd/item/3-arterialna-hipertenzia).

100. Радченко АД. Современные аспекты контроля артериального давления: достаточно ли рутинного измерения? (часть 1). Артериальная гипертензия. 2015;1:7-18.

101. Радченко АД. Что такое рациональная комбинированная антигипертензивная терапия: ингибитор АПФ + диуретик или + антагонист кальция? Артериальная гипертензия. 2015;4:13–29.

102. Радченко ГД, Муштенко ЛО, Торбас ОО. Порівняння впливу фіксованої комбінації периндоприл/амлодипін на ураження органів-мішеней у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з ішемічною хворобою серця та без неї (результати дослідження EPHES). Артеріальна гіпертензія. 2016;5:11-26.

103. Рековець ОЛ. Антигіпертензивна ефективність препарату хітен (периндоприл) у хворих із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією. Артеріальна гіпертензія. 2016;4:49-56.

104. Рідковець ТГ, Білий ВВ. Аналіз впливу термоконтрастних методів фізичної реабілітації на пацієнтів з есенціальною формою артеріальної гіпертензії. Молодіжний наук. вісн. Східноєвроп. наук. Ун-ту ім. Лесі Українки. Фізичне виховання і спорт. 2015;18:166-70.

105. Рідковець ТГ, Білий ВВ. Есенціальна артеріальна гіпертензія як наслідок зниження функціональних можливостей організму людини та можливості її корекції засобами фізичної реабілітації. Актуальні проблеми мед. -біол. забезпечення фіз. культури, спорту та фіз. реабілітації: зб. ст. 2-ої Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. Харків.2016, с. 383-7.

106. Рідковець ТГ, Білий ВВ. Засоби фізичної реабілітації при артеріальній гіпертензії. Науково-педагогічні проблеми фіз. культури (фіз. культура і спорт). 2017;11(93):93-8.

107. Рідковець ТГ, Білий ВВ. Обґрунтування розробленої програми фізичної реабілітації фізично підготовлених осіб з есенціальною артеріальною гіпертензією I ступеня. Слобожанський науково-спортивний вісник. 2017;6(62);90-6.

108. Рідковець ТГ, Білий ВВ. Оцінка ефективності програми реабілітації для фізично підготовлених осіб з есенціальною гіпертензією. В: Тимошенко ОВ, редактор. Науковий часопис НПУ ім. М. П. Драгоманова. Науково-педагогічні проблеми фіз. культури (фіз. культура і спорт). 2017;10(92):102-6.

109. Рідковець ТГ, Пархотик ІІ, Білий ВВ. Сучасні аспекти фізичної реабілітації хворих з артеріальною гіпертензією. Теорія та методика фізичного виховання. 2016;4:52-6.

110. Розова КВ, Гончар ОО, Путій ЮВ. Вплив альфа-ліпоевої кислоти на про- та антиоксидантний баланс і активність тромбоцитів у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Експериментальна і клінічна медицина. 2016;2(71):161-5.

111. Сагач ВФ. Газотрансмітери, мітохондрії та функція серця у старих і тренуваних тварин. Фізіологічний журнал. 2014;60(3):93.

112. Саїнчук АМ. Фізична реабілітація хворих шийно-грудним остеохондрозом і гіпертонічною хворобою [автореферат]. Київ: НУФВСУ; 2016. 21с.

113. Салига НО. Показники антиоксидантної системи щурів, уражених нітритом натрію та їх корекція L-глутаміновою кислотою. Світ медицини та біології. 2016;2(56):145-8.

114. Сапатий АЛ, Купновицька ІГ. Метаболічні особливості оксиду азоту у формуванні ендотеліальної дисфункції за серцево-судинних захворювань. Ліки України. 2008;6(122):82-6.

115. Сіренко ЮМ, Пархоменко ОМ. Клинический потенциал аторвастатина в лечении и профилактике артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2015;4:89-92.

116. Сіренко ЮМ, Рековець ОЛ, Доброход АС. Оцінка впливу монотерапії комбінованої антигіпертензивної терапії дигідропіридиновими та недигідропіридиновими антагоністами кальцію на показники офісного артеріального тиску та артеріального тиску при добовому моніторингу у пацієнтів із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією. Артеріальна гіпертензія. 2016;1:45-66.

117. Сіренко ЮМ, Рековець ОЛ, Торбас ОО. Зміни офісного артеріального тиску та прихильність до лікування в пацієнтів з артеріальною гіпертензією в дослідженні ТРИМАРАН (ефективність генеричного препарату Комбісарт Н та Комбісарт (фіксована комбінація валсартану й амлодипіну)). 2017;2:35-44.

118. Скибчик ВА, Мелень ЮП. Клінічний перебіг та ремоделювання лівого шлуночка в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST після первинного стентування коронарних артерій. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2019;1:21-8.

119. Скибчик ВА, Пелешко ОС. Когнітивні порушення у пацієнтів з артеріальною гіпертензією: огляд літератури та власний досвід. Український медичний часопис. 2019;2(3):17-20.

120. Скибчик ВА, Пелешко ОС. Роль чинників ризику у розвитку когнітивних порушень у хворих з артеріальною гіпертензією. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;2:270-1.

121. Скибчик ВА, Скибчик ЯВ. Електрокардіографічна діагностика і лікування в невідкладній кардіології: навчальний посібник. Львів: Простір-М; 2016. 154 с.

122. Скибчик ВА, Соломенчук ТМ. Кардиоваскулярная профилактика. Артериальная гипертензия. 2018;58(2):3-8.

123. Скибчик ВА, Соломенчук ТМ. Практичні аспекти сучасної кардіології. Львів: «Мс»; 2017. 416 с.

124. Склярів ЄЯ, Бочар ОМ. Рівень інтерлейкіну-6 у пацієнтів з есенційною гіпертензією у поєднанні з ожирінням при призначенні

телмісартану або олмесартану в комплексній терапії з аторвастатином. Буковинський медичний вісник. 2016;2:162-5.

125. 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.

126. Слівінська ОМ, Сеньків ОМ, Іскра РЯ. Антиоксидантна система у скелетних м'язах та крові щурів при гіперглікемії та дії цитрату цинку. Вісник ХНУ імені В.Н. Каразіна. 2016;2:5-10.

127. Соловьева АГ, Кузнецова ВЛ, Перетягин СП. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления. Вестник рос В-мед Акад. 2016;1(53):228-33.

128. Стаднік СМ, Лафаренко ВА, Пилипюк ВА. Роль системного запалення у морфогенезі ураження артеріальної системи. Ліки України. 2016;3:11-5.

129. Струтинська НА, Коцюрба АВ, Будько АЮ, Мись ЛА, Сагач ВФ. Порушення функціонування мітохондрій у серці при старінні супроводжується неспряженням конститутивних NO-синтаз на тлі оксидативного та нітрозативного стресу. Фізіологічний журнал. 2016;62(2):3-11.

130. Тимурбулатов МА, Селезнев ЕИ. Метод повышения свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение. Лабораторное дело. 1981;4:209-11.

131. Тлустова ТВ. Комбинированная антигипертензивная терапия: преимущества комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и тиазидного диуретика. Артериальная гипертензия. 2018;3(59):14-8.

132. Тяжка ОВ, Загородня ЯМ. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у дітей різного віку. Перинатолог і педіатр. 2016;2(66):101-5.

133. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної та екстреної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія»: затверд. МОЗ України 2012 Трав 24 № 384. Київ; 2016. 61 с.

134. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «артеріальна гіпертензія»(2016 р.) Артеріальна гіпертензія. 2016;3:51-83.

