

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

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ПОКРОВСЬКА НАТАЛІЯ КОСТЯНТИНІВНА**

УДК: 616.13/.16–018.74–008.64–02:616.12–008.331.1–056.5]–07:616.153–07

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ  
ДИСФУНКЦІЇ ТА РОЛЬ АДРОШНУ І ФАКТОРА ФОН ВІЛЛЕБРАНДА  
ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ**

**22 Охорона здоров'я**

**222 Медицина**

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших  
авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Покровська Н.К.

Науковий керівник:

Склярів Євген Якович,

доктор медичних наук, професор

Львів - 2023

## АНОТАЦІЯ

*Покровська Н.К.* «Клініко-патогенетичні механізми ендотеліальної дисфункції та роль адропіну і фактора фон Віллебранда при артеріальній гіпертензії у поєднанні з ожирінням». - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2023.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню клініко-патогенетичних механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції при артеріальній гіпертензії (АГ) в осіб з надмірною масою тіла та ожирінням на основі вивчення змін вмісту газотрансмітерів (зокрема L-аргініну, нітратів та нітритів ( $\text{NO}_x$ ), гідроген сульфід ( $\text{H}_2\text{S}$ ) та активності аргінази), рівня фактора фон Віллебранда (vWF) та адропіну. Вивчався вплив тютюнопаління на перебіг АГ та можливість оптимізації лікування за участі статинів.

Задля досягнення основної мети та реалізації завдань наукової роботи проводили поетапне виконання дослідження згідно детально розробленого дизайну. Першочергово здійснювали відбір пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням за умови підписання добровільної інформованої згоди для участі у дослідженні. Пацієнтам проводили анкетування, антропометричні вимірювання з подальшим забором венозної крові для проведення біохімічних та імуноферментних аналізів. Паралельно проводили відбір практично здорових осіб, які увійшли до контрольної групи.

Антропометричне обстеження включало вимірювання зросту та маси тіла, обводу талії (ОТ) та стегон (ОС), обрахунок індексу маси тіла (ІМТ) та співвідношення обводу талії до стегон (ОТ/ОС), а також розрахунок відносної маси жирової тканини (ВЖМ).

Наступним етапом дослідження було здійснення лабораторного та інструментального обстеження пацієнтів, а саме проведення загального аналізу

крові та сечі, коагулограми, визначення рівня глюкози, загального білірубіну, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, креатиніну, сечовини, калію, натрію; ліпідограми; профілю газотрансмітерів (L-аргініну, NO<sub>x</sub>, H<sub>2</sub>S та активності аргінази), визначення вмісту vWF та адропіну, проведення електрокардіографічного та ехокардіографічного обстеження серця, УЗД внутрішніх органів. Додатково проводили обрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) та відносної товщини стінки (ВТС). Додатково при аналізі результатів електрокардіографічного обстеження розраховували індекс Корнела, Соколова-Лайона та Левіса.

Останній етап дослідження полягав у поділі пацієнтів на групи: 1 група – особи з АГ та надмірною масою тіла (n=69), 2 група – пацієнти з АГ та ожирінням (n=55), контрольна група практично здорових осіб (n=36). Додатково 22 особам з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням проводили оцінку рівня vWF. 30 осіб з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням отримували лікування статинами. Після цього проводили статистичну обробку даних та представлення результатів дослідження.

За результатами дослідження встановлено, що середня тривалість АГ у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням становила понад 10 років та не мала достовірної різниці порівнюючи групи ( $p > 0,05$ ). Встановлено підвищення рівня систолічного та пульсового артеріального тиску (АТ) у групі осіб з АГ та ожирінням ( $p < 0,01$ ), а також достовірно більша кількість пацієнтів мала показники АТ  $\geq 180$  мм рт. ст., порівняно з пацієнтами з АГ та надмірною масою тіла. У більшості пацієнтів двох груп діагностовано дуже високий серцево-судинний ризик, що зумовлено наявністю коморбідних патологій, показниками АТ та ураженням органів-мішеней.

Встановлено негативний кореляційний зв'язок між анамнезом АГ та пульсовим АТ ( $r = 0,183$ ;  $p < 0,05$ ), рівнем сечовини ( $r = 0,197$ ;  $p < 0,05$ ), ШКФ ( $r = -0,296$ ;  $p < 0,01$ ) у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням. Показники

систоличного АТ позитивно корелювали з антропометричними даними, а саме з масою тіла та ІМТ.

У структурі супутньої кардіологічної патології превалюючим захворюванням була ІХС, яка маніфестувала стенокардією спокою, перенесеним в анамнезі інфарктом міокарда та порушенням ритму за типом фібриляції передсердь. Відомо, що у пацієнтів з АГ та ожирінням достовірно частіше діагностували блокаду лівої ніжки пучка Гіса ( $p < 0.05$ ). Серед супутніх патологій інших органів та систем найбільш поширеними були цукровий діабет 2 типу у пацієнтів двох груп та хронічне обструктивне захворювання легень серед осіб 1-ї групи.

Основні показники біохімічного аналізу крові не мали достовірної різниці порівнюючи пацієнтів двох груп. Відмічено достовірне зниження вмісту калію у пацієнтів з АГ та ожирінням ( $< 0.05$ ). Проте встановлено, що рівень глюкози венозної крові перевищував референтні значення у  $34,78 \pm 5,73\%$  пацієнтів 1-ї групи та  $30,91 \pm 6,23\%$  осіб 2-ї групи ( $p > 0,05$ ).

При аналізі показника ШКФ з'ясовано, що серед пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням превалювала ШКФ 60-89 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>, що відповідає 2-ій стадії хронічної хвороби нирок (ХХН). Встановлено ряд кореляційних зв'язків між ШКФ та віком ( $r = -0,467$ ;  $p < 0.01$ ), анамнезом АГ ( $r = -0,275$ ;  $p < 0.01$ ), ІМТ ( $r = -0,190$ ;  $p < 0.05$ ), ВЖМ ( $r = -0,362$ ;  $p < 0.01$ ), рівнем ліпопротеїнів високої щільності ( $r = 0,292$ ;  $p < 0.05$ ), натрію ( $r = -0,202$ ;  $p < 0.05$ ) та ВТС ( $r = -0,240$ ;  $p < 0.01$ ).

За результатами електрокардіографічного обстеження встановлено, що більша частка пацієнтів двох груп мали відхилення електричної осі серця вліво, синусовий ритм, проте при проведенні порівняння між групами обстежених пацієнтів не було знайдено достовірної різниці.

Тривалий анамнез АГ є причиною розвитку змін міокарда, з превалюванням гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), яка була виявлена при проведенні ехокардіографічного обстеження. У пацієнтів двох груп спостерігали збільшення розмірів лівого передсердя (ЛП), товщини міжшлуночкової перетинки (МШП), задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ), ММЛШ, ІММЛШ та ВТС, а також

незначне зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ). Порівнюючи групи встановлено, що у пацієнтів з АГ та ожирінням достовірно більшою є товщина ЗСЛШ, ММЛШ та ВТС ( $p < 0,05$ ). Оскільки зниження ФВ ЛШ є провідною ознакою серцевої недостатності (СН), були знайдені кореляційні зв'язки між величиною ФВ ЛШ та ЧСС ( $r = -0,405$ ;  $p < 0,01$ ), QRS ( $r = -0,260$ ;  $p < 0,01$ ), розмірами ПШ ( $r = -0,253$ ;  $p < 0,01$ ), ЛП ( $r = -0,444$ ;  $p < 0,01$ ), ЛШ ( $r = -0,444$ ;  $p < 0,01$ ), ММЛШ ( $r = -0,297$ ;  $p < 0,01$ ), ІММЛШ ( $r = -0,346$ ;  $p < 0,01$ ) та сатурацією ( $r = 0,388$ ;  $p < 0,01$ ) у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням.

Встановлено, що достовірно частіше діагностували збільшені розміри ЛП ( $p < 0,05$ ), товщину ЗСЛШ ( $p < 0,01$ ), ММЛШ ( $p < 0,05$ ) та ВТС ( $p < 0,01$ ) у пацієнтів з АГ та ожирінням, порівняно з особами з АГ та надмірною масою тіла. ФВ ЛШ нижче норми спостерігалась у 45 пацієнтів двох груп ( $36,3 \pm 4,3$  %), що свідчить про прогресування СН.

Наявність АГ зумовила появу змін геометрії ЛШ. Аналізуючи структуру геометрії серця та наявності ремоделювання і гіпертрофії міокарда, встановлено, що нормальна геометрія спостерігалась достовірно частіше у пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла ( $p < 0,05$ ). Лише  $9,7 \pm 2,7$  % осіб двох груп мали нормальну геометрію ЛШ. Найбільш поширеною була концентрична гіпертрофія міокарда ( $51,6 \pm 4,5$  %) та зустрічалась приблизно однаково у двох групах.

Після проведення тестування за шкалою MMSE у модифікації С.М. Ковалю, встановлено, що у більшій частині пацієнтів двох груп діагностовано помірні когнітивні порушення (1 група –  $44,9 \pm 6,0$  %; 2 група –  $43,6 \pm 6,7$  %) та легку деменцію (1 група –  $26,1 \pm 5,3$  %; 2 група –  $34,6 \pm 6,4$  %). При порівнянні кількості набраних балів у пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла знайдені достовірно вищі результати тестування, порівняно з особами з АГ та ожирінням ( $p < 0,01$ ). Були встановлені кореляційні зв'язки між кількістю балів, набраних при тестуванні за шкалою MMSE та віком ( $r = -0,484$ ;  $p < 0,01$ ), ІМТ ( $r = -0,324$ ;  $p < 0,01$ ), ВЖМ в осіб жіночої статі ( $r = -0,355$ ;  $p < 0,01$ ), ВЖМ ( $r = -0,191$ ;  $p < 0,05$ ), ОТ ( $r = -0,228$ ;  $p < 0,05$ ), ОТ/ОС в осіб чоловічої статі ( $r = -0,304$ ;  $p < 0,05$ ), діаметром

висхідного відділу аорти ( $r=-0,241$ ;  $p<0,01$ ), а також рівнем сатурації ( $r=0,2431$ ;  $p<0,01$ ).

При вивченні рівнів газотрансмітерів у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням спостерігали зниження вмісту  $\text{NO}_x$  ( $p<0.01$ ),  $\text{H}_2\text{S}$  ( $p<0.01$ ) на тлі практично незміненого рівня L-аргініну ( $p>0.05$ ) та тенденції до підвищення активності аргінази ( $p>0.05$ ), порівняно з практично здоровими особами контрольної групи. Аналізуючи показники пацієнтів двох досліджуваних груп відмічено, що рівні  $\text{NO}_x$  та  $\text{H}_2\text{S}$  були достовірно найнижчими в осіб з АГ та ожирінням (2 група:  $\text{NO}_x - 2,26 \pm 0,55$  мкмоль/г;  $\text{H}_2\text{S} - 46,8 \pm 11,5$ ; 1 група:  $\text{NO}_x - 2,66 \pm 0,67$  мкмоль/г;  $\text{H}_2\text{S} - 54,9 \pm 15,3$  мкмоль/л;  $p<0.05$ ). Достовірна кореляція знайдена між вмістом  $\text{NO}_x$  та ВЖМ в осіб жіночої статі ( $r=-0.496$ ;  $p<0.05$ ), ОТ ( $r=-0.283$ ;  $p<0.05$ ), співвідношенням ОТ/ОС ( $r=-0.236$ ;  $p<0.01$ ), L-аргініном ( $r=0.785$ ;  $p<0.01$ ),  $\text{H}_2\text{S}$  ( $r=0.758$ ;  $p<0.01$ ).

У загальній групі пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням рівень vWF становив  $37,9 \pm 9,5$  мМО/мл, що є достовірно вищим за вміст даного показника серед осіб контрольної групи  $0,41 \pm 0,25$  мМО/мл ( $p<0.01$ ). Розраховано кореляційні зв'язки між вмістом vWF та ехокардіографічними показниками, а саме розміром ЛП ( $r=0.667$ ;  $p<0.01$ ), правого шлуночка (ПШ) ( $r=0.487$ ;  $p<0.05$ ), величиною ФВ ЛШ ( $r=-0.461$ ;  $p<0.05$ ), ММЛШ ( $r=0,795$ ;  $p<0.01$ ), ІММЛШ ( $r=0,731$ ;  $p<0.01$ ) в осіб з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням.

Статистично вірогідним було зниження рівня адропіну у всіх пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням ( $788,5 \pm 289,0$  пг/мл) у порівнянні з практично здоровими особами ( $1084,6 \pm 110,2$  пг/мл;  $p<0.01$ ). Найнижчим вміст адропіну спостерігали в осіб з АГ та ожирінням ( $704,6 \pm 285,9$  пг/мл;  $p<0.01$ ).

При розрахунку кореляційних зв'язків, з'ясовано, що рівень адропіну достовірно корелював з кількістю спожитих горняток кави за добу ( $r=-0.353$ ;  $p<0.05$ ), систолічним ( $r=-0.246$ ;  $p<0.05$ ) та діастолічним АТ ( $r=-0.261$ ;  $p<0.05$ ) у всіх осіб з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, а також додатково з ВЖМ в осіб жіночої статі ( $r=-0.499$ ;  $p<0.01$ ).

Пацієнти з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням отримували комплексне комбіноване лікування антигіпертензивними препаратами, серед них 42,9% осіб отримували терапію інгібіторами ГМГ-КоА редуктази (статинами) з метою корекції показників ліпідного обміну та досягнення цільових рівнів ХС-ЛПНЩ. Окрім покращення показників ліпідограми, а саме зниження рівнів загального холестерину (ЗХС) ( $p < 0.01$ ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) ( $p < 0.01$ ), ХС-ЛПВЩ ( $p < 0.05$ ) та коефіцієнту атерогенності ( $p < 0.01$ ), яке спостерігали в осіб, які отримували лікування статинами, встановлено також достовірне зниження показників систолічного АТ ( $p < 0,05$ ). В ході виконання роботи встановлено, що прийом статинів мав позитивний вплив на вміст адропіну у сироватці крові, оскільки у групі пацієнтів з АГ, які приймали статини на амбулаторному етапі лікування, рівень адропіну був статистично значущо вищим ( $997,7 \pm 212,4$  пг/мл;  $631,6 \pm 254,3$  пг/мл;  $p < 0,01$ ).

Важливим модифікованим фактором ризику АГ є тютюнопаління. 32,3% пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням курили. Встановлено, що тютюнопаління мало негативний вплив на перебіг АГ, що проявлялось ендотеліальною дисфункцією, яку характеризувало достовірне зниження рівня L-аргініну ( $p < 0,05$ ) та  $\text{NO}_x$  ( $p < 0,05$ ), тоді як активність аргінази навпаки зростала ( $p < 0,05$ ). Рівень  $\text{H}_2\text{S}$  не мав достовірних змін при порівнянні груп, проте встановлені вірогідні кореляції між його вмістом та рівнем ЗХС ( $r = -0.537$ ;  $p < 0.05$ ), ХС-ЛПНЩ ( $r = -0.485$ ;  $p < 0.05$ ) та коефіцієнтом атерогенності ( $r = -0.460$ ;  $p < 0.05$ ). Встановлено, що в осіб з анамнезом тютюнопаління був вірогідно нижчим рівень адропіну (група А –  $893,2 \pm 236,6$  пг/мл; група Б –  $671,0 \pm 318,8$  пг/мл;  $p < 0,01$ ).

Отже, дисертаційна робота спрямована на ретельний аналіз та порівняння лабораторних показників пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням із результатами контрольної групи з акцентом на біохімічні зміни та фактори, які можуть впливати на перебіг цієї хвороби.

Головним завданням дослідження було детальне вивчення і аналіз різних аспектів АГ у пацієнтів з вище переліченими факторами ризику з використанням

клінічних, біохімічних та інструментальних методів дослідження. Також вивчалася можливість впливу статинів на цей патологічний стан.

Вивчення змін рівня газотрансмітерів, адропіну та vWF дає можливість діагностувати ендотеліальну дисфункцію на ранніх стадіях розвитку, можливо, навіть до появи симптомів, що сприяє більш ранній діагностиці. Крім того, ці дослідження дозволяють оцінювати ефективність проведеного лікування та вивчати вплив окремих факторів ризику на перебіг АГ.

Результати, отримані в ході виконання дисертаційного дослідження, покращують розуміння особливостей перебігу та впливу факторів ризику на перебіг АГ у пацієнтів з ожирінням.

У пацієнтів з коморбідним перебігом АГ та ожиріння спостерігається тяжчий перебіг АГ, виявляється збільшення розмірів ЛП, концентрична гіпертрофія міокарда, зниження фільтраційної функції нирок, що відповідає 2-й стадії ХХН та зниження ФВ ЛШ у 36,3%, що є ознакою розвитку СН. При АГ у поєднанні з ожирінням виявлені порушення вазодилатаційної функції, які супроводжуються зниженням рівня NO<sub>x</sub>, H<sub>2</sub>S та адропіну на тлі зростання вмісту vWF.

Тютюнопаління пов'язане з ризиком розвитку АГ, що супроводжується не лише змінами антропометричних показників, але і порушенням ендотеліальної функції, що підтверджується не лише зменшенням вмісту NO<sub>x</sub> та L-аргініну на тлі підвищення активності аргінази, але і достовірним зниженням рівня адропіну.

Важливим є той факт, що застосування статинів позитивно впливає на перебіг АГ у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням, що підтверджено значно нижчими значеннями систолічного АТ, відповідними змінами у ліпідогамі та достовірним зростанням вмісту адропіну.

Проведене дослідження дає можливість краще усвідомити особливості патогенезу АГ у пацієнтів з ожирінням, оцінивши параметри ендотеліальної функції, а саме профіль газотрансмітерів, рівень vWF та вмісту адропіну, а також їхні зміни, спричинені особливостями медикаментозного лікування та фактором ризику – тютюнопалінням.



Результати дисертаційної роботи є теоретичним підґрунтям для формування науково-обґрунтованих клінічних рекомендацій щодо ведення пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням. Окрім цього, результати проведеного дослідження було імплементовано у навчальний процес кафедр терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО; внутрішньої медицини №2; пропедевтики внутрішньої медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, а також у лікувальний процес у КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр»; КНП «Радехівська центральна районна лікарня»; КП «Центральна міська лікарня Червоноградської міської ради»; КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені А. Новака» Закарпатської обласної ради та КП «Волинська обласна клінічна лікарня».

**Публікації.** За темою дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, з яких 5 статей у наукових журналах, які входять до фахових видань України; 6 тез, представлених на науково-практичних конференціях.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, надмірна маса тіла, адропін, фактор фон Віллебранда, газотрансмітери, L-аргінін, аргіназа, гідроген сульфід, оксид азоту, статини, куріння, ендотеліальна дисфункція, гіпертрофія лівого шлуночка.

## ABSTRACT

***Pokrovska N.K.*** «Clinical-pathogenetic mechanisms of endothelial dysfunction and the role of adropin and von Willebrand factor in arterial hypertension combined with obesity». – PhD degree thesis in the field of study 22 Healthcare, Specialty – 222 Medicine. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2023.

The thesis is dedicated to investigating the clinical and pathogenetic mechanisms of endothelial dysfunction development in individuals with arterial hypertension (AH) and excess body weight or obesity. This research is based on the study of changes in the content of gasotransmitters (specifically L-arginine, nitrates and nitrites (NO<sub>x</sub>), hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S), and arginase activity), levels of von Willebrand factor (vWF), and adropine. The impact of smoking on AH and the potential for optimizing treatment involving statins were also studied.

To achieve the main aim and accomplish the goals of the research, the scientific work was carried out in stages according to the detailed design. Participants with AH, excess body weight, and obesity, signed an informed consent to participate in the study. The patients underwent questionnaires, and anthropometric measurements, followed by venous blood sampling for subsequent for biochemical and immunoassay analyses. A selection of practically healthy individuals was carried out, who were included in the control group.

The anthropometric examination included measurements of body height and weight, waist (WC) and hip circumference (HC), calculation of body mass index (BMI) and ratio of waist-to-hip ratio (WHR), as well as calculation of the relative mass of adipose tissue (RMT).

The next stage of the study was the implementation of laboratory and instrumental examination of patients, namely, general blood and urine analysis, coagulogram, determination of glucose, total bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinine, urea, potassium, and sodium levels; profile of gasotransmitters (L-arginine, NO<sub>x</sub>, H<sub>2</sub>S and arginase activity), determination of vWF

and adropin content, electrocardiographic and echocardiographic examination of the heart, ultrasonography of internal organs. Additionally, glomerular filtration rate (GFR), left ventricular myocardial mass (LVMM), left ventricular myocardial mass index (LVMMI) and relative wall thickness (RWT) were calculated. In addition, the Cornell, Sokolow-Lyon, and Lewis indices were calculated when analyzing the results of the ECG examination.

The last stage of the study consisted of dividing the patients into groups: 1st group – persons with AH and excess body weight (n=69), 2nd group – patients with AH and obesity (n=55), and control group of practically healthy persons (n=36). In addition, 22 individuals with AH, overweight and obesity had their vWF levels assessed. 30 people with AH, overweight, and obesity were treated with statins. After that, statistical data processing and presentation of research results were carried out.

According to the results of the study, it was established that the average duration of AH in overweight and obese patients was more than 10 years and had no significant difference when comparing groups ( $p>0.05$ ). An increase in the level of systolic and pulse blood pressure (BP) was found in the group of people with AH and obesity ( $p<0.01$ ), and a significantly larger number of patients had blood pressure values  $\geq 180$  mm Hg., compared to patients with AH and excess body weight. Most of the patients of the two groups were diagnosed with a very high cardiovascular risk, which is caused by the presence of comorbid pathologies, blood pressure indicators, and target organ damage.

A negative correlation was established between the history of AH and pulse pressure ( $r=0.183$ ;  $p<0.05$ ), urea level ( $r=0.197$ ;  $p<0.05$ ), GFR ( $r=-0.296$ ;  $p<0.01$ ) in patients with AH, overweight and obesity. Systolic BP indicators were positively correlated with anthropometric indicators, namely body weight and BMI.

In the structure of concomitant cardiac pathology, the predominant disease was coronary heart disease, which manifested as angina, a history of myocardial infarction, and atrial fibrillation. It is known that patients with AH and obesity were significantly more often diagnosed with blockade of the left bundle branch block ( $p<0.05$ ). Among the accompanying pathologies of other organs and systems, the most common were type

2 diabetes in patients of two groups and chronic obstructive pulmonary disease among people in the 1st group.

The main indicators of the biochemical blood analysis did not show a significant difference when comparing patients from the two groups. A significant decrease in potassium levels was noted in patients with AH and obesity ( $p < 0.05$ ). However, it was established that the glucose level in venous blood exceeded the reference values in  $34.78 \pm 5.73\%$  of patients in the first group and  $30.91 \pm 6.23\%$  of individuals in the second group ( $p > 0.05$ ).

In the analysis of the GFR, it was found that among patients with AH, excess body weight, and obesity, a prevalent GFR of 60-89 ml/min/1.73m<sup>2</sup> was observed, corresponding to stage 2 of chronic kidney disease. Several correlation relationships were established between GFR and age ( $r = -0.467$ ;  $p < 0.01$ ), history of AH ( $r = -0.275$ ;  $p < 0.01$ ), BMI ( $r = -0.190$ ;  $p < 0.05$ ), RMT ( $r = -0.362$ ;  $p < 0.01$ ), the level of high-density lipoproteins cholesterol (HDL) ( $r = 0.292$ ;  $p < 0.05$ ), sodium ( $r = -0.202$ ;  $p < 0.05$ ), and RWT ( $r = -0.240$ ;  $p < 0.01$ ).

The results of the electrocardiographic examination revealed that a majority of patients in both groups exhibited a deviation of the electrical axis of the heart to the left and sinus rhythm. However, upon comparing the examined patients between the groups, no significant difference was found.

A long history of AH is a contributing factor to myocardial changes, predominantly characterized by left ventricular hypertrophy (LVH), as detected during echocardiographic examination. In both groups of patients, an increase in the dimensions of the left atrium (LA), thicknesses of the interventricular septum (IVS), posterior wall thickness (PWT), LVMM, LVMMI, and RWT was observed, along with a slight decrease in the ejection fraction (EF). Upon comparison of the groups, it was determined that in patients with AH and obesity, the thickness of IVS, LVMM, and RWT was significantly greater ( $p < 0.05$ ). Given that a reduced EF is a leading sign of congestive heart failure (HF), correlation links were found between EF and heart rate ( $r = -0.405$ ;  $p < 0.01$ ), QRS duration ( $r = -0.260$ ;  $p < 0.01$ ), dimensions of the right ventricle (RV) ( $r = -0.253$ ;  $p < 0.01$ ), LA ( $r = -0.444$ ;  $p < 0.01$ ), LV ( $r = -0.444$ ;  $p < 0.01$ ), LVMM ( $r = -$

0.297;  $p < 0.01$ ), LVMMI ( $r = -0.346$ ;  $p < 0.01$ ), and oxygen saturation ( $r = 0.388$ ;  $p < 0.01$ ) in patients with AH, excess body weight, and obesity.

It was found that significantly more frequent were diagnosed the enlarged LA ( $p < 0.05$ ), IVT ( $p < 0.01$ ), LVMM ( $p < 0.05$ ), and RWT ( $p < 0.01$ ) in patients with AH and obesity compared to individuals with AH and excess body weight. EF below the normal values was observed in 45 patients from both groups ( $36.3 \pm 4.3\%$ ), indicating the progression of congestive heart failure.

The presence of AH led to changes in the geometry of the LV. Analyzing the structure of cardiac geometry and the presence of myocardial remodeling and hypertrophy, it was established that normal geometry was significantly more observed in patients with AH and excess body weight ( $p < 0.05$ ). Only  $9.7 \pm 2.7\%$  of individuals from both groups had normal LV geometry. The most prevalent was concentric myocardial hypertrophy ( $51.6 \pm 4.5\%$ ), and it was observed approximately equally in both groups.

Following the administration of the Mini-Mental State Examination (MMSE) using the S.M. Koval modification, it was found that a significant proportion of patients in both groups were diagnosed with moderate cognitive impairments (Group 1 -  $44.9 \pm 6.0\%$ ; Group 2 -  $43.6 \pm 6.7\%$ ) and mild dementia (Group 1 -  $26.1 \pm 5.3\%$ ; Group 2 -  $34.6 \pm 6.4\%$ ). When comparing the scores obtained by patients with AH and excess body weight, significantly higher test results were found compared to individuals with AH and obesity ( $p < 0.01$ ). Correlation links were identified between the MMSE score and age ( $r = -0.484$ ;  $p < 0.01$ ), BMI ( $r = -0.324$ ;  $p < 0.01$ ), RMT in females ( $r = -0.355$ ;  $p < 0.01$ ), RMT ( $r = -0.191$ ;  $p < 0.05$ ), WC ( $r = -0.228$ ;  $p < 0.05$ ), WHR in males ( $r = -0.304$ ;  $p < 0.05$ ), ascending aorta diameter ( $r = -0.241$ ;  $p < 0.01$ ), and saturation level ( $r = 0.2431$ ;  $p < 0.01$ ).

In the study of gasotransmitters level in patients with AH, excess body weight, and obesity, reductions in  $\text{NO}_x$  ( $p < 0.01$ ) and  $\text{H}_2\text{S}$  levels ( $p < 0.01$ ) were observed, alongside practically unchanged levels of L-arginine ( $p > 0.05$ ) and a tendency towards increased arginase activity ( $p > 0.05$ ), compared to practically healthy individuals in the control group. Analyzing the indicators of patients from the two study groups, it was

noted that NO<sub>x</sub> and H<sub>2</sub>S levels were significantly lower in individuals with AH and obesity (Group 2: NO<sub>x</sub> – 2.26 ± 0.55 μmol/g; H<sub>2</sub>S – 46.8 ± 11.5; Group 1: NO<sub>x</sub> – 2.66 ± 0.67 μmol/g; H<sub>2</sub>S – 54.9 ± 15.3 μmol/l; p<0.05). A significant correlation was found between NO<sub>x</sub> levels and RMT in females (r=-0.496; p<0.05), WC (r=-0.283; p<0.05), WHR (r=-0.236; p<0.01), L-arginine (r=0.785; p<0.01), and H<sub>2</sub>S (r=0.758; p<0.01).

In the overall group of patients with AH, excess body weight, and obesity, the vWF level was 37.9 ± 9.5 mIU/mL, which was significantly higher compared to the level in the control group (0.41 ± 0.25 mIU/mL; p<0.01). Correlation links were calculated between vWF levels and echocardiographic parameters, specifically the LA size (r=0.667; p<0.01), right ventricle (RV) (r=0.487; p<0.05), EF (r=-0.461; p< 0.05), LVMM (r=0.795; p<0.01), and LVMMI (r=0.731; p<0.01) in individuals with AH, excess body weight, and obesity.

Statistically significant was the reduction in adropin levels in all patients with AH, excess body weight, and obesity (788.5 ± 289.0 pg/mL) compared to practically healthy individuals (1084.6 ± 110.2 pg/mL; p<0.01). The lowest levels of adropin were observed in individuals with AH and obesity (704.6 ± 285.9 pg/mL; p<0.01).

It was established that adropin levels significantly correlated with the number of consumed cups of coffee per day (r=-0.353; p<0.05), systolic (r=-0.246; p<0.05), and diastolic BP (r = -0.261; p < 0.05) in all individuals with AH, excess body weight, and obesity. Additionally, adropin levels correlated negatively with WHR in females (r=-0.499; p<0.01).

Patients with AH, excess body weight, and obesity received a comprehensive combined treatment with antihypertensive drugs, among which 42.9% of individuals were administered therapy with HMG-CoA reductase inhibitors (statins) aimed at correcting lipid metabolism and achieving target levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL). In addition to improving lipid profile parameters, including a reduction in total cholesterol (p<0.01), LDL (p<0.01), HDL (p<0.05), and atherogenic index (p<0.01), observed in individuals receiving statin therapy, a significant decrease in systolic blood pressure (p<0.05) was also noted. During the study, it was established that statin intake had a positive effect on adropin levels in serum, as individuals with

AH receiving statins during outpatient treatment exhibited a statistically significant increase in adropin levels ( $997.7 \pm 212.4$  pg/mL;  $631.6 \pm 254.3$  pg/mL;  $p < 0.01$ ).

Tobacco smoking is a significant modified risk factor for AH. Among patients with AH, excess body weight, and obesity, 32.3% were smokers. It was established that smoking had a negative impact on the course of AH, manifested through endothelial dysfunction characterized by a significant reduction in L-arginine levels ( $p < 0.05$ ) and  $\text{NO}_x$  ( $p < 0.05$ ), while arginase activity, on the contrary, increased ( $p < 0.05$ ). The  $\text{H}_2\text{S}$  level did not show significant changes when comparing the groups; however, significant correlations were found between its content and total cholesterol level ( $r = -0.537$ ;  $p < 0.05$ ), LDL ( $r = -0.485$ ;  $p < 0.05$ ), and the atherogenic index ( $r = -0.460$ ;  $p < 0.05$ ). It was established that individuals with a history of smoking had a statistically significantly lower level of adropin (Group A –  $893.2 \pm 236.6$  pg/mL; Group B –  $671.0 \pm 318.8$  pg/mL;  $p < 0.01$ ).

Thus, the thesis is aimed at a meticulous analysis and comparison of laboratory indicators in patients with AH, excess body weight, and obesity, with the results of the control group. The emphasis is on biochemical changes and factors that may influence the course of this disease.

The main objective of the study was a detailed examination and analysis of various aspects of AH in patients with the mentioned risk factors using clinical, biochemical, and instrumental methods. Additionally, the potential impact of statins on this pathological condition was investigated.