135. Федотова МІ, Ковальов ММ, Жулінський ВО. Особливості експресії ізоформ синтази оксиду азоту у міокарді лівого шлуночка щурів при артеріальній гіпертензії різного генезу. Акт пробл суч мед. 2017;4(60):91-4.

136. Фоломеев ВФ. Фотоколориметрический ультрамикрометод количественного определения сульфгидрильных групп белка и небелковых соединений крови. Лабораторное дело. 1981;1:33-5.

137. Фуштей ІМ, Мочоний ВО, Сідь ЄВ. Стан імунзапальної відповіді та ендотеліальної функції у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії у процесі розвитку ішемічної хвороби серця. Запорожский медицинский журнал. 2015;4:40-3.

138. Харченко ЕП. Артериальная гипертония: расширяющийся патогенетический континуум и терапевтические ограничения. Терапевтический архив. 2015(1):100-4.

139. Хафизова ЛШ, Хамидуллаева ГФ. Эффективная длительная многокомпонентная антигипертензивная терапия в достижении целевого АД у больных резистентной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2018;4(60):9-15.

140. Хафизова ЛШ, Хамидуллаева ГА, Курбанова ДР, Каримова БШ. Эффективность двойной комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией с высоким кардиоваскулярным риском. Артериальная гипертензия. 2015;4:58-64.

141. Хурса РВ. Суточное мониторирование артериального давления с использованием интеллектуального анализа данных: новые диагностические возможности. Артериальная гипертензия. 2015;2:34-40.
142. Чевари С, Андял Т, Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте. Лабораторное дело. 1991;10:9-13.
143. Чекман ІС, Дацюк НО. Роль перекисного окиснення ліпідів у патогенезі артеріальної гіпертензії. Серце і судини. 2008;4:110-5.
144. Чернев ОВ. Зміни у плазмі крові професійних футболістів під час тривалої тренувально-змагальної діяльності. Запор. Мед. Журн. 2015;5(92):39-44.
145. Черняускене РЧ. Определение α -токоферола сыворотке и плазме крови. Методы исследования в профпатологии (под редакцией О. Г. Архиповой). Москва: Медицина; 1988.148-9 с.
146. Чернозуб АА. Безпечні та критичні рівні фізичних навантажень для тренуваних та нетренуваних осіб в умовах м'язової діяльності силової спрямованості. Фізіологічний журнал. 2016;62(2):110-6.
147. Шаповал ЛМ, Дмитренко ОВ, Побігайло ЛС. Внесок сірководню в нервовий контроль функції кровообігу. Фізіологічний журнал. 2014;60(3):97-8.
148. Шаріпов РР, Коцюрuba АВ, Коп'як БС, Сагач ВФ. Фокальна ішемія–реперфузія головного мозку викликає зниження стійкості до кислотного гемолізу еритроцитів венозної крові, яке запобігається дією екдистерону. Фізіол журн. 2015;61(5)3-11.
149. Шиманська ТВ, Гошовська ЮВ, Добровольська РА. Вплив стимуляції та блокади синтезу ендогенного сірководню на реакції серця при навантаженні об'ємом. Фізіологічний журнал. 2014;60(3):99.
150. Шумко ГІ, Трефаненко ІВ, Шупер ВО. Шляхи корекції окисної модифікації білків та прооксидантної системи захисту в осіб, хворих на бронхіальну астму. Акт. пробл. суч. мед. 2017;4(60):240-3.

151. Юшко КО. Рівні ангіотензину 1-7 при гіпертонічній хворобі з цукровим діабетом 2 типу. Акт. пробл. суч. мед. 2017;4(60):248-53.

152. Яблучанський МІ, Мартиненко ОВ, Белал СА. Варіабельність серцевого ритму як засіб об'єктивізації і стандартизації біозворотного зв'язку. Аритмологія. 2016;2(18):70-2.

153. Якименко ОО, Холопов ЛС, Чумаченко НВ. Оцінка ефективності терапії пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром без елевації сегменту ST та стентування коронарних артерій при наявності супутнього метаболічного синдрому за допомогою модернізованого опитувальника MSAQ. Вісник проблем біології і медицини. 2015;4125: 241-6.

154. Яковлева ЛВ, Фархутдинов РР, Юмали СХ, Табынгулова СХ. Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы и свободнорадикального окисления у юных спортсменов. Вестник новых медицинских технологий [Интернет]. 2014. Доступно на: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4783.pdf>

155. 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.

156. 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.

157. 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.

158. 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), А61К 31/00, А61Р 1/16 (2006.01), u201702274, заявл. 13.03.2017; опубл. 10.08.2017. Бюл. №15.

159. 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.

160. Яворський ОГ, Павлик ІО. Визначення вмісту відновленого глутатіону в еритроцитах та ступеня його окислення в процесі аналізу. Практична медицина. 1998;3-4:123-5; 1999;1-2:13.

161. Яворський ОГ, Склярів ОЯ, Дроник ІС. Зміни деяких біохімічних показників при фізичному навантаженні у хворих на гіпертонічну хворобу. 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. 289-90.

162. A tale of two gases: NO and H₂S, foes or friends for life? 2013 May 23;1:313-8. doi: 10.1016/j.redox.2013.05.001.

163. Ager A, May MJ. Understanding high endothelial venules: Lessons for cancer immunology. Oncoimmunology. 2015 May 7;4(6):e1008791.

164. Alves AJ , Viana JL , Cavalcante SL. Physical activity in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: overview updated. World J. of WJC Cardiology. 2016;26(8):575-83.

165. Askari H, Seifi B, Kadkhodae M. Protective effects of hydrogen sulfide on chronic kidney disease by reducing oxidative stress, inflammation and apoptosis. EXCLI J. 2018 Jan 2; 17:14-23.DOI: 10.17179/excli2017-711.

166. Atawia RT, Toque HA, Medhil MM. Role of Arginase Systemic Metabolic Activity and Adipose Tissue Fatty Acid Metabolism in Diet-Induced Obese Mice. JMolSci. 2019 Mar 22;20(6). pii:E1462. DOI: 10.3390/ijms200061462.

167. Athineos P. Nitric oxide: a universal modulator of brain function. *Current medical chemistry*. 2016;23:2643-52.
168. Athyros V, Tziomalos K, Katsiki N. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alkoholic fatty liver disease; an update. *World J. Gastroenterol*. 2015;21:6820-34.
169. Bayfseld RF, Laurel FR. PH Control of the Fluometric Assay for Selenium with 2,3-Diaminonaphthalene. *Anal Biochem*. 1985;144:569-76.
170. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M. An Expert Opinion From the European Society of Hypertension –European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the Management of Hypertension in Very Old, Frail subjects. *Hypertension*. 2016;67(5):820-5.
171. Bernatova I. Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: cause or consequence? *Biomed Res Int*. 2014 Mar;2014:598271. DOI: 10.1155/2014/598271.
172. Bianco H. Examining the reaction of NO and H₂S and the possible cross-talk between the two signaling pathways. 2015 Aug 25;112(34):10573–10574. Published online 2015 Aug12.
173. Bibli SI, Szabo C, Chatzianastasiou A. Hydrogen sulfide preserves eNOS function by inhibiting PYK2: implications for cardiomyocyte survival and cardioprotection. *Mol Pharmacol*. 2017 Oct13.pii:mol.117.109645.DOI: 10.1124/ mol.117.109645.
174. Bocalini D, Bergamin M, Evangelista AL. Post-exercise hypotension and heart rate variability response after water-and landergometry exercise in hypotensive patients.PLOS ONE. 2017;6:14.
175. Boccatonda A, Tripaldi R, Davì G, Santilli F. Oxidative Stress Modulation Through Habitual Physical Activity. *Current Pharmaceutical Design*. 2016;22(24):3648-80.
176. Borghi C, Rosei EA, Bardin T. Serum uric acid and the risk os cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015;33:1729-41.
177. Boulanger CM. Endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(4):26-31.