The actual study of changes in the levels of gasotransmitters, adropin, and vWF enables the diagnosis of endothelial dysfunction at early stages of development, possibly even before the onset of symptoms, thus facilitating earlier detection. Additionally, these investigations allow for the evaluation of the effectiveness of the treatment and the examination of the risk factors that influence the course of AH.

The results obtained in the research enhance the understanding of the course's peculiarities and the impact of risk factors on AH in patients with obesity.

In patients with a comorbid course of AH and obesity, a more severe progression of AH is observed. This includes an enlargement of the LA, concentric myocardial

hypertrophy, reduced GFR corresponding to stage 2 chronic kidney disease, and a decrease in EF by 36.3%, indicative of HF progression. The combination of AH and obesity also presents impairments in vasodilatory function, associated with a decrease in NO<sub>x</sub>, H<sub>2</sub>S, and adipon levels alongside an increase in vWF content.

Tobacco smoking is associated with an increased risk of AH developing, which is accompanied not only by changes in anthropometric indicators but also by endothelial dysfunction. This is evidenced not only by a decrease in NO<sub>x</sub> and L-arginine levels alongside an increase in arginase activity but also by a significant reduction in adipon levels.

The use of statins has a positive effect on the course of AH in patients with overweight and obesity, as evidenced by significantly lower systolic BP values, corresponding changes in the lipid profile, and a significant increase in adipon levels.

The conducted research provides a better understanding of the peculiarities of the pathogenesis of AH in patients with obesity by assessing the parameters of endothelial function. This includes the profile of gasotransmitters, levels of vWF, and adipon content, as well as their changes influenced by treatment and the risk factor of smoking.

The results of the study serve as a theoretical basis for the formulation of scientifically grounded clinical recommendations for managing patients with AH, overweight, and obesity. Additionally, the findings of this research have been integrated into the educational process of the Departments of Therapy № 1, Medical Diagnostics and Hematology and Transfusiology FPGE; Internal Medicine № 2; Propedeutics of Internal Medicine at Danylo Halytsky Lviv National Medical University. Moreover, the research outcomes have been implemented into the medical practice at the Lviv Regional Clinical Cardiology Center, Radekhiv Central District Hospital, Central City Hospital of Chervonohrad City Council, A. Novak Zakarpattia Regional Clinical Hospital of Zakarpattia Regional Council, and Volyn Regional Clinical Hospital.

**Publication.** 11 scientific works on the topic of the thesis were published including 5 articles and 6 abstracts presented at scientific and practical conferences.



**Keywords:** arterial hypertension, obesity, excess body weight, adropin, von Willebrand factor, gasotransmitters, L-arginine, arginase, hydrogen sulfide, nitric oxide, statins, smoking, endothelial dysfunction, left ventricular hypertrophy.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

**Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дослідження дисертаційної роботи:**

1. Покровська Н, Файник А, Склярів Є. Вплив куріння на рівні аргінази та нітритів і нітратів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ожирінням. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021; 3: 149-152.

<https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i3.12380> (Дисертантка провела набір клінічного матеріалу, огляд літератури, статистичну обробку результатів, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку наукової роботи до друку).

2. Покровська Н, Склярів Є. Адропін та фактори ризику артеріальної гіпертензії у пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2022; 45: 44-51 <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2022-45-05> (Дисертантка провела набір клінічного матеріалу, огляд літератури, статистичну обробку результатів, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку наукової роботи до друку).

3. Покровська Н, Склярів Є. Позитивні ефекти статинів на рівень адропіну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Клінічна та профілактична медицина. 2023; 1(23): 30-35. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.1\(23\).2023.05](https://doi.org/10.31612/2616-4868.1(23).2023.05) (Дисертантка виконала набір клінічного матеріалу, огляд літератури, статистичну обробку результатів, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку наукової роботи до друку).

4. Покровська Н, Бочар О, Склярів О. Клінічний перебіг артеріальної гіпертензії у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі ожиріння. Буковинський медичний вісник. 2020; 24 (2), 86-90 <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.48> (Дисертантка виконала огляд літератури, статистичну обробку даних, узагальнення результатів дослідження, підготовку наукової роботи до друку).

5. Покровська Н, Щербата Г, Капустинська О, Склярів Є. Особливості перебігу коронавірусної хвороби у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та хронічним обструктивним захворюванням легень. Медична наука України. 2021; 17(4), 18-22 <https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2021.03> (Дисертантка здійснила огляд літератури, статистичну обробку результатів, узагальнення результатів дослідження, підготовку наукової роботи до друку).

6. Покровська Н, Склярів Є. Метаболіти оксиду азоту як маркер прогресування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з коморбідним ожирінням. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, присвяченої дню науки «Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення»; 2021 трав. 21; Харків. Харків; 2021, с.36 (Дисертантка виконала набір клінічного матеріалу, статистичну обробку результатів, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку тез до друку).

7. Покровська Н, Склярів Є. Значення гідроген сульфідів в розвитку коморбідної патології. Науково-практична конференція з міжнародною участю 42 наукові читання імені О.О. Богомольця. 2021 трав. 24; Київ. Київ; 2021, с.103-104 (Дисертантка виконала набір клінічного матеріалу, огляд літератури, статистичну обробку результатів, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку тез до друку).

8. Покровська Н. Значення тютюнопаління у патогенезі артеріальної гіпертензії у пацієнтів з коморбідним ожирінням. XV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини». Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України. 2021 лист. 19; Запоріжжя. Запоріжжя; 2021, с.242-243. (Дисертантка виконала набір клінічного матеріалу, огляд літературних джерел, статистичну обробку даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження, сформулювала висновки та підготувала тези до друку).

9. Покровська Н, Склярів Є. Взаємозв'язок адропіну із факторами ризику артеріальної гіпертензії у пацієнтів з коморбідною патологією. Науково-практична конференція за участю молодих вчених «Актуальні питання клінічної та профілактичної медицини: міждисциплінарні аспекти та інноваційні технології». 2022 лист. 3; Київ. Київ; 2022, с.111. (Дисертантка провела набір клінічного матеріалу, огляд літератури, статистичну обробку даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку тез до друку).

10. Покровська Н. Вплив статинів на рівень адропіну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. XIX Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців Актуальні питання сучасної медицини. 2022 груд. 15-16; Харків. Харків; 2022, с.185-186 (Дисертантка виконала набір клінічного матеріалу, огляд літературних джерел, статистичну обробку даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку тез до друку).

11. Покровська Н. Артеріальна гіпертензія у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «Young Science 2.0». 2020; Київ. Київ; 2020, с.63-65. (Дисертантка виконала набір клінічного матеріалу, огляд літератури, статистичну обробку результатів, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку наукової роботи до друку).

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ ТА ВИКОРИСТАНИХ ТЕРМІНІВ.....	25
ВСТУП.....	27
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ОЖИРІННЯ (Огляд літератури).....	35
1.1. Епідеміологія артеріальної гіпертензії та ожиріння.....	35
1.2. Ожиріння – як негативний фактор прогнозу серцево-судинної патології.....	39
1.3. Адипоцитокіни - регуляторна ланка між жировою тканиною та захворюваннями серцево-судинної системи.....	45
1.4. Значення фактора фон Віллебранда у патогенезі артеріальної гіпертензії та ожиріння.....	47
1.5. Адропін – регулятор функцій серцево-судинної системи та зміни його вмісту при артеріальній гіпертензії.....	48
1.6. Роль газотрансмітерів у енергетичному гомеостазі та при метаболічних захворюваннях.....	53
1.7. Ремоделювання міокарда на тлі артеріальної гіпертензії.....	59
Резюме до розділу 1 .....	60
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	62
2.1. Дизайн дослідження.....	62
2.2. Методи дослідження. ....	65
2.2.1. Загальноклінічні методи дослідження.....	65
2.2.2. Біохімічний аналіз крові.....	67
2.2.3. Методика визначення суми нітратів та нітритів.....	68
2.2.4. Методика визначення активності аргінази.....	68
2.2.5. Методика визначення L-аргініну.....	69
2.2.6. Методика визначення гідроген сульфідну.....	69

2.2.7. Методика визначення фактора фон Віллебранда у сироватці крові.....	70
2.2.8. Методика визначення адропіну у сироватці крові.....	71
2.2.9. Інструментальні методи дослідження.....	73
2.3. Структура бази даних пацієнтів.....	75
2.4. Статистична обробка результатів дослідження.....	76
2.5. Біоетичні аспекти проведення дослідження.....	76
<b>РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПОЄДНАННІ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ.....</b>	<b>78</b>
3.1. Особливості перебігу артеріальної гіпертензії у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням.....	78
3.2. Коморбідність у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла і ожирінням.....	82
3.3. Особливості тютюнопаління серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням.....	84
3.4. Особливості результатів інструментального обстеження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням.....	85
3.5. Результати біохімічного аналізу крові у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням.....	92
3.6. Особливості антропометричного обстеження пацієнтів з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням....	93
3.7. Особливості когнітивних порушень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням.....	95
Висновки до розділу 3.....	98
<b>РОЗДІЛ 4. ГАЗОТРАНСМІТЕРИ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ.....</b>	<b>100</b>
4.1. Рівень NO у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням.....	100

4.2. Дослідження рівня H <sub>2</sub> S та його кореляційних зв'язків у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням.....	107
Висновки до розділу 4.....	112
РОЗДІЛ 5. ЛІПІДНИЙ МЕТАБОЛІЗМ, РІВЕНЬ ФАКТОРУ ФОН ВІЛЛЕБРАНДА ТА АДРОПІНУ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ.....	114
5.1. Особливості змін фактора фон Віллебранда в осіб з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням.....	114
5.2. Роль адропіну у патогенезі артеріальної гіпертензії, надмірної маси тіла на ожиріння.....	118
5.3. Вплив статинів на вміст адропіну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням.....	124
Висновки до розділу 5.....	130
РОЗДІЛ 6. ВПЛИВ ТЮТЮНОПАЛІННЯ НА ПАТОГЕНЕЗ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ОСІБ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ.....	131
6.1. Поширеність тютюнопаління серед осіб з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням.....	131
6.2. Характеристика обстежених груп пацієнтів з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням з та без анамнезу тютюнопаління.....	132
6.3. Вплив тютюнопаління на вміст газотрансмітерів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням....	135
6.4. Роль адропіну у патогенезі артеріальної гіпертензії у пацієнтів з надмірною масою тіла, ожирінням та анамнезом тютюнопаління...	145
Висновки до розділу 6.....	146
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	148
ВИСНОВКИ.....	160

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	162
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	163
ДОДАТКИ.....	185



## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ ТА ВИКОРИСТАНИХ ТЕРМІНІВ

CO – оксиду карбону

eNOS – ендотеліальна синтаза оксиду азоту

H<sub>2</sub>S – гідроген сульфід

HOMA-IR – індекс інсулінорезистентності

IL – інтерлейкін

iNOS – індукцйбельна синтаза оксиду азоту

MMSE – коротка шкала оцінки психічного статусу

nNOS – нейрональна синтаза оксиду азоту

NO – оксид азоту

NOS – синтаза оксиду азоту

NO<sub>x</sub> – нітрити та нітрати

RBP4 – ретинол-4 транспортуючий протеїн

SpO<sub>2</sub> – сатурація, насичення артеріальної крові киснем

TNF- α – туморонекротизуючий фактор-α

vWF – фактор фон Віллебранда

АГ – артеріальна гіпертензія

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

АТ – артеріальний тиск

АТФ – аденозинтрифосфорна кислота

ВЖМ – відносна маса жирової тканини

ВТС – відносна товщина стінки

ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу

ЕКГ – електрокардіограма

ЗСЛШ – задня стінка лівого шлуночка

ЗХС – загальний холестерин

іАПФ – інгібітори ангіотензин-перетворюючого фермента  
ІМ – інфаркт міокарда  
ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка  
ІМТ – індекс маси тіла  
ІХС – ішемічна хвороба серця  
ЛП – ліве передсердя  
ЛШ – лівий шлуночок  
ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка  
мРНК – матрична рибонуклеїнова кислота  
МШП – міжшлуночкова перетинка  
ОС – обвід стегон  
ОТ – обвід талії  
ОТ – обвід талії  
ППТ – питома площа тіла  
ПШ – правий шлуночок  
Сартани – блокатори рецепторів до ангіотензину II  
СН – серцева недостатність  
ССС – серцево-судинна система  
ТГ – тригліцериди  
ХС - ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності  
ХС - ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності  
УЗД – ультразвукова діагностика  
ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка  
ХХН – хронічна хвороба нирок  
ЧСС – частота серцевих скорочень  
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Захворювання серцево-судинної системи (ССС) посідають перше місце у структурі смертності у всьому світі, а також займають велику частку серед причин госпіталізації та захворюваності. Це пов'язано зі старінням населення, генетичною схильністю, зміною способу життя з переважанням гіподинамії, стресом, гіперхолестеринемією та особливостями харчової поведінки, наявністю шкідливих звичок, а саме вживання алкоголю, тютюнопаління [1–3]. Важливими факторами, котрі призводять до розвитку та часто асоціюються із захворюваннями ССС є ожиріння та артеріальна гіпертензія (АГ), які підвищують ризик виникнення цих патологій та погіршують їх прогноз [4–9].

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я 1,28 мільярда дорослих людей віком 30-79 років у цілому світі мають АГ, більшість (дві третини) живуть у країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Близько половини усіх осіб з АГ не знають про наявність цієї патології та не проводять її лікування. АГ є в числі найбільш частих причин передчасної смерті у цілому світі [10,11]. Високий АТ посідає перше місце серед числа модифікованих факторів ризику на момент формування та прогресування серцево-судинної патології [12], достовірно підвищує ризик виникнення інфаркту міокарда (ІМ), гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), серцевої та ниркової недостатності, які неминуче виникають при відсутності адекватного контролю артеріального тиску (АТ) [13].

Найбільш важливими модифікованими факторами ризику кардіоваскулярної патології є підвищений АТ, гіперхолестеринемія, цукровий діабет, наявність надмірної маси тіла та ожиріння, тютюнопаління, нездоровий спосіб життя та гіподинамія [5,14,15]. Ряд досліджень продемонстрував, що хронічне тютюнопаління асоційовано з підвищеною артеріальною жорсткістю та зниженням еластичності артерій великого та середнього калібру [16].

Ожиріння – це захворювання, яке протягом останніх десятиліть прогресивно розповсюджується в Україні та світі в цілому, та яке залишається

недооціненою проблемою охорони здоров'я [5,17,18]. Частка пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ) понад 25 кг/м<sup>2</sup> з 1980-го року до 2013 збільшилась на 8,1% серед чоловіків та 8,2% серед жінок [19]. У 2016 році 39% людей віком старше 18 років мали надмірну масу тіла, тоді як 13% страждали від ожиріння. Передбачали, що до 2023 року 60% населення світу матиме показник ІМТ понад 25 кг/м<sup>2</sup> [17].

Жирова тканина є одним з ключових регуляторів енергетичного балансу та наріжним каменем запалення, енергетичного гомеостазу та атеросклерозу. Якщо кількість вільних жирних кислот перевищує обсяг жирової тканини, вони починають акумулюватись в скелетних м'язах, печінці, підшлунковій залозі, активувати прозапальні маркери та порушувати нормальне функціонування імунної системи, спричиняючи розвиток метаболічних порушень та інсулінорезистентності [20].

Важливою ланкою патогенезу між ожирінням та іншими соматичними патологіями є біологічно активні речовини, які відіграють роль гормонів та впливають на енергетичний гомеостаз, беруть участь у регуляції АТ, інсулінорезистентності та взаємодії цілих органів та систем [6]. Жирова тканина синтезує понад 600 різних видів адипокінів, які виконують функцію гормонів, цитокінів, факторів росту, вазодилататорів та сигнальних молекул [5,21].