178. Boutcher YN, Boutcher SH. Exercise intensity and hypertension: What's new? *Journal of Human Hypertension*. 2016;31:131-7.
179. Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure level: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2016;178(1):28-36.
180. Cacanyiova S. The Role of Hydrogen sulfide in Blood Pressure Regulation. *Physiol. Res.* 2016;65(3):273-89.
181. Candela J, Wang R, White C. Microvascular Endothelial Dysfunction in Obesity Is Driven by Macrophage–Dependent Hydrogen Sulfide Depletion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(5):889-99.
182. Cardiovascular diseases [Electronic resource] Media Centre World Health Organization // 2017. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>)
183. Chen S, Fu C, Jain H. Cardiovascular–related healthcare resource utilization and costs in patients with hypertension switching from metoprolol to nebivolol. *Am Health Drug Benefits.* 2015;8(2):71-80.
184. Chiang CE, Wang TD, Ueng KC. 2015 guidelines of the Taiwan Society of Cardiology and the Taiwan Hypertension Society for the Management of Hypertension. *J Chin Med Assoc.* 2015;78:1-47.
185. Cook S, Quint JK, Vasiljev M, Leon DA. Self–reported symptoms of chronic cough and breathlessness in working–age men in the city of Izhevsk, Russia: associations with cardiovascular disease risk factors and comorbidities. *BMJ Open Respir Res.* 2015;2;1-4. DOI: 10.1136/bmjresp–2015–000104.
186. Danucalo MV, Gancheva OV, Melnikova OV. Features of nitric oxide synthase isoforms expression in rat locus coeruleus neurons in experimental hypertension of various origins. *Акт пробл суч мед.* 2017;4(60):33-5.
187. Davis RH, Mora J. Mutants of *Neurospora crassa* deficient in ornithine-delta-transaminase. *J Bacteriol.* 1968;96(2):383-8.

188. Demicheli V, Moreno DM, Jara GE. Mechanism of the Reaction of Human Manganese Superoxide Dismutase with Peroxynitrite: Nitration of Critical Tyrosine 34. *Biochemistry*. 2016;55(24):3403-17.
189. Djordjevic DZ. Changes in athlete's redox state induced by habitual and unaccustomed exercise. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;80(5):850.
190. Dombkowski RA. Hydrogen sulfide as an endogenous regulator of vascular smooth muscle tone in trout. *Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;286(4):678-85.
191. Dou H, Feher A, Davila AC. Role of Adipose Tissue Endothelial ADAM17 in Age-Related Coronary Microvascular Dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(6):1180-93.
192. Dovgan RS, Chekman IS. Effect of indapamide and elgacin emulcifying processes in the mitochondria of cardiomyocytes in rats with hypertension. *Modern science – moderni veda*. 2015;3:128-33.
193. Dovgan RS, Chekman IS. Morphological changes of hypertension rat myocardium at antihypertensive and metabolic pharmacocorrection. *Modern science – moderni veda*. 2015;2:168-73.
194. 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.
195. 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. B: VIII LVIV – LUBLIN conference of experimental and clinical biochemistry; 2017 Sep 18-20; Lublin, Medical university of Lublin, 2017, p. 96.
196. Elliott WJ. Perindopril arginine + amlodipine for the treatment of hypertension in the USA. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(14):2217-29.
197. Ermis N, Otlu YO, Afsin A. Comparison of left atrial volume and function in non-dipper versus dipper hypertensives: a real-time three-dimensional echocardiography study. *The Anatolian Journal of cardiology*. 2016;16(6):428-33.

198. Eschricht S, Jarr KU, Kuhn C. Chorianopoulos Heat-shock-protein 90 protects from down regulation of HIF-1 α in calcineurin-induced myocardial hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;85:117-26.
199. Ettehad D, Emdin SA, Kiran A. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and metaanalysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957-67.
200. Falkner B. Monitoring and management of hypertension with obesity in adolescents. *Integrated blood pressure control.* 2017;10:33-9.
201. Fan HN, Chen NV, Shen WL. Endogenous hydrogen sulfide is associated with angiotensin II type 1 receptor in a rat model of carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis. *Mol. Med. Rep.* 2015;12(3):3351-8.
202. Fischer R, Maier O. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. *Oxid Med Cell Longev.* [Internet]. 2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=PMC4365363>.
203. Flaherty KT, Manola JV, Pins M. BEST: A Randomised Phase II Study of Vascular Endothelial Growth Factor, RAF Kinase, and Mammalian Target of Rapamycin Combination Targeted Therapy With Bevacizumab, Sorafenib, and Temsirolimus in Advanced renal Cell Carcinoma A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2804). *J Clin Oncol.* 2015;33(21):2384-91.
204. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mmHg, 1990-2015. *JAMA.* 2017;317(20):165-82.
205. Frederiksen KS, Verdelho A, Madureira S. Physical activity in the elderly is associated with improved executive function and processing speed: the LADIS Study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015;30(7):744-50.
206. García-Redondo AB, Briones AM, Martínez-Revelles S. ERK1/2 and Rhokinase mediate hydrogen peroxide-induced vascular contraction in hypertension: role of TXA₂, NAD(P)H oxidase and mitochondria. *J Hypertens.* 2015;33(1):77-87.

207. Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A. Hypertension and endothelial dysfunction: therapeutic approach. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;10:42-60.
208. Godo S, Sawada A, Saito H. Disruption of Physiological Balance Between Nitric Oxide and Endothelium–Dependent Hyperpolarization Impairs Cardiovascular Homeostasis in Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(1):97-107.
209. Godo S, Shimokawa H. Divergent roles of endothelial nitric oxide synthases system in maintaining cardiovascular homeostasis. *Free Radic Biol Med*. 2017;109:4-10.
210. Godo S, Shimokawa H. Endothelial functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(9):108-14.
211. Gopi KK, Xinggui S, Christopher GK. A tale of two gases: NO and H₂S, foes or friends for life? *Redox Biol*. 2013;1(1):313–31.
212. Gray SP, Di Marco E, Kennedy K. Reactive Oxygen Species Can Provide Atheroprotection via NOX4–Dependent Inhibition of Inflammation and Vascular Remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(2):295-307.
213. Greaney JL, Kutz JL, Shank SW. Impaired Hydrogen sulfide-Mediated Vasodilation Contributes to Microvascular Endothelial Dysfunction in Hypertensive Adults. *Hypertension*. 2017;69(5):902-909. DOI:10.116/Hypertensionaha.116.08964.
214. Green LC. Analysis of nitrate, nitrite and nitratein biological fluids. *Anal Biochem*. 1982;126:131-8.
215. Guizoni DM, Dorighello GG, Oliveira HC. Aerobic exercise training protects against endothelial dysfunction by increasing nitric oxide and hydrogen peroxide production in LDL receptor-deficient mice. *J Transl Med*. 2016;14(1):213. DOI: 10.1186/s12967-016-0972-z.
216. Gupta P, Patel P, Strauch B. Biochemical Screening for Non-adherence is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertension*. 2016;70(5):1042-8.

217. Guzeldulger UM, Kutlu R, Kilinc I. The effects of smoking on vascular endothelial growth factor and inflammation markers: a case–control study. *Clin Respir J*. 2017. DOI: 10.1111/crj.12755.
218. Halestrap AP, Richardson AP. The mitochondrial permeability transition: A current perspective on its identity and role in ischaemia/reperfusion injury *J Mol and Cell Cardiol*. 2015;78:129-41.
219. Hanon O, Bouilly C, Caillard L. Treatment of Hypertensive Patients With Diabetes and Microalbuminuria With Combination Indapamide SR/Amlodipine: Retrospective Analysis of NESTOR. *Am J Hypertens*. 2015;28(8):1064-71.
220. Hellsten Y, Gliemann L. Limb vascular function in women – Effects of female sex hormones and physical activity. *Transl Sports Med*. 2018;16(4):793-7.
221. Hermida RC, Diana Ayala E, Jose Fernandez R. Hypertension: New perspective on its definition and clinical management by bedtime therapy substantially reduces cardiovascular disease risk. *Eur J of Clinic Investig*. 2018;48(5): e12909.
222. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) as the reference standard for diagnosis of hypertension and assessment of vascular risk in adults. *Chronobiol Int*. 2015;32:1329-42.
223. Herrera J. Beta-blockers use for hypertension in the elderly. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2015;12(3):152-9.
224. Honda A, Tahara N, Nitta Y. Vascular Inflammation Evaluated by [18F]–Fluorodeoxyglucose–Positron Emission Tomography/Computed Tomography Is Associated With Endothelial Dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(9):1980-8.
225. Horvathova M, Zitnanova I, Kralovicova Z. Sex differences in the blood antioxidant defense system in juvenile rats with various genetic predispositions to hypertension. *Hypertens Res*. 2016;39(2):64–9.
226. Hoshida S, Kario K, de la Sierra A. Ethnic differences in the degree of morning blood pressure. Surge and in determinants between Japanese and

European hypertensive subjects data from the ARTEMIS Study. *Hypertension*. 2015;66(4):750-6.

227. Howard G, Banach M, Cushman M. Is blood pressure control for stroke prevention the correct goal? The lost opportunity of preventing hypertension. *Stroke*. 2015;46:1595-1600. DOI: 10.1161/STROKEANA.115.009128.

228. Hu W, Zhang Y, Wang L. Bone Morphogenic Protein 4–Smad–Induced Upregulation of Platelet–Derived Growth Factor AA Impairs Endothelial Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(3):553-60.

229. Incalza MA, D’Oria R, Natalicchio A. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol*. 2018;100:1-19. DOI: 10.1016/j.vph.2017.05.005.

230. Interaction of Hydrogen Sulfide with Nitric Oxide in the Cardiovascular System. 2016;2016:6904327. Doi: 10.1155/2016/6904327. Epub 2015 Nov 10.

231. Iso T, Kurabayashi M. Extremely Low levels of serum uric acid are associated with endothelial dysfunction in humans. *Circ J*. 2015;79:978-80.

232. Jacomini AM, De Souza HC, Dias Dda S. Training Status as a Marker of the Relationship between Nitric Oxide, Oxidative Stress, and Blood Pressure in Older Adult Women. *Oxid Med Cell Longev*. 2015; 2015:8262383. DOI: 10.1155/2016/8262383.

233. John M, David Calhoun Ernesto, Schiffrin L. Flack The New ACC/AHA Hypertension Guidelines for Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *American Journal of Hypertension*. 2018;31:133-5.

234. Kario K, Tomitani N, Kanegae H. Comparative effects of an angiotensin II receptor blocker (ARB)/diuretic vs. ARB/calcium-channel blocker combination on uncontrolled nocturnal hypertension evaluated by information and communication technology-based nocturnal home blood pressure monitoring – the NOCTURNE Study. *Circ J*. 2017;81:948-57.

235. Katsi V, Kallistratos SM, Kontoangelos KS. Arterial hypertension and health-related quality of life. *Frontiers in Psychiatry*. 2017;8:270-7.
236. Kawalec P, Holko P, Stawowczyk E. Economic evaluation of single-pill combination of indapamide and amlodipine in the treatment of arterial hypertension in the Polish setting. *Kardiologia Polska*. 2015;73(9):768-80.
237. Kendir C, van den Akker M, Vos R. Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: A cross-sectional study in the Netherlands. *Eur J Gen Pract*. 2017;23;1-6.
238. Khariv M, Gutyj B, Butsyak V, Khariv I. Hematological indices of rat organisms under conditions of oxidative stress and liposomal preparation action. *Biological Bulletin of Bogdan Chmelnytsky Melitopol State Pedagogical University*. 2016;6(1):276-89.
239. Khukhlina OS, Gerush IV, Antoniv AA. The role of hydrogen sulfide in the progression mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis and chronic kidney disease. *Wiad Lek*. 2018;3(1):474-8.
240. Kingwell BA. Nitric oxide as a metabolic regulator during exercise: effects of training in health and disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000;27(4):239-50.
241. Kirsch J, Schneider H, Pagel JJ. Endothelial Dysfunction, and A Prothrombotic, Proinflammatory Phenotype Is Caused by Loss of Mitochondrial Thioredoxin Reductase in Endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(9):1891-9.
242. Konukoglu D, Uzun. Endothelial dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:511-40. DOI: 10.1007/5584_2016_90.
243. Kourosh AM, Behnam J, Seyed AM. Neuronal Nitric Oxide Synthase. *Licensee in Tech*. 2017;3:18-21.
244. La Favor JD, Dubis GS, Yan H. Microvascular Endothelial Dysfunction in Sedentary, Obese Humans Is Mediated by NADPH Oxidase: Influence of Exercise Training. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(12):2412-20.

245. Lajous M, Rossignol E, Fagherazzi G. Flavonoid intake and incident hypertension in women. *Am J Clin Nutr.* 2016;103:1091-8.
246. Lakatta EG. So! What's aging? Is cardiovascular aging a disease? *J Mol and Cell Cardiol.* 2015;83:1-13.
247. Lamazyan GR, Guzyk MM, Kuchmerovska TM. Influence of *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad. dry fruits extract on pancreas β -cells viability. *Ukrainian biopharmaceutical journal.* 2016;43(2):35-8.
248. Legarth C, Grimm D, Wehland M, Bauer J. The impact of vitamin d in the treatment of essential hypertension. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):455-60.
249. Lei J. Nitricoxide, a protective molecule in the cardiovascular system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013;35:175-85.
250. Leung SW, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarization: age, gender and blood pressure, do they matter? *Acta Physiol (Oxf).* 2017;219(1):108-23.
251. Li H, Liu X, Ren Z. Effects of Diabetic Hyperglycemia on (1-7)-Mas-R-nNOS Pathways in Spontaneously Hypertensive rats. *Cell Physiol Biochem.* 2016;40(5):1186-97.
252. Li H, Zhang C, Sun W. Exogenous hydrogen sulfide restores cardioprotection of ischemic post-conditioning via inhibition of mPTP opening in the aging cardiomyocytes. *Cell Biosci.* [Internet]; 2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=PMC4520088>
253. Lim SS. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2013;380:2224-60.
254. Lin L, Liu X, Xu J. Mas receptor mediates cardioprotection of angiotensin-(1-7) against Angiotensin II-induced cardiomyocyte autophagy and cardiac remodeling through inhibition of oxidative stress. *Growth Factors.* 2016;107(1-2):11-8.
255. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P. HOPE-3 Investigators Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *J Med.* 2016;374(21):2009-20.

256. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein determination with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951;193:265-75.
257. Mabry-Hernandez I, Chu K. Screening for primary hypertension in children and adolescents. *Am Fam Physician*. 2015;91(4):257-8.
258. Magee AL, Peter von Dadelszen MB, Phil D, Rey E, Ross S, Asztalos E. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2015;372:407-17. DOI: 10.1056/NEJMoa1404595
259. Malerba M, Radaeli A, Nardin M. Endothelial dysfunction assessment by noninvasive peripheral arterial tonometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease compared with healthy subjects. *Clin Respir J*. 2017. DOI: 10.1111/crj.12686.
260. Manucha W, Ritchie B, Ferder L. Hypertension and insulin resistance: implications of mitochondrial dysfunction. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(1):504.
261. Markhon NA, Mamchur VI, Zhylyuk VI, Lievykh AE. Comparative analysis of experimental approaches in reproducing of metabolic syndrome. *J Med Biol Problems*. 2015;1(17):156-62.
262. Martino TA, Young ME. Influence of the cardiomyocyte circadian clock on cardiac physiology and pathophysiology. *J Biol Rhythms*. 2015;30:183-205.
263. Martyshuk TV, Gutyj BV, Vishchur OI. Level of lipid peroxidation products in the blood of rats under the influence of oxidative stress and under the action of liposomal preparation of «Butaselmavit». *Biological Bulletin of Bogdan Chmelnytskyi Melitopol State Pedagogical University*. 2016;6(2):22-7.
264. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ. Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:11. DOI: 10.1161/JAHA.115.002270 .
265. McClean C, Harris RA, Brown M. Effects of Exercise Intensity on Postexercise Endothelial Function and Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [Internet]; 2015. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2015/723679/>

266. Mediation of exogenous hydrogen sulfide in recovery of ischemic post-conditioning-induced cardioprotection via down-regulating oxidative stress and up-regulating PI3K/Akt/GSK-3 β pathway in isolated aging rat hearts. [Электронный ресурс]; 2015.

267. Mehlum M, Liestol K, Julius S. Visit-to-visit blood pressure variability increased risk of stroke or cardiac events in patients given valsartan or amlodipine in the VALUE trial. *J Hypertens*. 2015;33(1):40.

268. Meng G, Wang J, Xiao Y. GYY4137 protects against myocardial ischemia and reperfusion injury by attenuating oxidative stress and apoptosis in rats. *J Biomed Res*. 2015;29(3):203-13.

269. Metri KG, Praghan B, Singh A. Effect of 1-week yogabased residential program on cardiovascular variables of hypertensive patients: a comparative study. *Int J Yoga*. 2018;11(2):170-4.

270. Miyamoto M, Kotani K, Ishibashi S, Taniduchi N. The effect of antihypertensive drugs on endothelial function as assessed by flow-mediated vasodilatation in hypertensive patients. *Int J Vasc Med*. 2012.-ID 453264.

271. Mordi I, Delles C. Endothelial dysfunction in human essential hypertension. *J Hypertens*. 2016;34(8):1464-72. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000965.

272. Moritaa M, Naitoa Y, Toshikazu Y, Etsuo N. Plasma lipid oxidation induced by peroxynitrite, hypochlorite, lipoxygenase and peroxyl radicals and its inhibition by antioxidants as assessed by diphenyl-1-pyrenylphosphine. *Redox Biology*. 2016;1:127-35.

273. Mose FH, Jensen JM, Therwani S. Effect of nebivolol on renal nitric oxide availability and tubular function in patients with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(3):425-35.

274. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee, Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report from The American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:338-60.

275. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS. Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:29-32.
276. Mozos I, Luca CT. Crosstalk between oxidative and nitrosative stress and arterial stiffness. *Curr Vasc Pharmacol*. [Internet]; 2017. PMID: 28155616.
277. Muntner P, Carey RM, Gidding S. Potential U.S. Population Impact of the 2017 American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:109-18.
278. Naregal GV, Devaranvadagi BB, Patil SG. Elevation of Oxidative Stress and Decline in Endogenous Antioxidant Defense in Elderly Individuals with Hypertension. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(7):9-12. DOI: 10.7860/JCDR/2017/27931.
279. Nascimento LC, Santos AC, Lucenta MS. Acute and chronic effects of aerobic exercise on blood pressure in resistant hypertension study protocol for a randomized contrl trial. *Trials*. 2017;18:250-8.
280. Niu WN, Yadav PK, Adamec J, Banerjee R. S-glutathionylation enhances human cystathionine β -synthase activity under oxidative stress conditions. *Antioxid Redox Signal*. 2015;22(5):350-61.
281. Norte J das C, Ariely NF de A. Caracterizacao epidemiologica de pacientes hipertensosusuarios de uma unidada basica de saude da regioao. *Estacao Cientifica (UNIFAP)*. 2016;6(2):105-16.
282. Nosarev AV. Exercise and NO production: relevance and implication in the cardiopulmonary system. *Front Cell Dev Biol*. 2014;2:73.
283. Nowak WN, Deng J, Ruan XZ. Reactive Oxygen Species Generation and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(5):41-52.
284. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H. Combination therapy of hypertension in the elderly: a subgroupanalysis of the Combination of Olmesartan and a calcium channel blocker ordiuretic in Japanese elderly hypertensive patients trial. *Hypertension Research*. 2015;38:89-96.
285. Ohta Y, Ishizuka A, Arima H. Effective uric acid-lowering treatement for hypertensive patients with hyperuricaemia. *Hypertens Res*. 2017;40:259-63.

286. Okamoto C, Hayakawa Y, Aoyama T. Excessively low salt diet damages the heart through activation of cardiac (pro) renin receptor, renin–angiotensin–aldosterone, and sympatho–adrenal systems in spontaneously hypertensive rats. *PLoS One*. 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0189099.
287. Okwuosa TM, Soliman EZ, Lopez F. Left Ventricular hypertrophy and cardiovascular disease risk prediction and reclassification in black and whites: the Atherosclerosis risk in Communities Study. *Am Heart J*. 2015;64(1):121-9.
288. Ong S-B, Samangouei P, Beikoghli SK, Hausenloy DJ. The mitochondrial permeability transition pore and its role in myocardial ischaemia reperfusion injury. *J Mol and Cell Cardiol*. 2015;78:23-34.
289. Ostchega Y, Zhang G, Hughes J. Factors Associated with Hypertension Control in Adult Using 2017 ACC/AHAGuidelines: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2016. *Am J Hypertens*. 2018;29:412-24.
290. Oza R, Garcellano M. Nonpharmacologic Management of Hypertension: WhatWorks? *Am Fam Physician*. 2015;91(11):772-6.
291. Pablos P , Mendiguren J, Pineda J. Contribution of nitric oxide dependent guanylate cyclase and reactive oxygen species signaling pathways to desensitization of m-opioid receptors in the rat locus coeruleus. *Neuropharm*. 2015;99:422-31.
292. Pan LL, Qin M, Liu XH. The Role of Hydrogen Sulfide on Cardiovascular Homeostasis: An Overview with Update on Immunomodulation. *Front Pharmacol*. 2017;8:686. DOI: 10.3389/fphar.2017.00686.
293. Papinska AM, Soto M, Meeks SJ. Long-term administration of angiotensin (1-7) preventa heart and lung dysfunction in a mouse model of type 2 diabetes (db/db) by reducing oxidative stress, inflammation and pathological remodeling. *Pharmacol Res*. 2016;107:372-80.
294. Pawluk H, Pawluk R, Robaczewska J. Biomarkers of antioxidant status and lipid peroxidation in elderly patients with hypertension. *Redox Rep*. 2017;22(6):542-6. DOI: 10.1080/13510002.2017.1372072.