При наявності ожиріння активується синтез прозапальних адипокінів, до числа яких відносять: туморонекротизуючий фактор- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), лептин, резистин, вісфатин, ретинол-4 транспортуючий протеїн (RBP4), ліпокалін 2, ряд інтерлейкінів (IL-6, IL-8), а також може знижуватись рівень протизапальних молекул, які володіють кардіопротективними ефектами (адипонектин, оментин, апелін, адропін). Ймовірно саме зростання вмісту прозапальних маркерів може провокувати розвиток кардіометаболічного синдрому та серцево-судинних захворювань при ожирінні, а також сприяти нейродегенерації [5,22,23].

Адропін – це гормон, що продукується в печінці, головному мозку, серці та органах шлунково-кишкового тракту. Він бере участь у регуляції маси тіла, метаболізму глюкози, ліпідного обміну, а також функцій ССС [6,24–27].

За даними кількох досліджень встановлено зв'язок між зниженою концентрацією адропіну та кардіоваскулярними порушеннями [26]. Відомо, що низький рівень адропіну був у жінок із синдромом Х [6]. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) він був предиктором розвитку гострого ІМ [25,27].

Важливою ланкою патогенезу АГ є формування ендотеліальної дисфункції, яка є одним з найбільш ранніх факторів, котрі передують розвитку АГ [12,13,28]. Відомо що порушення ендотеліальної функції супроводжується зниженням біодоступності оксиду азоту (NO) та зростанням вмісту фактора фон Віллебранда (vWF), яке також відбувається при атеросклеротичних змінах судин [29,30].

Сірководень ( $H_2S$ ) забезпечує значний захист від апоптозу кардіоміоцитів, бере участь в механізмах гомеостазу, володіючи антикоагулянтним ефектом та є третім ендogenous газотрансмітером після NO та оксиду карбону (CO) [31–33].  $H_2S$  сприяє зниженню АТ шляхом вазодилатації у синергії з NO [33–35].

Важливе значення надається вивченню газотрансмітерів, серед яких найбільш важливими є NO та  $H_2S$ , vWF та адропіну, які дадуть змогу більш ретельно дослідити особливості патогенезу АГ у пацієнтів з ожирінням. Відомо, що вміст даних речовин змінюється під впливом окремих патологій та станів, проте вплив окремих факторів ризику залишається предметом детального вивчення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідного проекту кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Патологія дихальної, серцево-судинної та травної систем у хворих з цукровим діабетом та ожирінням: особливості патогенезу, діагностики та лікування» (державний реєстраційний №0116U004505; 2015-2019 рр.) та «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті» (державний реєстраційний №0120U002142; 2020-2024 рр.). Дисертантка є співвиконавицею науково-дослідної роботи кафедри.

**Метою дослідження** було вивчення клініко-патогенетичних механізмів виникнення ендотеліальної дисфункції та ролі адропіну і vWF у розвитку АГ у поєднанні з надмірною масою тіла та ожирінням.

#### **Завдання дослідження**

1. Вивчити клініко-патогенетичні особливості перебігу АГ у поєднанні з надмірною масою тіла та ожирінням на основі вивчення показників ехокардіографії, електрокардіографії, ліпідного спектра крові, біохімічного аналізу крові та оцінки когнітивних функцій.
2. Дослідити зміни показників, які впливають на розвиток ендотеліальної дисфункції, а саме L-аргініну, нітритів і нітратів ( $\text{NO}_x$ ),  $\text{H}_2\text{S}$ , активності аргінази у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням.
3. Оцінити вплив тютюнопаління на ендотеліальну дисфункцію та перебіг АГ у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням.
4. Вивчити зміни рівня vWF та адропіну у хворих із поєднаним перебігом АГ, надмірної маси тіла та ожиріння.
5. З'ясувати вплив статинів на метаболічний профіль пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням.

**Об'єкт дослідження:** АГ у поєднанні з надмірною масою тіла та ожирінням.

**Предмет дослідження** - клініко-патогенетичні особливості перебігу АГ, антропометричні параметри тіла, показники біохімічного аналізу крові, структурно-функціональний стан серця, вміст L-аргініну,  $\text{NO}_x$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ , активності аргінази, рівня адропіну та vWF в крові пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням.

#### **Методи дослідження:**

- загальноклінічні – збір анамнезу захворювання та життя, проведення антропометричних вимірів; опитування з використанням анкет;
- лабораторні – проведення загального аналізу крові та сечі, біохімічного аналізу крові, визначення вмісту L-аргініну,  $\text{NO}_x$ ,  $\text{H}_2\text{S}$  та активності аргінази;
- імуноферментний аналіз – визначення рівня vWF, адропіну;

- інструментальні – проведення електрокардіографії, ехокардіографії, УЗД внутрішніх органів;
- розрахункові – розрахунок ІМТ, відносної маси жирової тканини (ВЖМ), швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ);
- статистичні – параметричні та непараметричні.

У дослідженні брали участь 164 пацієнтів: 69 осіб, які увійшли до основної групи 1 з АГ та надмірною масою тіла, 55 пацієнтів, які увійшли до складу основної групи 2 з АГ та ожирінням; додатково 22 особам з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням було проведено визначення фактора фон Віллебранда; а також 36 практично здорових осіб, які увійшли до складу контрольної групи для розробки референтних значень визначених показників.

### **Наукова новизна**

У дослідженні комплексно вивчено і порівняно клініко-патогенетичні особливості перебігу АГ у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням з урахуванням даних ехокардіографії, фракцій ліпідного спектра крові, базових показників біохімічного аналізу крові (глюкози, загального білірубину, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, креатиніну, сечовини, калію та натрію), газотрансмітерів (L-аргініну, NO<sub>x</sub>, H<sub>2</sub>S та активності аргінази), а також рівнів vWF та регулятора функцій ССС – адропіну.

Встановлено практичну цінність визначення профілю газотрансмітерів, vWF та адропіну в оцінці ендотеліальної дисфункції при АГ у поєднанні з ожирінням. Вперше встановлено взаємозв'язок між рівнями газотрансмітерів – NO<sub>x</sub> та H<sub>2</sub>S та їх роль у виникненні ендотеліальної дисфункції при даній коморбідній патології.

Виявлено підвищення рівнів vWF у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, порівняно з практично здоровими особами та його кореляція з вираженістю структурних змін міокарда (розмірами лівого передсердя (ЛП), правого шлуночка (ПШ), фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) та індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ)).

Згідно даних дослідження рівень сироваткового адропіну був нижчим в осіб з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, а також достовірно знижувався зі зростанням ІМТ, з підвищенням АТ, при зростанні рівня глюкози крові, а також під впливом тютюнопаління. Встановлені негативні кореляційні зв'язки між рівнем адропіну та показниками ліпідного спектра крові (загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), коефіцієнту атерогенності), що вказує на його важливу роль у регуляції ліпідного обміну та можливість застосування статинів у лікуванні АГ.

Розкриті нові механізми впливу тютюнопаління на виникнення ендотеліальної дисфункції при АГ, що підтверджується зниженням рівня  $\text{NO}_x$ , L-аргініну та адропіну на тлі підвищення активності аргінази.

Досліджено позитивний вплив статинів на перебіг АГ у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням на підставі змін рівня адропіну, покращення показників ліпідного спектра крові (загального холестерину, ХС-ЛПНЩ та коефіцієнту атерогенності), а також зниження систолічного АТ.

### **Практичне значення дослідження**

Проведене дослідження дає можливість краще усвідомити особливості патогенезу АГ у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням, оцінивши параметри ендотеліальної дисфункції, а саме профіль газотрансмітерів ( $\text{NO}_x$ , L-аргінін,  $\text{H}_2\text{S}$  та активність аргінази) рівень vWF та вміст адропіну.

Вдосконалена діагностика АГ у пацієнтів з ожирінням, з врахуванням клініко-патогенетичних механізмів перебігу даної коморбідної патології на основі визначення рівня газотрансмітерів, вмісту vWF та адропіну дозволить вчасно виявляти АГ та визначати ризики її ускладнень.

Визначення рівня газотрансмітерів, таких як L-аргінін,  $\text{NO}_x$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ , і активності аргінази, а також вмісту vWF та адропіну, допомагають виявляти дисфункцію ендотелію на ранніх стадіях, випереджуючи початок АГ, що дозволить, при підборі певного медикаментозного лікування, профілакувати виникнення подальших структурних змін міокарда.



Дослідження впливу тютюнопаління як фактору ризику розвитку АГ може бути використане для розробки програм попередження тютюнопаління серед пацієнтів з АГ.

Виявлений зв'язок між рівнем vWF та структурними змінами міокарда може мати практичне значення при виборі лікувальної тактики та контролю за ходом лікування АГ у пацієнтів з ожирінням.

Позитивний вплив статинів на перебіг АГ у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням оцінено завдяки визначенню рівня адропіну. Це відкриває можливості для оптимізації терапії цієї групи хворих.

Отже, дослідження має важливе практичне значення для покращення діагностики, лікування та профілактики АГ у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням.

Результати дисертаційної роботи є теоретичним підґрунтям для формування науково-обґрунтованих клінічних рекомендацій щодо ведення пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням. Окрім цього, результати проведеного дослідження було імплементовано у навчальний процес кафедр терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО; внутрішньої медицини №2; пропедевтики внутрішньої медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, а також у лікувальний процес у КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр»; КНП «Радехівська центральна районна лікарня»; КП «Центральна міська лікарня Червоноградської міської ради»; КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені А. Новака» Закарпатської обласної ради та КП «Волинська обласна клінічна лікарня».

### **Особистий внесок дисертанта.**

Дисертантка спільно з науковим керівником обрали тему дисертаційної роботи, встановили мету, основні завдання, дизайн та план виконання дослідження. Дисертантка самостійно провела інформаційно-патентний пошук, аналіз вітчизняної та іноземної літератури з окресленої та суміжних тематик дисертації. Відбір, опитування, анкетування, проведення антропометричних

вимірювань та фізикальне обстеження учасників дослідження виконано автором самостійно на базах КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр» та Лікарні Святого Пантелеймона. Дисертантка самостійно провела аналіз та узагальнення результатів проведених досліджень та виконала статистичну обробку. Написання розділів дисертації та представлення фрагментів дослідження у наукових публікаціях здійснювалось автором дисертаційної роботи спільно зі співавторами. Спільно з науковим керівником розроблено вдосконалену діагностику ендотеліальної дисфункції та оцінено вплив медикаментів при АГ у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням, забезпечено їх впровадження у практичну діяльність органів охорони здоров'я та навчальний процес терапевтичних кафедр ЛНМУ.

**Апробація матеріалів дисертації.** Результати дисертаційної роботи представлені на Науково-практичні конференції з міжнародною участю 42 наукові читання імені О.О. Богомольця (Київ, 2021), XV Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя, 2021), Науково-практичній конференції за участю молодих вчених «Актуальні питання клінічної та профілактичної медицини: міждисциплінарні аспекти та інноваційні технології» (Київ, 2022) та XIX Міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та фахівців Актуальні питання сучасної медицини (Харків, 2022).

**Публікації.** За темою дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, з яких 5 статей у наукових журналах, які входять до фахових видань України; 6 тез, представлених на науково-практичних конференціях.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота включає вступ, огляд літератури, опис використаних матеріалів та методів, 4 розділи власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатків. Загальний текст дисертації становить 198 сторінок, з них основного тексту – 141 сторінок. До складу роботи входить 38 таблиць та 57 рисунків. Список використаної літератури включає 210 джерел, з них латиницею 197.

# РОЗДІЛ 1

## ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ОЖИРІННЯ (Огляд літератури)

### 1.1 Епідеміологія артеріальної гіпертензії та ожиріння

Захворювання ССС посідають перше місце у структурі смертності, а також займають значну частку серед причин госпіталізації та захворюваності у всьому світі [2,36–38]. Це пов'язано зі старінням населення, генетичною схильністю, зміною способу життя з переважанням гіподинамії, стресом, гіперхолестеринемією, особливостями харчової поведінки та наявністю шкідливих звичок, а саме вживання алкоголю, тютюнопаління. Надмірна маса тіла, ожиріння та АГ не тільки сприяють розвитку захворювань ССС, але й ускладнюють їх перебіг [1,4–9].

АГ є захворюванням з поліетіологічною природою, яке виникає внаслідок взаємодії генетичних, поведінкових, соціальних та факторів зовнішнього середовища і є тригером виникнення захворювань ССС, включаючи ІХС, серцеву недостатність (СН), ГПМК, захворювання аорти та периферичних артерій та клапанні патології, а також ниркову недостатність, які неминуче виникають при відсутності адекватного контролю АТ [12,13,23,39,40]. У пацієнтів з ІХС ризик смерті збільшується вдвічі з кожним підйомом систолічного АТ на 20 мм рт. ст. та на 10 мм рт.ст. діастолічного АТ, починаючи зі 115/75 мм рт.ст. [39,41]. АГ є домінуючим фактором ризику порушення мозкового кровообігу. Близько 80% пацієнтів з ГПМК мали в анамнезі АГ [22,39].

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я 1,28 мільярда дорослих людей віком 30-79 років у цілому світі мають АГ, більшість (дві третини) живуть у країнах із низьким і середнім рівнем доходу. Близько половини усіх осіб з АГ не знають про наявність цієї патології та не проводять її лікування. АГ є поміж найчастіших причин передчасної смерті у цілому світі [10,11].

Попри достатню кількість класів антигіпертензивних препаратів та рекомендацій щодо модифікації способу життя, велика кількість пацієнтів все ще страждає від неконтрольованої АГ [12,42,43].

Важливою проблемою громадського здоров'я є СН, яка залишається однією з найчастіших причин госпіталізації людей віком понад 65 років у Сполучених Штатах Америки та пов'язана зі старінням населення, прогресуючим зростанням кількості пацієнтів з АГ. Від 75 до 91% людей із СН в анамнезі мали АГ [39,44,45].

Тривалий анамнез АГ, також її асоціація з іншими захворюваннями ССС та ожирінням призводить до розвитку СН [45–47]. У пацієнтів з АГ жорсткість судинної стінки аорти є предиктором кардіоваскулярної смертності та коронарних подій [23]. Деградація еластинових волокон, акумуляція колагену, перебудова структурних елементів, накопичення кальцію в судинній стінці та артеріальна жорсткість є складовими механічної адаптації судин до АГ. Власне жорсткість артеріальних судин є однією з причин підвищеного АТ, оскільки вона вражає аортальну функцію, підвищує систолічний тиск та знижує відповідь на барорецептори [23,48].

Проте, після встановлення діагнозу СН у пацієнтів з ожирінням може спостерігатись явище «парадоксу ожиріння», яке полягає у кращому прогнозі для пацієнтів з СН та ожирінням порівняно з особами з нормальною або недостатньою масою тіла [5,18]. Водночас інше рандомізоване дослідження вказує, що у пацієнтів з гострою СН та нормальною масою тіла був найвищий ризик летального завершення протягом 60-ти днів, а за ними йшли пацієнти з морбідним ожирінням з індексом маси тіла (ІМТ)  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> [18].

Старіння населення пов'язане з розвитком структурних та функціональних порушень великих та малих артерій, включно зі зміною їх діаметру, товщини та жорсткості стінки та ендотеліальної функції. Внаслідок збільшення артеріальної жорсткості, наростає швидкість пульсової хвилі, а відбиті хвилі повертаються швидше. Внаслідок цього збільшується амплітуда суми прямої та відбитої хвиль та систолічного і пульсового АТ. Структурні зміни безпосередньо у судинній

стінці зумовлені збільшенням вмісту колагену, кількості фібробластів, а також зниженням щільності еластину і зменшенням кількості ядер гладком'язових клітин. Додатковими факторами, які сприяють розвитку АГ у осіб похилого віку є ендотеліальна дисфункція, дефіцит NO, розвиток оксидативного стресу, які супроводжуються ремоделюванням артерій малого калібру [28,30,40,48].

У людей похилого віку також можливе виникнення псевдогіпертензії, яка характеризується невідповідністю між показниками внутрішньо-артеріального тиску та АТ, виміряного на плечі. А саме, коли вимірювання АТ на плечі демонструють значно вищі результати, аніж дійсний рівень внутрішньо-артеріального тиску. Це зумовлено кальцифікацією артерій, та дуже часто асоційовано з виникненням ізольованої систолічної АГ в осіб похилого віку. У пацієнтів з діагностованою та корегованою АГ відбувається мінімальне пошкодження органів-мішеней, незважаючи на високий АТ на плечі, а також часто спостерігають явища постуральної гіпертензії [40,49].

Проблема старіння населення полягає у появі коморбідних станів, серед яких найбільш поширені АГ, дисліпідемія, цукровий діабет, ІХС, ГПМК, СН, синдром обструктивного апное сну, а також хронічні захворювання нирок та легень. Приєднання супутніх патологій на тлі АГ часто пов'язане з недостатнім контролем АТ. Проблема коморбідності полягає не лише у погіршенні прогнозу кожної окремої нозології, ризику появи невідкладних серцево-судинних подій та погіршенні якості життя пацієнтів, а також з рядом ускладнень, зумовлених поліфармацією. Власне з прийманням великої кількості медикаментів, знижується прихильність гіпертензивних пацієнтів до лікування [40,50].

Найбільш важливими модифікованими факторами ризику кардіоваскулярної патології є підвищений АТ, гіперхолестеринемія, цукровий діабет, наявність надмірної маси тіла та ожиріння, тютюнопаління, нездоровий спосіб життя та гіподинамія [2,5,14,15,51]. Низка досліджень продемонструвала, що хронічне тютюнопаління асоційовано з підвищеною артеріальною жорсткістю та зниженням еластичності артерій великого та середнього калібру [16,52,53]. Пацієнти з підвищеним АТ, які палять, мають схильність до розвитку більш

тяжких форм АГ, зокрема резистентної до лікування та реноваскулярної, що зумовлено атеросклеротичними змінами ниркових артерій [14,54].

Враховуючи аспект харчової поведінки, вживання надмірної кількості калорій є проблемою сучасного суспільства. Тоді як фізична активність асоційована із нижчим ризиком захворюваності та кардіоваскулярних подій [36,55].

АГ є важливим фактором ризику розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН). Люди з АГ мають у 2,5-4 рази більший ризик розвитку термінальної стадії ХХН, а також він зростає з підвищенням АТ та у пацієнтів з вищими показниками ІМТ, порівняно з особами з нижчою масою тіла [17,39,56].

АГ є встановленим фактором ризику не лише судинної деменції, але і хвороби Альцгеймера. Знижений мозковий кровотік зумовлений атеросклеротичними змінами судин на тлі тривалого анамнезу АГ та хронічного підвищення АТ. Є ряд механізмів, які були визначені для поєднання варіабельності АТ та когнітивних порушень в старших пацієнтів з АГ, включно зі збільшенням коливань церебрального кровотоку, нейрогуморальною активацією, ендотеліальною дисфункцією, запальним процесом та оксидативним стресом [40,57–59]. Супутніми факторами, які також впливають на розвиток деменції є цукровий діабет та ожиріння [57,58].

АГ середнього віку пов'язана з атрофією сірої речовини головного мозку, пошкодженням білої, що супроводжується демієлінізацією і функціональним дефіцитом у порівнянні з нормотензивними особами. АГ є раннім симптомом старіння нервової системи та прогресуючої нейродегенерації [57,58].

В об'ємному дослідженні SPRINT MIND встановлено, що ефективне лікування АГ зумовлює достовірне зниження виникнення деменції та когнітивних порушень у пацієнтів [60].

Артеріальна гіпертензія (АГ) – мультифакторне захворювання, яке призводить до хронічних та фатальних серцево-судинних подій через хронічне та дезадаптивне артеріальне ремоделювання та дисфункцію. Можливість ендотелію

опосередковувати вазодилатацію є зниженою при АГ, а також порушення синтезу та знижений вміст NO є складовими патогенезу АГ [61,62].

## **1.2 Ожиріння – як негативний фактор прогнозу серцево-судинної патології**

Ожиріння – це захворювання, яке протягом останніх десятиліть прогресивно розповсюджується в Україні та світі в цілому, та яке залишається недооціненою проблемою охорони здоров'я [5,17,18]. Частка пацієнтів з ІМТ понад 25 кг/м<sup>2</sup> з 1980-го року до 2013 збільшилась на 8,1% серед чоловіків та 8,2% серед жінок [19]. У 2016 році 39% людей віком старше 18 років мали надмірну масу тіла, тоді як 13% страждали від ожиріння. Передбачали, що до 2023 року 60% населення світу матиме показник ІМТ понад 25 кг/м<sup>2</sup> [17].

Мета аналіз, проведений у 2016 році, який включив дані понад 1 мільйон учасників, підтвердив взаємозв'язок між ожирінням та ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. Продемонстровано, що підвищення ІМТ на 5 одиниць асоційоване зі збільшенням ризику ІХС на 29%, СН на 64% та ГПМК на 9% [63,64]. Дослідження Framingham Heart Study додатково встановило ожиріння у якості незалежного фактора ризику для розвитку усіх вище перелічених патологій, а також встановили взаємозв'язок між зростанням ІМТ та ризиком смерті та окремо дослідили це з врахуванням анамнезу тютюнопаління [65,66].

Серед основних причин такого стрімкого розповсюдження ожиріння виділяють появу тенденції до стрімкого поширення надмірної маси тіла та ожиріння, починаючи з дитячого віку, а також ряд соціоекономічних та демографічних причин, включно зі зміною способу життя, харчових звичок, зниження фізичної активності та переважання малорухливого способу життя [17,20,67].

Спочатку ожиріння призводить до підвищення ШКФ, появи альбумін- та протеїнурії, пізніше до зниження ШКФ та формування ХХН. Отже, зниження

маси тіла призводить не лише до покращення стану ССС, а й інших органів та систем [17,64].

Жирова тканина є одним з ключових регуляторів енергетичного балансу та наріжним каменем запалення, енергетичного гомеостазу та атеросклерозу. Якщо кількість вільних жирних кислот перевищує обсяг жирової тканини, вони починають акумулюватись в скелетних м'язах, печінці, підшлунковій залозі, активувати прозапальні молекули та порушувати нормальне функціонування імунної системи, спричиняючи розвиток метаболічних порушень та інсулінорезистентності [20,68,69].

Як відомо, ступені ожиріння встановлюють за допомогою підрахунку ІМТ, проте у дослідженні Вулкота та ін. був розрахований показник відносної жирової маси (ВЖМ), який базується на співвідношенні зросту до обводу талії (ОТ). За результатами їхнього дослідження встановлено, що він може використовуватися у якості альтернативи для встановлення відсотка жирової тканини серед осіб 20 років та старше. Цей метод є більш точним, порівняно з ІМТ та співвідношенням ОТ до зросту. Завдяки використанню кінцевих точок ВЖМ для чоловіків  $\geq 22,8$  та для жінок  $\geq 33,9$  вдалось більш точно визначати осіб з ожирінням та уникати помилок у класифікації ожиріння за ІМТ [70].

Ожиріння має негативний вплив не лише на показники АТ, але також на серцеву анатомію та функцію шлуночків. Підвищений серцевий викид та високий АТ є одними з основних механізмів, які відповідають за гіпертрофію міокарда, зниження систолічної функції та порушення релаксації у діастолу. Відомо, що абдомінальний тип ожиріння незалежно пов'язаний з субклінічною лівошлуночковою дисфункцією [5,71–73].

Небезпека ожиріння полягає у підвищенні ризику летального завершення, проте, важливо усвідомлювати, що не ізольовано акумуляція надмірної кількості жирової тканини призводить до смерті, а збільшення ІМТ є причиною зростання ризику виникнення інших коморбідних патологій, асоційованих з високою масою тіла, які, в свою чергу, спричиняють зниження працездатності, інвалідизацію та смерть пацієнтів з порушенням енергетичного гомеостазу [4,5,18,74].



Наявність надмірної маси тіла та ожиріння з раннього віку залишає негативні наслідки у вигляді підвищеного ризику розвитку захворювань ССС (ІХС, АГ), атеросклерозу, цукрового діабету 2 типу [4,5,17–19].

Окрім цього встановлено зв'язок між зростанням ІМТ та підвищенням показників АТ. Вважають, що, як мінімум 75% випадків АГ пов'язані з ожирінням [5,19,39]. У дослідженні за участю нормо- та гіпертензивних пацієнтів, відмічено, що ІМТ був достовірно вищим в осіб з АГ та пов'язаний з підвищеним рівнем глюкози, тоді як рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) був зниженим. Окрім цього знайдено, що у пацієнтів з АГ були збільшені розміри ЛП та ПШ у порівнянні з нормотензивними пацієнтами [23,75].

За результатами експериментальних досліджень був знайдений зв'язок між ожирінням, АГ та гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ) [5]. Ремоделювання міокарда ЛШ у пацієнтів з АГ є достатньо поширеним та пов'язане з адаптивною відповіддю на гемодинамічне перевантаження, зумовлене системною АГ. Гіпертрофія міокарда пов'язана з фіброзом, який стає причиною виникнення СН та погіршення прогнозу пацієнтів [76–78].

У осіб з ожирінням відмічені вищі показники офісного АТ, та АТ, виміряного на прийомі у лікаря незалежно від вікових груп, і навіть, порівнюючи з особами з АГ в межах нормальних значень [17]. Продемонстровано, що особи з ожирінням мали в 3,5 рази вищий ризик АГ [19,79].

Для пацієнтів з ожирінням більшою мірою характерна СН з явищами гіпертрофії лівих відділів серця, яка розвивається на тлі АГ та характеризується змінами геометрії серця за типом ексцентричної гіпертрофії [17,80]. Власне ожиріння незалежно пов'язане з негативними структурними, функціональними та гемодинамічними порушеннями, що переважно пов'язано з надмірною акумуляцією жирової тканини та, як наслідок, збільшенням об'єму циркулюючої крові та ремоделюванням камер серця [18,81–83].

Важливе значення відіграє розміщення жирової тканини, оскільки в клінічній практиці використовують методику визначення ІМТ пацієнта, замість вісцеральної та ретроперитонеальної жирової тканини, які роблять більш вагомий

внесок у патогенезі АГ, порівняно з підшкірною жировою тканиною. Факторами, котрі можуть впливати на тип розподілу жирової тканини включають вік, стать, генетичну та етнічну приналежність, концентрацію статевих гормонів, локальне вироблення кортизолу абдомінальною жировою тканиною, ендоканабіноїди, гормон росту. Окрім того, важливу роль відіграє ряд зовнішніх факторів, котрі включають: надмірне споживання фруктози, алкоголю, тютюнопаління, поява надмірної маси тіла та/чи ожиріння з дитячого віку, які сприяють вісцеральному накопиченню жиру за умови позитивного енергетичного балансу та збільшення маси тіла [17,19,74].

Жирова тканина розташовується по всьому тілу, хоча здебільшого вона акумулюється у вісцеральних та підшкірних депо. Її функції необхідні для забезпечення адекватної життєдіяльності організму. Була відмічена позитивна кореляція між вісцеральною жировою тканиною та кардіоваскулярними і кардіометаболічними факторами ризику, незалежно від віку та статі пацієнтів [74,84,85].

Водночас відомо, що великі депо підшкірної жирової тканини у нижній частині тіла мають захисні властивості щодо кардіометаболічного здоров'я осіб. Власне глутеофеморальна жирова тканина, або жирова тканина, зосереджена у нижніх кінцівках є незалежно асоційованою з нижчим рівнем загального холестерину (ЗХС), ХС-ЛПНЩ та тригліцеридів (ТГ). А також переважна локалізація жирової тканини у нижніх кінцівках пов'язана з меншим розвитком кальцифікації аорти та артеріальної жорсткості. Окрім цього, наявність жиру в нижній частині тіла негативно корелює з рівнем глюкози крові натще, після навантаження, а також має позитивний вплив на чутливість до інсуліну [74,86].

У багатьох дослідженнях було продемонстровано роль вісцеральної жирової тканини та її асоціації з макрофагальною інфільтрацією при хронічному запаленні навколо адипоцитів. Саме макрофаги є основним джерелом прозапальних цитокінів, які відіграють важливу роль у патогенезі запального процесу [20,87,88].

Перелік даних факторів також негативно впливає на чутливість до інсуліну, запальний статус пацієнта, ендотеліальну функцію та сприяють розвитку і

формуванню атеросклеротичних змін судин [19,74]. Відомо, що існує позитивна кореляція між епікардіальною і вісцеральною жировою тканиною та діастолічною дисфункцією та дилатацію лівого передсердя [88,89].

Явища гіпертрофії ЛШ та діастолічні розлади виникають ще у підлітковому віці в осіб з ожирінням, у яких є позитивна кореляція між діастолічною дисфункцією ЛШ та показником індексу інсулінорезистентності (НОМА-IR) та рівнем інсуліну крові [90].

Важливу роль у патогенезі АГ на тлі ожиріння відіграє активація симпатичної нервової системи, яка здійснюється кількома шляхами. Перший – через інсулін, який сприяє підвищенню АТ та затримці натрію; другий – за допомогою лептину, а також за участі ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [19,39,91].

Ожиріння сприяє реабсорбції натрію за участі симпатичної нервової системи, гормональних змін (альдостерону, інсуліну), реноваскулярного (ангіотензину II) механізму, що провокує підйом АТ для виведення спожитої кількості солі та підтримки водно-електролітного гомеостазу [39].

Показники систолічного та діастолічного АТ мають тенденцію до підвищення з віком, приблизно починаючи з 25-ти років та пов'язані з масою тіла. Власне, особи молодого віку, котрі підтримували стабільний рівень ІМТ протягом тривалого часу (15-ти років) не мали достовірних змін з боку АТ, тоді як у пацієнтів з коливаннями ІМТ понад  $2 \text{ кг/м}^2$  спостерігали статично достовірне підвищення рівня АТ. Це свідчить про важливість підтримки стабільного рівня ІМТ в першу чергу, а не застосування агресивних практик для зниження маси тіла [39,92].

Ризик летального завершення та кардіоваскулярних подій є вищим у пацієнтів з ожирінням, порівняно з особами з нормальною масою тіла [17]. Жирова тканина, зокрема надмірна її акумуляція відіграє важливу роль у прогресуванні ураження органів-мішеней при АГ. Існує кореляція між вищим ризиком кальцинозу коронарних артерій, збільшенням товщини інтими медії

внутрішньої сонної артерії, підвищенням маси міокарда ЛШ та наявністю ожиріння у пацієнтів [17,93–95].

У зв'язку з чіткою асоціацією надмірної маси тіла та ожиріння з АГ, необхідно розробляти чіткий алгоритм діагностики та стратегію лікування ожиріння з метою зниження ризику розвитку АГ, пов'язаної з ожирінням, як і ефективно знижувати АТ в осіб з АГ та коморбідним ожирінням [39].

Лікування АГ у комбінації з ожирінням вимагає більше зусиль, оскільки ожиріння розцінюється як один з найбільш важливих причин розвитку резистентних форм АГ [17,96]. Резистентною формою АГ вважають стан, при якому у пацієнтів показники АТ залишаються вищими за поставлені терапевтичні цілі, незважаючи на проведені лікування комбінацією трьох та більше антигіпертензивних препаратів в адекватних дозах, включно з діуретиком. Також до цієї форми відносять пацієнтів, контроль АТ у яких вимагає застосування 4-х та більше медикаментів АГ [96,97].

Саме тому першою лінією рекомендацій у лікуванні АГ, згідно з актуальними рекомендацій Європейського товариства кардіологів, є зниження маси тіла шляхом модифікації способу життя для пацієнтів групи ризику [98]. Окрім цього раціональним рішенням є не лише зниження ІМТ, але і його стабілізація, оскільки різкі коливання маси тіла не мають позитивного впливу на лікування основної патології. Схуднення на 5 кг та більше сприяє зниженню систолічного та діастолічного АТ на 4,4 та 3,6 мм рт. ст. відповідно [17,39,92].