295. Perros F, Ranchoux B, Izikki M. Nebivolol for improving endothelial dysfunction, pulmonary vascular remodeling, and right heart function in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(7):668-80.
296. Plesh IA, Boreiko LD, Haidych LI. New diagnostic criteria of comprehensive assessment of hemodynamics in patients with essential hypertension. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015;14(2):155-7.
297. Popov D. An outlook on vascular hydrogen sulphide effects, signaling, and therapeutic potential. *Arch Physiol Biochem*. 2013;119(5):189-94.
298. Popovic D, Damjanovic S, Martic D. Stress hormones at rest and following exercise testing predict coronary artery disease severity and outcome. *Stress*. 2017 ;20(5):523-31. DOI: 10.1080/10253890.2017.1368488.
299. Posser SR, Callegaro CC, Beltrami-Moreira LB. Effect of inspiratory muscle training with load compared with sham training on blood pressure in individuals with hypertension: study protocol of a doubleblind randomized clinical trial. *Trials*. 2016;7(382):60-6.
300. Premera C, Blumb A, Bellioa M. Allogeneic Mesenchymal Stem Cells Restore Endothelial Function in Heart Failure by Stimulating Endothelial Progenitor Cells. *E Bio Medicine*. 2015;2(5):467-75.
301. Radaka Z, Suzukib K, Higuchib M. Physical exercise, reactive oxygen species and neuroprotection. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016;98:187-96.
302. Raffai G, Lombard GH. Selectively Induces Relaxation and Modulates Endothelium-Depended Dilation in Mesenteric Arteries os Salt-Fed Rats. *J Vasc Res*. 2016;53(1-2):105-18.
303. Rancovic G, Djindjic N, Rancovic-Nedin G. The effect of physical training on cardiovascular parameters, lipid disorders and endothelial function. *Vojnosanit Pregl*. 2012;69:956-60.
304. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/

American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71(6):116-35.

305. Ren C, Chen CM, Zu LY. Relationship between angiotensin-2 and vascular endothelial factor and vasodilation function in hypertensive patients. PabMed 2019; 99(12):934-938. DOI: 10.3760/cmaj.issn.0376-2491.2019.12.011.

306. Richter MJ, Grimminger J, Kruger B. Effects of exercise training on pulmonary hemodynamics, functional capacity and inflammation in pulmonary hypertension. Pulmonary Circulation. 2017;7(1):20-37.

307. Robinson AT, Fancher IS, Mahmoud AM. Microvascular vasodilator plasticity after acute exercise. Exercise and sport sciences reviews. 2018;46(1):48-55.

308. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. J Am Coll Cardiol. 2008;51(10):997-1002.

309. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) meta-analysis. Hypertension. 2016;67:693-700.

310. Saruta T, Ogihara T, Saito I. Comparison of olmesartan combined with a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients (COLM Study): safety and tolerability. Hypertens Res. 2015;39(3):132-6.

311. Sato R, Ikuma M, Takagi K. Exposure of Drugs for Hypertension, Diabetes, and Autoimmune Disease During Pregnancy and Perinatal Outcomes: An Investigation of the Regulator in Japan Medicine (Baltimore). 2015;94(1):386.

312. Savoia C, Sada L, Zezza L. Vascular inflammation and endothelial dysfunction in experimental hypertension. Int J Hypertens. 2011;11- Id 281240.

313. Schreckenber R, Horn A-M, Rui M da Costa Rebelo. Effects of 6-month exercise on cardiac function, structure and metabolism in female hypertensive rats – the decisive role of lysyl oxidase and collagen III. Frontiers in Physiology. 2017;8(556):13.

314. Shabeen H, Khan S, Jiang B. Hypertension. 2017;69(5):970-6.

315. Shelkar GP. Interactions of nitric oxide with α_2 -adrenoreceptors withing the locus coeruleus underlie the facilitation of inhibitory avoidance memory by admatine. *Br J Pharmacol*. 2016;173:2589-99.
316. Shen Y. The Cardioprotective Effects of Hydrogen Sulfide in Heart Diseases: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Potential. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;10(11):1155.
317. Shen Y, Z. Shen Z, Luo S. The Cardioprotective Effects of Hydrogen Sulfide in Heart Diseases: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Potential. *Oxid Med Cell Longev*. [Internet]; 2015. Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=PMC4442295>
318. Shi Y, Lo CS, Padda R. Angiotensin-(1-7) prevents systemic hypertension, attenuate soxidative stress and tubulointerstitial fibrosis, and normalizes renal angiotensin-converting enzyme 2 and Mas receptor expression in diabetic mice. *Clin sci (Lond)*. 2015;128(10):649-63.
319. Shimamoto K, Kimoto KM, Matsuda Y. Long–lterm safety and efficacy of high–ldose controlled–lrelease nifedipine in Japanese patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2015;38(10):695-700.
320. Shirley M, McCormack PL. Perindopril/Amlodipine (Prestalia®): A Review in Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15(5):363-70.
321. Sinha N, Dabla PK. Oxidative stress and antioxidants in hypertension-a current review. *Curr Hypertens Rev*. 2015;11(2):132-42.
322. Sison J, Vega RMR, Hu Dayi. Efficacy and effectiveness of valsartan/amlodipine and valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide in hypertension: randomized-controlled versus observational studies. *Current Medical Research and Opinion*. 2018;34(3):501-15.
323. Špinar J, Vítovec L, Špinarová. Combination treatment of hypertension in 2015. *Vnitr Lek*. 2015;61(5):458-65.
324. Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE. Markers of endothelial dysfunction pathogenetic role and diagnostic significance. *Klin Lab Diagn*. 2019;64(1):34-41. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-34-41.

325. Stott JB, Barrese V, Greenwood IA. Kv7 Channel Activation Underpins EPAC–Dependent Relaxations of Rat Arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(12):2404-11.
326. Streeter E, Ng HH, Hart JL. Hydrogen sulfide as a vasculoprotective factor. *Med Gas Res.* 2013;3(1):9.
327. Sundstrom J, Arima H, Jackson R. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;162(3):184-91.
328. Szabo C. Hydrogen sulfide, an enhancer of vascular nitric oxide signaling: mechanisms and implications. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2017;312(1):3-15.
329. Terenteva N, Sanchez-Gonzalez MA, Chernyk O. Acupuncture therapy improves vascular hemodynamics and stiffness in middle-age hypertensive individuals. *Compl Ther in Clin Prac.* 2017;30:74.
330. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. *J Hypertens.* 2015;33(2):195-211.
331. Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. *Journal of Diabetes Research.* 2015;2:8-11.
332. Timmis A, Townsend N, Gale C. Atlas Writing Group (2017). *Eur Heart J.* 2018;39(7):508-79.
333. Treuer VA, Gonzalez DR. Nitric oxide synthases, S-nitrosylation and cardiovascular health: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities (Review). *Mol Med Reports.* 2015;11:1555-65.
334. Tsukiyama Y. Effects of exercise training of nitric oxide, blood pressure and antioxidant enzymes. *J Clin Biochem.* 2017;60(3):180-6.
335. Unger T, Borghi C, Charchar F. (2020) 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75(6): 1334–1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.