Лікування пацієнтів з АГ та коморбідним ожирінням повинно включати наступні групи препаратів: інгібітори ангіотензин-перетворюючого фермента (іАПФ), блокатори рецепторів до ангіотензину II (сартани) та блокатори кальцієвих каналів тривалої дії, оскільки жоден з медикаментів даних груп не погіршує глюкозний метаболізм та не впливає на масу тіла пацієнта [17].

### 1.3 Адипоцитокіни – регуляторна ланка між жировою тканиною та захворюваннями серцево-судинної системи

Жирова тканина синтезує та зберігає ТГ (ліпогенез), а також вивільняє жирні кислоти у системний кровотік (ліполіз), виконує захисну функцію, а також виділяє ряд речовин, які діють на пара-, ауто-, ендо- та вазокринному рівнях для підтримання метаболічного гомеостазу [5]. До числа цих речовин відносять імуномодулюючі протеїни, які мають назву «адипокіни» або «адипоцитокіни», які виступають регуляторною ланкою між жировою тканиною та АГ. Власне порушення експресії адипокінів є ймовірною причиною виникнення хронічного запального процесу під час ожиріння, що має неабиякий вплив на перебіг коморбідних патологій, асоційованих з ожирінням [5,21,99].

Важливою ланкою патогенезу між ожирінням та іншими соматичними патологіями є біологічно активні речовини, які відіграють роль гормонів та впливають на енергетичний гомеостаз, беруть участь у регуляції АГ, інсулінорезистентності та взаємодії цілих органів та систем [6]. Жирова тканина синтезує понад 600 різних видів адипокінів, які виконують функцію гормонів, цитокінів, факторів росту, вазодилататорів та сигнальних молекул [5,21,100].

При наявності ожиріння активується синтез прозапальних адипокінів, до числа яких відносять: TNF-  $\alpha$ , лептин, резистин, вісфатин, RBP4, ліпокалін 2, ряд ІЛ (ІЛ-6, ІЛ-8), а також може знижуватись рівень протизапальних молекул, які володіють кардіопротективними ефектами (адипонектин, оментин, апелін, адропін). Ймовірно саме зростання вмісту прозапальних маркерів може провокувати розвиток кардіометаболічного синдрому та серцево-судинних захворювань при ожирінні, а також сприяти нейродегенерації [5,22,23,100,101].

Лептин – це гормон, який секретується зрілими адипоцитами білої жирової тканини, який впливає на регуляцію інсуліну, оскільки його високий рівень знижує продукцію інсуліну, а знижений – навпаки стимулює його синтез. Також на інсулінорезистентність має негативний вплив резистин. Окрім цього, лептин впливає на метаболізм ліпідів, гемопоез, функцію  $\beta$ -клітин підшлункової залози,

зниження відчуття голоду, а також може впливати на периферичну жирову тканину та центральну нервову систему з метою регуляції кардіометаболічного гомеостазу [21,102]. Відомо, що лептин відіграє роль у запальному процесі та підвищує експресію прозапальних цитокінів в макрофагах та Т-лімфоцитах. Проте, у пацієнтів з ожирінням на тлі гіперлептинемії виникає лептинорезистентність, яка пов'язана з дисфункцією адипоцитів, інсулінорезистентністю, підвищеним апетитом та прогресивним збільшенням маси тіла [5,23].

Лептин ймовірно впливає на ССС шляхом взаємодії з артеріальною жорсткістю та стимуляцією ренін-ангіотенін-альдостеронової системи, сприяючи затримці натрію. У пацієнтів з АГ рівень лептину був достовірно вищим та становив 37 (14;72) нг/мл, порівняно з практично здоровими особами [23].

Іншим важливим адипокіном є адипонектин, який на відміну від лептину виступає в якості протизапальної, антидіабетичної, антиатеросклеротичної молекули, а його рівень знижується при наявності ожиріння, серцево-судинної патології та запалення [5,23]. Адипонектин сприяє підвищенню чутливості до інсуліну, окисленню жирних кислот, зниженню виділення глюкози з печінки, а також підвищенню споживання глюкози, пришвидшенню її метаболізму та окисленню вільних жирних кислот у скелетних м'язах [5].

Метаболічний синдром, або синдром Х також відомий, як кардіометаболічний синдром – це стан, який поєднує ожиріння (обвід талії  $\geq 90$  см у чоловіків та  $\geq 80$  см у жінок), підвищений АТ ( $\geq 130/80$  мм рт.ст.), гіперглікемію (глюкоза  $\geq 5,6$  ммоль/л), рівень ХС-ЛПВЩ ( $< 1,03$  ммоль/л у чоловіків,  $< 1,29$  ммоль/л у жінок), високий рівень ТГ ( $\geq 1,7$  ммоль/л). Метаболічний синдром асоційований з підвищеним ризиком розвитку захворювань ССС та цукрового діабету 2 типу [5,21,103].

Усі складові метаболічного синдрому об'єднуються низкою патогенетичних механізмів, серед них вагому роль посідає інсулінорезистентність та дисбаланс біологічно активних речовин. На стан метаболічного здоров'я також впливають

гормональні порушення, які мають свої гендерні особливості, що призводить до різних фенотипових та метаболічних характеристик ожиріння. Зокрема, у чоловіків з  $IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$  спостерігали підвищену м'язову масу, швидкість метаболізму в стані спокою та рівень ТГ у сироватці крові, тоді як у жінок відмічали більшу частку жирової тканини у складі тіла, вищий рівень ХС-ЛПВЩ та лептину [5,104].

Існує ряд біохімічних та антропометричних відмінностей між метаболічно нездоровими та метаболічно здоровими людьми з надмірною масою тіла чи ожирінням, а саме: показники ІМТ, ОТ, відсотку жирової тканини, рівня глюкози крові, ХС-ЛПВЩ, ТГ та інсуліну [5].

#### **1.4 Значення фактора фон Віллебранда у патогенезі артеріальної гіпертензії, надмірної маси тіла та ожиріння**

У патогенезі більшості захворювань ССС лежить активація ендотелію, яка може призводити до порушень гемостазу та тромбозу. При тромбозі відбувається взаємодія між ендотелієм, тромбоцитами, лейкоцитами та білками, які відповідають за згортання. Дані зміни відбуваються в осіб з атеросклерозом при виникненні нестабільності та надриві атеросклеротичної бляшки, які можуть стати причиною виникнення гострих ускладнень [29,105].

Пошкодження ендотелію, яке виникає при АГ, атеросклеротичних змінах судин, та інших станах призводить до активації тромбоцитів та vWF, який виділяється пошкодженими ендотеліальними клітинами та запускає каскад, який призводить до агрегації тромбоцитів та формування тромбу. Окрім цього, встановлено асоціацію між високим АГ, активацією ендотелію та виділенням vWF, а також розглянута можливість його використання як прогностичного маркера для діагностики ГПМК у пацієнтів з АГ [29,106–108].

VWF є маркером серцево-судинної патології, проте невідомо, чи його високий рівень є наслідком саме кардіологічних захворювань. Окрім ендотеліальної дисфункції та тромбозу, які призводять до зростання вмісту vWF,

на стимуляцію його вивільнення також впливає запальний процес, який супроводжується секрецією прозапальних цитокінів та медіаторів запалення, травми та гіпоксія [29,109,110].

Зростання рівня vWF спостерігають при запальних процесах, таких як ревматоїдний артрит, васкуліт, сепсис та цукровий діабет. Ці стани стимулюють виділення запальних цитокінів макрофагами, які активують ендотеліальні клітини та сприяють секреції vWF, кількість якого зростає у кровоносному руслі [29,64].

Відомо, що хронічний запальний процес, який спостерігається в осіб з ожирінням, та vWF є ключовими елементами розвитку атеросклерозу. Встановлено, що підвищений рівень vWF впливає на адгезію тромбоцитів до ендотелію перед формуванням атеросклеротичної бляшки [29]. Вважають, що підвищений рівень vWF при ожирінні пов'язаний зі стимулюючим ефектом запальних медіаторів на гепатоцити та ендотеліальні клітини. У дослідженні, в якому були залучені пацієнти з цукровим діабетом 2 типу та абдомінальним типом ожиріння спостерігали підвищений рівень фібриногену, vWF та активності VII та VIII факторів згортання, порівняно з іншою групою осіб з цукровим діабетом 2 типу та нормальною масою тіла, що підкреслює негативний вплив надмірної маси тіла та ожиріння на ендотеліальну функцію [29,64,106,111].

Відомо, що підвищений рівень vWF асоційований з вищими показниками АТ та розміром ЛП. Проте, залишається не до кінця відомим, чи ендотеліальна дисфункція та високий рівень vWF є ознаками АГ, чи саме ці зміни передують виникненню даної патології [110].

### **1.5 Адропін – регулятор функцій серцево-судинної системи та зміни його вмісту при артеріальній гіпертензії**

Адропін – це гормон, що продукується в печінці, головному мозку, серці та органах шлунково-кишкового тракту та може визначатись у біологічних рідинах, а саме грудному молоці та крові [112]. Він бере участь у регуляції маси тіла,



метаболізмі глюкози, ліпідному обміні, а також регуляції функцій ССС [6,24–27,113,114].

Історія відкриття даного гормону пов'язана з дослідженнями Kumar et al., які у 2008 році виявили речовину, концентрація якої знижувалась при ожирінні [115]. Назва адропіну пов'язана із латинськими словами «aduro», що означає «підпалити» та «pinqvis» – «жири та олії» [6].

Синтез адропіну кодується геном (*Enho*), який асоційований з енергетичним гомеостазом. Свої біологічні ефекти адропін реалізує через рецептор GPR19. Амінокислотна послідовність адропіну часто однакова у різних видів тварин. Зокрема у щурів, мишей, людей і свиней вона є ідентичною [6,20,25,26,116,117].

Концентрація адропіну в сироватці крові залежить від дієти та наявності метаболічних захворювань. Для прикладу, в мишей, які перебували на дієті з високим вмістом жирів, спостерігали зниження адропіну (нижче 1000 пг/мл), а також знайдено зворотну кореляцію між ІМТ та вмістом адропіну, що вказує на негативну асоціацію з ожирінням. Водночас у худих чоловіків молодого віку рівень адропіну був підвищеним, хоча високий рівень даної молекули був фактором ризику ожиріння у людей середнього та старшого віку. Також відмічені певні гендерні особливості. Зокрема, у жінок концентрація адропіну була нижчою, у порівнянні з чоловіками. У практично здорових осіб нормальний рівень адропіну знаходився в межах 1-10 мкг/л (1000 – 10000 пг/мл) [6,20].

У осіб із надвагою та ожирінням спостерігається знижений рівень адропіну у порівнянні з особами з нормальною масою тіла та зворотна кореляція між рівнем гормону та ІМТ, ОТ, діастолічним АТ, глюкозою, інсуліном та віком. Вік є вагомим чинником, з яким асоційовано зниження вмісту адропіну у крові, що ймовірно пов'язано з формуванням коморбідної патології у даної категорії пацієнтів та порушенням гліколіпідного метаболізму [112,118,119].

У чоловіків також був знайдений негативний зв'язок між рівнем адропіну та ХС-ЛПНЩ. Спостерігали зниження вмісту адропіну у крові щурів, котрі перебували на дієті з високим вмістом вуглеводів. Проте, глюкоза сприяла зниженню концентрації цього гормону, в той час, як фруктоза мала протилежний

вплив у осіб з високим рівнем ТГ, що доводить значення ліпідів в регуляції вмісту адропіну в крові [6,26].

В експериментальному дослідженні, при введенні екзогенного адропіну, у щурів знайдено зниження сироваткового рівня ТГ, ЗХС, ХС-ЛПНЩ, аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), а той час як вміст ХС-ЛПВЩ зростав [120].

Виявлено позитивну кореляцію між концентрацією адропіну та споживанням жирів у жінок та зниження його вмісту внаслідок споживання великої кількості вуглеводів. Проте, залишаються не до кінця відомими причинно-наслідкові зв'язки: чи особливості дієти впливають на вміст адропіну в крові, чи його концентрація спонукає до змін харчової поведінки у людей [6].

Адропін виступає регулятором ліпогенезу, призупиняє диференціацію преадипоцитів до зрілих адипоцитів, таким чином, зменшує інфільтрацію макрофагами та покращує ситуацію із запаленням, яке виникає при ожирінні та надмірній акумуляції жирової тканини, особливо за вісцеральним типом [20,87].

У дослідженні Lovren et al. вказано, що адропін був виділений в ендотеліальних клітинах і демонстрував позитивний вплив на судинну стінку, шляхом збільшення проліферації клітин та міграції [24]. Тканинний рівень адропіну варіює залежно від наявних станів та патологій, а саме: АГ, ожиріння, метаболічного синдрому, цукрового діабету, COVID-19, обструктивного нічного апное, ревматоїдного артрити та інших [112].

Сироваткова концентрація адропіну негативно корелювала з ІМТ та ОТ в обстежуваних осіб [118]. Також відомо, що вміст адропіну був достовірно нижчим в осіб з надвагою чи ожирінням, порівняно із практично здоровими людьми з ІМТ 18,5 – 24,9 кг/м<sup>2</sup> [121].

Існують докази, що рівень адропіну є нижчим у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, порівняно із практично здоровими особами, що в свою чергу є фактором ризику формування ендотеліальної дисфункції та розвитку коморбідної серцево-судинної патології [27,122,123].

Пацієнти з цукровим діабетом мали достовірно нижчий рівень адропіну, який був предиктором клінічно значущого атеросклерозу коронарних артерій у пацієнтів з та без цукрового діабету 2 типу [122,123]. Відомо, що рівень адропіну є нижчим у пацієнтів з ІХС та при ознаках ремоделювання міокарда [119]. Важливим залишається протизапальний ефект адропіну. Він має неабияке значення у патогенезі атеросклерозу, який, як і ожиріння, супроводжується хронічним запальним процесом, і є вагомим фактором ризику АГ та інших захворювань ССС [112,124].

Рівень глюкози крові не залежав від концентрації адропіну. Знайдено асоціацію між його надмірною експресією, зниженою інсулінорезистентністю і підвищеною глюкозотолерантністю, що є важливим аспектом у патогенезі метаболічних порушень [6,24,27,125]. Дані дослідження були підтверджені шляхом введення екзогенного адропіну та покращенням метаболічного гомеостазу, вуглеводного обміну, нормалізацією харчової поведінки у мишей з ожирінням, але й зниженням активності прозапальних маркерів при цукровому діабеті 2 типу [6]. Адропін також впливає на обмін глюкози та ліпідів у скелетній мускулатурі, а саме шляхом покращення енергетичного гомеостазу через посилення утилізації глюкози, що асоційовано з підвищенням активності піруватдегідрогенази [6,125].

За даними кількох досліджень встановлено зв'язок між зниженою концентрацією адропіну та кардіоваскулярними порушеннями [26,113]. Відомо, що низький рівень адропіну був у жінок із синдромом Х [6]. У пацієнтів з ІХС він був предиктором розвитку гострого ІМ [25,27].

Розвиток кардіального синдрому Х ймовірно пов'язаний з ендотеліальною дисфункцією, особливо на рівні судин мікроциркуляторного русла. Ендотелій відіграє важливу роль у регуляції судинного тону, включно з регуляцією синтезу молекул, що відповідають за вазодилатацію (NO та простагліцилін) та вазоконстрикцію (ендотелін-1 та ангіотензин II). Саме баланс між цими субстанціями забезпечує адекватну роботу ССС у практично здорових людей,

тоді, як порушення гомеостазу відіграє важливу роль у патогенезі ІХС та АГ [20,116].