336. Vanhoutte M, Shimokawa H, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219(1):22-96.
337. Weber MA, Schiffrin EL, White WB. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2014;16:14-26.
338. Weiner RB, DeLuca RB, Wang F. Exercise-induced left ventricular remodeling among competitive athletes: a phasic phenomenon. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(12).Art. No e003651.
339. White WB, Saag KG, Becker MA. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018;378:1-11.
340. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB. SPRINT RESEARCH GROUP Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular disease Outcomes in Adults Ages ≥ 75 years: A Randomised Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(24):2673-82.
341. Wulff H, Köhler R. Endothelial small-conductance and intermediate-conductance K_{Ca} channels: an update on their pharmacology and usefulness as cardiovascular targets. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;61(2):102-12.
342. Xia N, Horke S, Habermeyer A. Uncoupling of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Perivascular Adipose Tissue of Diet-Induced Obese Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(1):78-85.
343. Yan B, Peng L, Dong O. Blood Reverse-dipper pattern of blood pressure may predict lacunar infarction in patients with essential hypertension. *Eur J Neurol*. 2015;22(6):1022-5.
344. Yaneva-Sirakova T, Traykov L, Petrova J. Comparison of central, ambulatory, home and office blood pressure measurement as risk markers for mild cognitive impairment in hypertensive patients. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2017;7:274-82.
345. Zaccardi F, Laukkanen T, Willeit P. Sauna Bathing and Incident Hypertension: a prospective cohort study. *Am J Hypertens*. 2017;30(11):1120-5.

346. Zereda RJ. Effect of carvedilol and nebivolol on oxidative stress-related parameters and endothelial function in patients with essential hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012;111:309-16.
347. Zenner ZP, Gordish KL, Beierwaltes WH. Free radical scavenging reverses fructose-induced salt-sensitive hypertension. *Integr Blood Press Control*. 2017;11:1-9. DOI: 10.2147/IBPC.S147674.
348. Zhang YH. Nitric oxide signaling and neuronal nitric oxide synthase in the heart under stress. *F1000Research*. 2017;6:1-12.
349. Zhu X, Zhu Z, Zhang Q. Vaccarin administration ameliorates hypertension and cardiovascular remodeling in renovascular nypertensive rats. *J Cell Biochem*. 2018; 119(1):926-37. DOI: 10.1002/jcb.26258.
350. Zoest RA, Wit FW, Kooij KW. Higher prevalence of hypertension in hiv-1-infected patients on combination antiretroviral therapy is associated with changes in body composition and prior stavudine exposure. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(2):201-13.
351. [Internet] 2015. Aviable from: <https://spravochnik.synevo.ua/ru/hypot-hyp-nadpochechnikovaia/cortisol-sivorotka.html>.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати 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.*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

8. Дроник ІС, Яворський ОГ, Країнська ЗІ. Раннє виявлення прихованого маркера прогресування атеросклеротичного процесу. В: матеріали міжнародного наукового симпозіуму «Современные профилактические и реабилитационные технологии в кардиологии»; 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, Скляров 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.*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

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), A61B5/02, A61B5/04, 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.*

Додаток Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Дроник ІС, Яворський ОГ, Країнська ЗІ. Раннє виявлення прихованого маркера прогресування атеросклеротичного процесу. В: матеріали міжнародного наукового симпозіуму «Современные профилактические и реабилитационные технологии в кардиологии»; 2008 Жов 24; Бориспіль, 2008, с. 296-7. – Публікація тез.

2. 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. – Публікація тез.

3. 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. – Публікація тез.

4. 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. – Публікація тез.

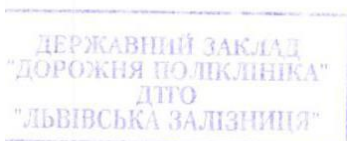
5. Dronyk I, Yavorsky O, Sklyarov O. The changes of certain bioregulators and gas transmitters in patients with hypertonic disease under the influence of physical loading. В: VIII LVIV – LUBLIN conference of experimental and clinical biochemistry; 2017 Sep 18-20; Lublin, Medical university of Lublin, 2017, p. 96. – Публікація тез.

5. 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.
– Публікація тез.

Додаток В

Акти впроваджень у лікувальний процес



“Затверджую”

Головний лікар Державного закладу
“Дорожня поліклініка” ДТГО “Львівська залізниця”
Мігущенко В.М.

вересня 2008 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

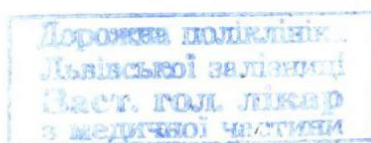
1. Назва впровадження: Вивчення стану антиоксидантної активності.
2. Установа розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010.
Автори: Яворський О.Г., Дроник І.С., Країнська З.І.
3. Джерело інформації:
- Яворський О.Г., Дроник І.С., Країнська З.І., Застосування проби з дозованим фізичним навантаженням людини як способу оцінки стану антиоксидантної активності, патент на корисну модель N 33298, бюлетень N 11 від 10.06.2008.
4. Впроваджено у відділенні функціональної діагностики Львівської дорожньої поліклініки.
5. Термін впровадження з 18.06.2008. по 08.09.2008.
6. Загальна кількість спостережень: 29 випадків.
7. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	установи, в якій впроваджено пропозицію
Оцінка стану антиоксидантної активності	Збільшення швидкості оцінювання порушень стану антиоксидантної активності в 3,2 рази	Збільшення швидкості оцінювання порушень стану антиоксидантної активності в 3,1 раз

8. Зауваження, пропозиції – немає.

Відповідальний за впровадження -зав. відділення функціональної діагностики Світлик О.М.

15.09.2008.



Olivia
O. M. Svetlik

“Затверджую”
Заступник головного лікаря
Клінічної лікарні Львівської залізниці
Винту М.М.



18 вересня 2008 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Вивчення стану антиоксидантної активності.
2. Установа розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010.
Автори: Яворський О.Г., Дроник І.С., Країнська З.І.
3. Джерело інформації:
- Яворський О.Г., Дроник І.С., Країнська З.І., Застосування проби з дозованим фізичним навантаженням людини як способу оцінки стану антиоксидантної активності, патент на корисну модель N 33298, бюлетень N 11 від 10.06.2008.
4. Впроваджено в II терапевтичному відділенні Клінічної лікарні Львівської залізниці.
5. Термін впровадження з 20.06.2008. по 08.09.2008.
6. Загальна кількість спостережень: 30 випадків.
7. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	установи, в якій впроваджено пропозицію
Оцінка стану антиоксидантної активності	Зменшення тривалості оцінювання порушень стану антиоксидантної активності, швидше використання препаратів для корекції, що дозволило зменшити час перебування на стаціонару пацієнтів із порушенням стану антиоксидантної активності в 1, 2 рази	Зменшення тривалості оцінювання порушень стану антиоксидантної активності, швидше використання препаратів для корекції, що дозволило зменшити час перебування на стаціонару пацієнтів із порушенням стану антиоксидантної активності в 1, 15 раз

8. Зауваження, пропозиції – немає.
Відповідальний за впровадження -зав. II терапевтичного в-ня Вібла Н.З.

17.09.2008.

Зав. II-м відділенням
Вібла Н.З.



“Затверджую”

Головний лікар

Львівського обласного
діагностичного центру

Гичва М.М.

23 вересня 2008 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Вивчення стану антиоксидантної активності.
2. Установа розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010.
Автори: Яворський О.Г., Дроник І.С., Країнська З.І.
3. Джерело інформації:
- Яворський О.Г., Дроник І.С., Країнська З.І., Застосування проби з дозованим фізичним навантаженням людини як способу оцінки стану антиоксидантної активності, патент на корисну модель N 33298, бюлетень N 11 від 10.06.2008.