Атеросклероз коронарних судин також асоційований зі зниженням концентрації адропіну у сироватці в крові, при чому в осіб з і без цукрового діабету 2 типу. У дослідженні Tu M. et al ризик появи атеросклеротичної бляшки у сонних артеріях знижувався із підвищенням рівня адропіну у крові у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу [25]. Адропін був асоційований з пригніченням атеросклерозу шляхом регуляції ендотеліальної синтази NO (eNOS) [24,26,126]. NO відіграє важливу роль у підтриманні необхідного гомеостазу в ендотеліальних клітинах, інгібує адгезію моноцитів та лейкоцитів до ендотелію судин [20]. Його синтез відбувається за участі eNOS з амінокислоти L-аргініну. Ймовірно дещо вищий рівень адропіну сприяє пригніченню ендотеліальної дисфункції та розвитку атеросклеротичних змін судин [20,116].

Було проведено ряд досліджень щодо встановлення взаємозв'язків між АТ та адропіном, хоча їхні результати є суперечливими. У дітей з ожирінням не було знайдено жодної кореляції між АТ та концентрацією адропіну, тоді як у дорослих осіб з АГ концентрація гормону була зниженою та не корелювала із гострим пошкодженням органів-мішеней [127–129].

Водночас є низка досліджень, які вказують на підвищення концентрації адропіну у гіпертензивних пацієнтів, а також на тлі терапії валсартаном та амлодипіном протягом 12 тижнів, що підвищує необхідність врахування медикаментозного лікування та його впливу на вміст гормону у сироватці крові [6,125,130].

За результатами досліджень у пацієнтів з патологією ССС, а саме – ІХС та атеросклерозом знайдено достовірну негативну кореляцію між адропіном та гомоцистеїном, високочутливим С-реактивним протеїном та прозапальними цитокінами [20]. Встановлено, що рівень сироваткового адропіну є нижчим у пацієнтів зі стабільною ІХС, порівняно з практично здоровими особами [122,124].

Адропін бере участь у захисті кардіоміоцитів від пошкодження, яке спровоковане ішемією чи реперфузією [131]. Позитивний вплив на концентрацію

гормону має аеробне фізичне навантаження. На додаток, підвищений вміст адропіну асоційований зі збільшенням рівня та біодоступності NO<sub>x</sub> та зниженням артеріальної жорсткості, що знижує ризик розвитку судинних ускладнень при АГ [6,26,132].

У 2014 році було проведено дослідження, за результатами якого відомо, що рівень адропіну є нижчим у пацієнтів з хронічною СН. А також відмічений зв'язок між зниженням функціональної здатності ЛШ та підвищеним ризиком серцево-судинних подій. Низька концентрація адропіну пов'язана зі збільшенням ризику СН, окрім цього, адропін можна розглядати у якості маркера СН та прогнозу захворювань ССС у пацієнтів [123].

Відмічено достовірну негативну кореляцію адропіну з рівнем ІЛ-6, TNF-α, концентрацією глюкози натще, глікованим гемоглобіном та індексом інсулінорезистентності. Саме тому, при даній серцево-судинній патології знижений рівень адропіну може бути використаний як достовірний предиктор тяжкого перебігу синдрому нічного обструктивного апное [125,133].

Проведені дослідження підтверджують потенційну роль адропіну як регулятора функцій ССС, а саме молекули, яка бере участь у регуляції АТ, ендотеліальної функції та виступає маркером погіршення перебігу захворювань ССС. Проте, варто зазначити, що подальше вивчення адропіну та його взаємодії з іншими молекулами є важливим та необхідним для кращого розуміння його ролі у пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла та ожирінням.

## **1.6 Роль газотрансмітерів в енергетичному гомеостазі та при метаболічних захворюваннях**

У регуляції АТ беруть участь також газотрансмітери, до яких відносять NO, H<sub>2</sub>S, котрі володіють вазоактивними ефектами, сприяють вазодилатації та підтримці нормальних показників АТ. NO та H<sub>2</sub>S – це малого розміру газові молекули, які проникають через мембрану та відіграють роль у регуляції певних функцій, хоча в надлишку ці гази є токсичними [134,135].

Важливу роль у патогенезі АГ посідає NO, який сприяє вазодилатації, бере участь в зниженні вираженості запального процесу у судинній стінці, регуляції її тонусу та відповідно АГ [12,13,61,134,136–138]. Внаслідок циклічних гуанозин монофосфат-залежних механізмів, NO володіє широким рядом біологічних функцій, які підтримують гомеостаз, включно з регуляцією судинного тонусу, антиагрегантним, антитромботичним та протизапальним ефектами в межах судинної стінки [13,61,138].

NO продукується з L-аргініну за участі та без NO синтази (NOS). Існує три види NOS – нейрональна (nNOS), eNOS та індукційна NOS (iNOS), які беруть участь у конвертації L-аргініну в L-цитрулін та синтезі NO. Важливою є внутрішньоклітинна концентрація L-аргініну, оскільки вона впливає на біодоступність NO [61,134,137]. NO є хімічно нестабільною молекулою та активно взаємодіє з реактивними формами кисню, такими як супероксид аніонами. Саме тому вміст NO залежить не лише від його продукції NO синтазою, але і ступенем його інактивації активними формами кисню. NO також піддається швидким радикальним взаємодіям, або реакціям окислення, утворюючи численну кількість активних похідних (активних форм азоту), які також підтримують фізіологічний гомеостаз. До активних форм азоту відносять NO-радикали та споріднені види, включно з NO, діоксидом азоту ( $\text{NO}_2^-$ ), нітрозилем ( $\text{NO}^+$ ), нітроксом ( $\text{NO}^-$ ), азотною кислотою ( $\text{HNO}_2$ ), триоксидом азоту ( $\text{N}_2\text{O}_3$ ), іоном нітронію ( $\text{NO}_2^+$ ), пероксинітрином ( $\text{ONOO}^-$ ), нітрозоперсульфідом ( $\text{SSNO}^-$ ) та алкілпероксинітринами ( $\text{RONOO}$ ) [13].

Зниження синтезу NO призводить до формування ендотеліальної дисфункції, яка є одним з найбільш ранніх факторів, котрі передують розвитку АГ [12,13,28]. Ендотеліальна дисфункція формується за умов, коли виникає дисбаланс між вазодилатацією та вазоконстрикцією, зростання вмісту активних форм кисню та прозапальних факторів [139]. До умов, за яких відмічено зниження біодоступності NO відносять ХХН, ожиріння, цукровий діабет, старший вік, а також тютюнопаління, які сприяють розвитку резистентних форм АГ. Гіперактивність симпатичної нервової системи та хронічна активація ренін-

ангіотензин-альдостеронової системи є важливими факторами, які призводять до зниження експресії нейронального NO в паравентрикулярних ядрах, що стає важливим аспектом формування резистентності у пацієнтів з АГ. Встановлено, що ангіотензин II та IL-6 сприяють розвитку АГ, резистентної до лікування стандартними комбінаціями антигіпертензивних препаратів [13,140].

Зниження біодоступності NO при АГ зумовлено не лише порушенням його синтезом за участі eNOS, але і підвищеною його інактивації через оксидативний стрес. За даними попередніх досліджень відомо, що зниження біодоступності NO призводить до порушення вазодилатації та ендотеліальної дисфункції, що і відбувається у пацієнтів з есенціальною АГ. NO реагує з супероксид аніоном ( $O_2^-$ ) та формує пероксинітрид ( $ONOO^-$ ), потенційний оксидант, який може зв'язуватись з тирозином у тканинах та спричиняти перекисне окислення ліпідів та виникнення цитотоксичних ефектів, які завершуються апоптозом та некрозом. Отже, порушення вазодилатації на тлі зниження біодоступності NO додатково супроводжується формуванням пероксинітриду, який також провокує судинну дисфункцію та структурні пошкодження [61].

Окрім цього, NO володіє протизапальними ефектами, що мають позитивний вплив на судинну стінку, тоді як  $H_2S$  зменшує площу ураження міокарда при ішемії [136,141]. Проте, у пацієнтів з АГ є тенденція до зниження рівня NO та гіперактивності аргінази, котра забезпечує гідроліз L-аргініну, основного субстрату для синтезу NO, що призводить до різноманітних метаболічних ускладнень, таких як: цукровий діабет, патології ССС, атеросклероз та формування запальних процесів [142].

NO є важливим для контролю ниркової перфузії та гломерулярної фільтрації, а за умов оксидативного стресу, коли його біодоступність знижується в мікроциркуляторному руслі нирок, це призводить також до підвищення АТ. Важливо, що вміст eNOS в головному мозку може змінюватись під впливом медикаментів, які використовують для лікування захворювань ССС. Для прикладу, статини підвищують активацію eNOS та стимулюють гіпотензивний ефект NO, а сартани знижують оксидативний стрес [61].

NO є нестійкою молекулою, яка реагує з різноманітними речовинами генеруючи різні похідні, здебільшого його оксидація формує нітриту ( $\text{NO}_2^-$ ) та нітрата ( $\text{NO}_3^-$ ). Церулоплазмін окислює NO до нітриту в крові, тоді як ендогенний NO окислюється до нітрату за участі оксигемоглобіну. Довгий час вважали, що  $\text{NO}_x$ , похідні метаболізму NO, виділяються нирками, проте відомо, що вони можуть перетворюватись назад у NO за ряду обставин. Це має важливе значення, оскільки це створює ще один можливий шлях синтезу NO, додатково до механізму із залученням L-аргініну та NOS. Важливо, що  $\text{NO}_x$  це не лише продукти метаболізму NO, але і резервуар. За певних умов, ряд ферментів та речовин (гемоглобін, міоглобін, оксидоредуктази, мітохондріальна цитохромоксидаза, альдегід дегідрогеназа 2, цитохром P450 редуктаза, цитохром P450 та ін.) можуть каталізувати відновлення нітриту чи нітрату з утворенням NO [61,137].

Зменшення продукції NO може бути також обумовлено зниженою експресією eNOS. Власне ендотеліальна дисфункція асоційована скоріше з підйомом, а не зниженням експресії eNOS. А посилена її експресія у випадку ендотеліальної дисфункції, ймовірно, є наслідком виробництва гідроген пероксиду, який є продуктом дисмутації  $\text{O}_2^-$  та може подовжувати період напіврозпаду мРНК eNOS [137].

Досліджуючи вплив тютюнопаління на вміст газотрансмітерів, встановлено, що активність аргінази та  $\text{NO}_x$  практично не відрізнявся у пацієнтів, які курили, порівняно з практично здоровими особами, проте не доведено, чи відсутність різниці зумовлена пасивним тютюнопалінням, чи незначним впливом сигаретного диму на концентрацію даних молекул [2,143,144].

NO та  $\text{H}_2\text{S}$  володіють вазоактивними ефектами та впливають на тонус судинної стінки, сприяючи її дилатації, а дефіцит даних молекул відзначають у патогенезі АГ. NO також пригнічує запальний процес у судинній стінці та сприяє профілактиці тромбозу [33,137].

Gheibi S. at al. відмічено, що у пацієнтів з есенціальною АГ відбувається погіршення вазодилатації, зумовленої NO [136,137]. Рівень  $\text{H}_2\text{S}$  у циркулюючій



крові може бути предиктором розвитку АГ, оскільки спостерігається негативна кореляція між концентрацією  $H_2S$  та рівнем АТ. Порушення балансу  $NO/H_2S$  розглядається як один з варіантів у патогенезі кардіоваскулярних захворювань, зокрема АГ [136,145,146].

$H_2S$  забезпечує значний захист від апоптозу кардіоміоцитів, бере участь в механізмах гомеостазу, володіючи антикоагулянтним ефектом та є третім ендogenous газотрансмітером після  $NO$  та оксиду карбону ( $CO$ ) [31–33]. Розвиток багатьох захворювань, пов'язаних з ремоделюванням судин, включно з АГ, атеросклерозом, легеневою гіпертензією були доведено пов'язаними з  $H_2S$  [33]. Ендogenous продукція  $H_2S$  каталізується трьома ферментами, а саме: цистатіонін  $\beta$ -синтазою, цистатіонін  $\gamma$ -ліазою та 3-меркаптопіруват сульфуртрансферазою, а основними субстратами для синтезу є гомоцистеїн та цистеїн [32,34,35].

Зниження ендogenous синтезу  $H_2S$  та  $H_2S$ -залежної вазодилатації призводить до мікрovasкулярної дисфункції, а дефіцит  $H_2S$  може призводити до розвитку дестабілізації атеросклеротичної бляшки у пацієнтів зі стабільною ІХС, що може стати причиною фатальних подій. Одним з потенційних антиатеросклеротичних механізмів, які профілактують та відтермінують розвиток серцево-судинних ускладнень є комплексна дія  $NO$  та  $H_2S$ . Оскільки не лише біодоступність  $NO$ , але і  $H_2S$  впливає на розвиток ендотеліальної дисфункції [33,139].

Проблема порівняння рівня  $H_2S$  у крові є ускладненою внаслідок використання різних методик вимірювання даної молекули. Важливими біомаркерами продукції  $H_2S$  є сульфат та тіосульфат, до яких даний газотрансмітер оксидується в мітохондріях під впливом ряду ферментів. Відомо, що сульфат та тіосульфат були негативно пов'язаними з захворюваннями ССС [34]. Окрім цього, йому притаманний антигіпертензивний та ренопротективний ефекти, а також антифібротичний, що є ключовим у профілактиці формування поліорганних ускладнень АГ [147].

$H_2S$  сприяє зниженню АТ шляхом вазодилатації у синергії з  $NO$  [33–35]. Окрім цього, він впливає на мітохондріальну біоенергетику, метаболічне

регулювання, екскреторну ниркову функцію, ангіогенез, володіє протизапальним, антиоксидантним ефектом та протидіє розвитку апоптозу [33,35]. Основною мішенню  $H_2S$  в клітині є АТФ-залежні калієві канали, після взаємодії з якими відбувається вазодилатація, що сприяє зниженню АТ. Важливо, що  $H_2S$  інгібує активність ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) в ендотеліальних клітинах [34,147,148].  $H_2S$  сприяє захисту ендотелію, шляхом зниження рівня оксидативного стресу, посилення продукції ендотеліального NO через активацію фосфорилування eNOS, зниження запалення в ендотелію, що має позитивний вплив на патогенетичні механізми розвитку АГ [32].

Відомо, що в дослідженні за участі щурів з АГ, знижена концентрація  $H_2S$  передувала розвитку АГ, тоді як екзогенне введення донорів  $H_2S$  захищало щурів від виникнення АГ. Дефіцит  $H_2S$  також пов'язували з захворюваннями нирок, а саме ішемічно-реперфузійним ураженням, обструктивною нефропатією, діабетичною та гіпертензивною нефропатією, а також 5/6 нефректомій при ХХН у щурів [35].

У дослідженні за участі осіб з цукровим діабетом було встановлено, що нижчий рівень  $H_2S$  був пов'язаний з вищими показниками систолічного та діастолічного АТ [149]. Також було знайдено негативну асоціацію між концентрацією метаболітів  $H_2S$  у сечі та рівнем систолічного АТ у осіб після трансплантації нирки [34].

Неабияку роль  $H_2S$  відіграє у патогенезі обструктивних захворювань легень, а саме чинить пряму дію на стінки судин легень, пригнічує агрегацію тромбоцитів та проліферацію гладеньких м'язів судин, індукує їх апоптоз та обмежує атеросклеротичний процес [150,151].

Окрему увагу заслуговують механізми двофазної дії  $H_2S$  на судинний тонус, що полягає в поєднанні констрикторної та релаксуючої дії. Екзогенний  $H_2S$  в концентраціях  $> 100$  мкМ розслабляє гладком'язеві клітини переважно шляхом активації калієвих каналів мембрани. Крім того, за даними Hosoki зі співавторами,  $H_2S$  індукує сильніше розслаблення в присутності донора NO [152,153].

## 1.7 Ремоделювання міокарда на тлі артеріальної гіпертензії

Тривалий анамнез АГ призводить до ремоделювання ЛШ, яке характеризується гіпертрофією кардіоміоцитів, проліферацією фібробластів та відкладенням колагену. Фібробласти проліферують і колаген I та III типу акумулює в товщі інтерстицію та периваскулярних ділянок міокарда. Ці зміни сприяють розвитку фіброзу, який призводить до систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ, зменшує резерв коронарного кровотоку та викликає шлуночкову аритмію. Саме тому виявлення пацієнтів з АГ та гіпертрофією ЛШ до моменту настання незворотних змін є актуальним завданням сьогодення у практиці лікарів-інтерністів [76,154].