Впроваджено у відділенні функціональної діагностики Львівського обласного

4. діагностичного центру.
5. Термін впровадження з 17.06.2008. по 08.09.2008.
6. Загальна кількість спостережень: 26 випадків.
7. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	установи, в якій впроваджено пропозицію
Оцінка стану антиоксидантної активності	Збільшення швидкості оцінювання порушень стану антиоксидантної активності в 3,2 рази	Збільшення швидкості оцінювання порушень стану антиоксидантної активності в 2,7 раз

8. Зауваження, пропозиції – немає.

Відповідальний за впровадження /зав. відділення функціональної діагностики Пащенко Н.І.

23.09.2008.

І. Пащенко
Ольга Костянтинівна
Директор

«Затверджую»

Головний лікар

Клінічної лікарні Львівської залізниці

Палій О.І.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва впровадження: Застосування селективних альфа-адреноблокаторів для профілактики неалкогольного стеатогепатиту при стресових ситуаціях.
2. Установа розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010.
Автори: Яворський О.Г., Дроник І.С., Титуса А.В., Бобрьонюк В.Г., Семен Х.О.
3. Джерело інформації: Яворський О.Г., Дроник І.С., Титуса А.В., Бобрьонюк В.Г., Семен Х.О., Застосування селективних альфа-адреноблокаторів для профілактики неалкогольного стеатогепатиту при стресових ситуаціях, патент на корисну модель №, бюлетень № 118526 від 10.08.2017.
4. Впроваджено в II терапевтичному відділенні Клінічної лікарні Львівської залізниці.
5. Термін впровадження з 29.08.2017. по 09.11.2017.
6. Загальна кількість спостережень: 34 випадки.
7. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Авторів, які пропонують впровадження	Установи, в якій впроваджено пропозицію
Профілактика неалкогольного стеатогепатиту при стресових ситуаціях	Покращення показників профілактики неалкогольного стеатогепатиту при стресових ситуаціях в 2,3 рази	Покращення показників профілактики неалкогольного стеатогепатиту при стресових ситуаціях в 2,2 рази

8. Зауваження, пропозиції – немає.

Відповідальний за впровадження – зав. II терапевтичного відділення Вібла Н.З.

10.11.2017.



«Затверджую»

Головний лікар

Жовківської ЦРЛ

Шевців І.Є.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Застосування селективних альфа-адреноблокаторів для профілактики неалкогольного стеатогепатиту при стресових ситуаціях.
2. Установа розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010.
Автори: Яворський О.Г., Дроник І.С., Титуса А.В., Бобрьонюк В.Г., Семен Х.О.
3. Джерело інформації: Яворський О.Г., Дроник І.С., Титуса А.В., Бобрьонюк В.Г., Семен Х.О., Застосування селективних альфа-адреноблокаторів для профілактики неалкогольного стеатогепатиту при стресових ситуаціях, патент на корисну модель №, бюлетень № 118526 від 10.08.2017.
4. Впроваджено в терапевтичному відділенні Жовківської ЦРЛ.
5. Термін впровадження з 29.08.2017. по 10.11.2017.
6. Загальна кількість спостережень: 37 випадків.
7. Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	Авторів, які пропонують впровадження	Установи, в якій впроваджено пропозицію
Профілактика неалкогольного стеатогепатиту при стресових ситуаціях	Покращення показників профілактики неалкогольного стеатогепатиту при стресових ситуаціях в 2,3 рази	Покращення показників профілактики неалкогольного стеатогепатиту при стресових ситуаціях в 1,9 разів

8. Зауваження, пропозиції – немає.

Відповідальний за впровадження – головний лікар Шевців І.Є.

10.11.2017.



Додаток Д

Акти впровадженнь у навчальний процес

«Затверджую»

зав. кафедри пропедевтики

внутрішньої медицини № 1

проф. Дутка Р.Я.



Дутка

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Застосування селективних альфа-адреноблокаторів для профілактики неалкогольного стеатогепатиту при стресових ситуаціях.
2. Установа розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010.
Автори: Яворський О.Г., Дроник І.С., Титуса А.В., Бобрьонок В.Г., Семен Х.О.
3. Джерело інформації: Яворський О.Г., Дроник І.С., Титуса А.В., Бобрьонок В.Г., Семен Х.О., Застосування селективних альфа-адреноблокаторів для профілактики неалкогольного стеатогепатиту при стресових ситуаціях, патент на корисну модель №, бюлетень № 118526 від 10.08.2017.
4. Впроваджено в навчальний процес
5. Термін впровадження з 29.08.2017. по 10.11.2017.
6. Зауваження, пропозиції – немає.

Відповідальний за впровадження – проф. Дутка Р.Я.



Дутка

10.11.2017.

«Затверджую»

зав. кафедри неврології

ДНМУ імені Данила Галицького

проф. Негрич Т.І.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Використання показників зростання рівня L-аргініну і сірководню та зниження рівня нітрит-аніону після фізичного навантаження для оцінки негайних змін вазорегуляції при підвищенні артеріального тиску.
2. Установа розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010.
Автори: Дроник І.С., Яворський О.Г., Склярів О.Я., Пшик Р.С.
3. Джерело інформації: Дроник І.С., Яворський О.Г., Склярів О.Я., Пшик Р.С., Зміни деяких показників ендотеліної дисфункції у відповідь на фізичне навантаження в осіб з артеріальною гіпертензією, AML 2019. Том 25, № 1, січень – березень, с. 17 – 22. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2019.01.017>
4. Впроваджено в навчальний процес
5. Термін впровадження з 19.06.2019. по 04.10.2019.
6. Зауваження, пропозиції – немає.

Відповідальний за впровадження – проф.Негрич Т.І.

07.10.2019.

«Затверджую»

зав. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1



ЛНМУ імені Данила Галицького

проф. Дутка Р.Я.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Використання показників зростання рівня L-аргініну і сірководню та зниження рівня нітрит-аніону після фізичного навантаження для оцінки негайних змін вазорегуляції при підвищенні артеріального тиску.
2. Установа розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010.
Автори: Дроник І.С., Яворський О.Г., Скляров О.Я., Пшик Р.С.
3. Джерело інформації: Дроник І.С., Яворський О.Г., Скляров О.Я., Пшик Р.С., Зміни деяких показників ендотеліної дисфункції у відповідь на фізичне навантаження в осіб з артеріальною гіпертензією, AML 2019. Том 25, № 1, січень – березень, с. 17 – 22. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2019.01.017>
4. Впроваджено в навчальний процес
5. Термін впровадження з 19.06.2019. по 04.10.2019.
6. Зауваження, пропозиції – немає.

Відповідальний за впровадження – проф. Дутка Р.Я.

07.10.2019.

«Затверджую»

зав. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2



ЛНМУ імені Данила Галицького

проф. Яворський О.Г.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Використання показників зростання рівня L-аргініну і сірководню та зниження рівня нітрит-аніону після фізичного навантаження для оцінки негайних змін вазорегуляції при підвищенні артеріального тиску.
2. Установа розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010.
Автори: Дроник І.С., Яворський О.Г., Скляр О.Я., Пшик Р.С.
3. Джерело інформації: Дроник І.С., Яворський О.Г., Скляр О.Я., Пшик Р.С., Зміни деяких показників ендотеліної дисфункції у відповідь на фізичне навантаження в осіб з артеріальною гіпертензією, AML 2019. Том 25, № 1, січень – березень, с. 17 – 22. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2019.01.017>
4. Впроваджено в навчальний процес
5. Термін впровадження з 19.06.2019. по 04.10.2019.
6. Зауваження, пропозиції – немає.

Відповідальний за впровадження – проф. Яворський О.Г.

07.10.2019.