Ремоделювання ЛШ, тривале перевантаження тиском призводить до діастолічної дисфункції, яка передуює появі симптомів при СН. На цій стадії патологічні зміни розслаблення кардіоміоцитів та прогресуючий позаклітинний фіброз призводить до порушення наповнення шлуночків [155–157].

Перевантаження ЛШ тиском та об'ємом стає причиною зростання тиску у ЛП, яке при тривалому анамнезі АГ призводить до ремоделювання міокарда ЛП, його дилатації та ймовірного розвитку ускладнення з боку порушення ритму серця за типом фібриляції передсердь. Розмір ЛП є важливим параметром у пацієнтів з АГ, а його збільшення є однією з первинних ознак, які можуть призвести до скоротливої дисфункції, фібриляції передсердь, порушення нормального функціонування ЛШ та розвитку СН [155,156,158].

У патогенезі СН на тлі АГ розрізняють 4 стадії: ізольована діастолічна дисфункція, діастолічна дисфункція з ЛШ недостатністю, СН зі збереженою ФВ та зі зниженою ФВ ЛШ. АГ є найбільш поширеною причиною безсимптомної діастолічної дисфункції, яка включає аномалії діастолічного наповнення ЛШ, розтягування та розслаблення міокарда ЛШ [44,155].

Діагностику органічних змін міокарда можна проводити шляхом ехокардіографічного дослідження, або магнітно-резонансної томографії, проте

дані дослідження займають певний час, тоді як визначення маркерів є більш доступним та швидким методом діагностики [76].

### *Резюме до розділу 1*

АГ та ожиріння – це дві патології, які часто супроводжують одна одну та залишаються широко розповсюдженими у світі та мають суттєвий вплив на громадське здоров'я. АГ є однією з найпоширеніших хронічних захворювань ССС. Вона збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань, ГПМК, хронічної ниркової недостатності та інших серйозних ускладнень. За даними ВООЗ близько 1 мільярда людей у світі страждають від АГ, яка може стати причиною смерті та інвалідності.

Ожиріння є епідемією, яка поширюється по всьому світу. За даними ВООЗ, вже близько 2 мільярдів дорослих людей мають ожиріння і ця цифра продовжує зростати. Ожиріння пов'язане зі значним ризиком розвитку АГ, діабету, серцевих-судинних захворювань, захворювань опорно-рухової системи та інших медичних проблем.

Основною проблемою діагностики та ведення таких пацієнтів є несвоєчасне їх виявлення та наявність уражень органів-мішеней, що призводить до розвитку ускладнень, а також розвиток резистентних до стандартних схем лікування форм АГ.

Згідно з наявними дослідженнями, існує взаємозв'язок між адропіном і газотрансмітерами при АГ. Один з головних шляхів, за допомогою якого адропін впливає на АТ, пов'язаний з його взаємодією з газотрансмітерами, зокрема NO. Адропін може підвищувати продукцію NO та активувати його вазодилатаційний ефект, який у комплексі з  $H_2S$  впливає на зниження АТ.

Окрім цього NO виступає важливим маркером ендотеліальної дисфункції, адже саме зниження його вмісту та біодоступності є провідною ознакою порушення нормального функціонування ендотелію. Додатково пошкодження ендотелію, яке виникає при АГ та запальних процесах призводить до активації

тромбоцитів та vWF, який стимулює агрегацію тромбоцитів та формування тромбу.

З метою діагностики стану ССС, енергетичного гомеостазу, активації прозапальної ланки необхідно проводити ряд лабораторних та інструментальних досліджень, які подовжують час діагностики та відтягують процес лікування пацієнтів з даною патологією. Саме тому необхідно розглядати доцільність визначення біомаркерів для полегшення процесу діагностики пацієнтів з коморбідною патологією. Власне дослідження цього аспекту стало одним з основних завдань цієї дисертаційної роботи.

*Матеріали даного розділу опубліковані в наступних працях:  
[2][113][114][9][159].*

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1 Дизайн дослідження

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького як відкрите проспективне обсерваційне дослідження. Відбір пацієнтів був проведений на базах кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО, а саме у терапевтичних відділеннях Лікарні Святого Пантелеймона та Львівському обласному клініко-діагностичному кардіологічному центрі впродовж 2019-2023 рр. Відбір практично здорових осіб, які ввійшли до складу контрольної групи проводили на базі Львівського обласного центру служби крові.

До дослідження увійшли 146 пацієнтів, з яких було сформовано основні групи: 1 група – 69 осіб (26 (37,7%) жінок та 43 (62,3%) чоловіків) з АГ та надмірною масою тіла віком  $60,8 \pm 10,4$  років; 2 група – 55 пацієнтів (29 (52,7%) жінок та 26 (47,3%) чоловіків,  $p > 0.05$ ) з АГ та ожирінням віком  $61,6 \pm 7,9$  років згідно з дизайном дослідження (рис. 2.1). Додатково 22 особам (9 (40,9%) жінок та 13 (59,1%) чоловіків) з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням віком  $66,1 \pm 6,3$  років проведено визначення вмісту vWF. Для встановлення референтних значень норми лабораторних параметрів були обстежені 20 практично здорових осіб (7 (35%) жінок та 13 (65%) чоловіків) віком  $35,1 \pm 2,8$  років та 16 практично здорових осіб (7 (43,8%) жінок та 9 (56,2%) чоловіків) віком  $37,3 \pm 4,5$  років, яким визначали вміст vWF.

Причиною госпіталізації пацієнтів з АГ були: гіпертензивний криз та обтяжений соціальний анамнез, низький комплаєнс та неможливість самостійного моніторингу АТ.



Рис.2.1 Дизайн проведеного дослідження

Діагноз АГ встановлювали згідно чинного Наказу МОЗ України №384 «Про затвердження та провадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» від 24.05.2012 р., клінічних рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension від 2018 р. та чинної клінічної настанови МОЗ України та Асоціації кардіологів №128 Артеріальна гіпертензія від 2017 р. Діагноз ожиріння встановлювали на підставі розрахунку ІМТ згідно з рекомендацій ВООЗ та Наказу МОЗ України №427 «Про

затвердження Стандартів медичної допомоги «Ожиріння у дорослих» від 03.03.2023р.

ІМТ розраховували за формулою:

$$IMT (кг/м^2) = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)} \quad (2.1)$$

де:

*ІМТ* – індекс маси тіла.

Класифікували зміни ІМТ згідно з даними ВООЗ:  $IMT \leq 18,5$  кг/м<sup>2</sup> – недостатня маса тіла, 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup> – нормальна маса тіла, 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup> – надмірна маса тіла, 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup> – ожиріння I ступеня, 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup> – ожиріння II ступеня,  $\geq 40,0$  кг/м<sup>2</sup> – ожиріння III ступеня.

Додатково розраховували ВЖМ за формулами окремо для чоловіків та жінок [70]:

$$76 - (20 \times (\text{зріст(м)} / OT (\text{м}))) \text{ (для жінок)} \quad (2.2)$$

$$64 - (20 \times (\text{зріст(м)} / OT (\text{м}))) \text{ (для чоловіків)} \quad (2.3)$$

де:

*OT* – обвід талії

Кінцевими точками для встановлення діагнозу ожиріння були ВЖМ  $\geq 22,8$  для чоловіків, та ВЖМ  $\geq 33,9$  для жінок.

Критеріями включення до дослідження пацієнтів основних груп були: вік пацієнтів 30-75 років; первинна (есенціальна) АГ; наявність ІМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> (надмірної маси тіла та ожиріння I-II ступенів); відсутність критеріїв виключення; підписання добровільної згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії включення до дослідження практично здорових осіб: вік 30-75 років; відсутність критеріїв виключення; підписання добровільної згоди особи на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були: вік пацієнтів до 30 та понад 75 років; наявність супутніх захворювань у фазі декомпенсації; гострий коронарний синдром; ГПМК; вторинна АГ; ожиріння III ступеня та ендокринного генезу; наявність наркотичної та алкогольної залежності; онкологічна патологія;



психіатричні захворювання; вагітність; відмова підписання добровільної згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення для практично здорових осіб становили: вік до 30 та понад 75 років; наявність діагностованих гострих та хронічних захворювань; відмова підписання добровільної згоди особи на участь у дослідженні.

При проведенні дослідження визначали загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові з ліпидограмою, коагулограму, рівень газотрансмітерів ( $\text{NO}_x$ , L-аргініну,  $\text{H}_2\text{S}$  та активності аргінази), vWF та адропіну у досліджуваних групах. Додатково порівнювали вміст даних показників залежно від наявного анамнезу тютюнопаління, а також на тлі прийому інгібіторів ГМГ-КоА редуктази. Також проводили електрокардіографію, ехокардіографію та УЗД внутрішніх органів.

## **2.2 Методи дослідження**

### **2.2.1 Загальноклінічні методи дослідження**

На етапі відбору осіб до дослідження проводилось заповнення анкети, куди вносили номер медичної карти хворого, паспортні дані, гендерно-вікові відомості, антропометричні параметри (зріст, маса тіла, ОТ, ОС). Заповнювали інформацію про скарги пацієнта, фактори ризику розвитку АГ, параметри якості життя пацієнта. Обов'язковим було внесення даних про наявність шкідливих звичок (тютюнопаління, зловживання алкоголем); особливості харчової поведінки (кратність прийомів їжі, страви та продукти, яким надається перевага, прихильність до кави) та їхня тривалість, зміни маси тіла та фізичної активності. Вивчався анамнез АГ (в тому числі спадковий) та пов'язаних з нею супутніх патологій (ГПМК, фібриляції передсердь та інших порушень ритму, ІХС, цукрового діабету, патології щитоподібної залози, тромбоемболічних ускладнень, СН), а також особливостей сну. Ретельно були проаналізовані скарги пацієнтів на момент огляду і госпіталізації, зібраний анамнез хвороби та з'ясована основна

причина госпіталізації (АГ та гіпертензивний криз, ІХС, наявність в анамнезі ІМ). В анкеті пацієнти вказували перелік препаратів, які приймали на амбулаторному етапі лікування з метою підтримання цільових рівнів АТ, та додаткових препаратів, які впливали на ліпідний обмін (інгібітори ГМК-КоА редуктази, фібрати).

Усім пацієнтам проводили тестування з метою визначення ступеня когнітивних порушень з використанням короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE) у модифікації С.М. Ковалю [160,161]. Інтерпретували результати MMSE залежно від кількості набраних балів, відповідно при набірні пацієнтом 29-30 балів вважали, що когнітивних порушень немає; 28 балів – наявність легких когнітивних порушень; 25-27 балів – помірних когнітивних порушень; 20-24 – розцінювали, як легку деменцію; 10-19 – помірну деменцію; та менше, ніж 10 балів свідчили про тяжку деменцію у пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла чи ожирінням.

Проводили антропометричне вимірювання пацієнтів, а саме: ОТ, ОС, зважування та визначення зросту. Масу тіла визначали зранку натще на медичних вагах. Для вимірювання зросту пацієнт стояв прямо на підлозі, поставивши разом стопи, а п'ятами, сідницями та лопатками торкався вертикальної опори. Вираховували ІМТ та індекс ОТ/ОС для визначення типу розподілу жирової тканини. Критеріями центрального типу абдомінального ожиріння вважали ОТ більше ніж 88 см у жінок та 102 см у чоловіків, та показник ОТ/ОС більше ніж 0,85 для жінок та 0,9 для чоловіків.

Під час об'єктивного обстеження проводили загальний огляд пацієнта зі звертанням уваги на колір шкіри, набухання шийних вен, характер відкладення підшкірної жирової клітковини, наявність та характер задишки, пастозність чи набряки на нижніх кінцівках з метою встановлення ознак СН.

Досліджували ефективність та частоту вимірювання АТ самостійно в домашніх умовах та комплаєнс пацієнтів у лікуванні АГ. Вимірювання АТ проводили на двох верхніх кінцівках після 5-хвилинного перебування у стані спокою сидячи двічі з інтервалом 2 хвилини за допомогою механічного

сфігмоманометра та враховували середнє значення показників АТ згідно з чинною клінічною настановою МОЗ України та Асоціації кардіологів №128 Артеріальна гіпертензія від 2017 р. Підрахунок пульсу здійснювали одночасно на двох променевих артеріях, звертаючи увагу на ритмічність, наповнення та силу пульсової хвилі.

Проведено перкуторне та аускультативне обстеження серця з метою визначення верхівкового поштовху, меж відносної та абсолютної серцевої тупості, наявності шумів у відповідних точках аускультатії з метою визначення ознак вроджених та набутих вад серця. Проведення перкуторного та аускультативного обстеження легень проводили з метою виявлення ослабленого дихання, хрипів, притуплення перкуторного звуку для визначення ознак СН та випоту у плевральних порожнинах, а також виключення супутньої легеневої патології. При проведенні пальпації живота була акцентована увага на розмірах печінки та селезінки, а також наявності флюктуації з метою діагностики випоту в черевній порожнині, як ознак СН.

### **2.2.2 Біохімічний аналіз крові**

На першу добу перебування у стаціонарі пацієнтам проводили забір венозної крові у пробірку з цитратом натрію 3,8% та з гелем і активатором згортання для подальшого проведення діагностичних заходів.

В умовах стаціонару усім особам проводили визначення наступних біохімічних показників: В-ліпопротеїдів, ЗХС, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ, ТГ, коефіцієнту атерогенності, глюкози, загального білірубину, АлАТ, АсАТ, креатиніну, сечовини. Додатково розраховували ШКФ за формулою 2021 СКД-ЕРІ Креатинін з врахуванням статі, віку та рівня креатиніну у мкмоль/л.

### 2.2.3 Методика визначення суми нітратів та нітритів

Сутність методу полягає у реакції утворення забарвленого комплексу з використанням реактиву Гріса [162]. До 0,1 мл гомогенату додавали 0,5 мл води, додавали 0,3 мл 3 н розчину хлорної кислоти з метою осаджування білка та центрифугували при 12000 g. До відібраного 0,27 мл супернатанта додавали 0,03 мл 3 М розчину аміаку, 0,06 0,1М розчину хлоридної кислоти, 0,6мл 10% розчину оцтової кислоти, приблизно 30 мг суміші (1:100) цинкового пилу та мангану сульфату (для відновлення нітрату до нітриту) та 0,54 мл реактиву Гріса. Реактиви були підготовлені на воді для ін'єкцій. Після утворення суміші, її ретельно струшували та центрифугували при 15000g, вимірювали екстинкцію супернатанту при довжині хвилі  $\lambda=550$  нм. Для контролю брали воду для ін'єкцій. Визначення концентрації робили за калібрувальним графіком та виражали у мкмоль/г.

### 2.2.4 Методика визначення активності аргінази

В основі методу визначення активності аргінази лежить її здатність каталізувати реакцію перетворення аргініну в орнітин та сечовину [163]. Її активність визначали за кількістю утвореної сечовини. Спочатку до 0,1 мл гомогенату додавали 0,4 мл фізіологічного розчину, та 0,1 мл буферу з 0,1 М гліцину/NaOH, рН 9,5; 0,1 мл 10 мМ  $MnCl_2$ , 0,1 мл 0.25 М аргініну, рН 9.5. Після цього проводили інкубацію при 37°C впродовж 30 хв. Продовження реакції припиняли додаванням 0,1 мл 10%  $H_2SO_4$ .

Надалі об'єм проби розводили дистильованою водою до 2 мл та додавали 0,1 мл 4% ізонітропропіофенолу (на 95% розчині етанолу). Кип'ятили впродовж 60 хв, після цього забезпечували охолодження при кімнатній температурі та через 20 хв вимірювали величину оптичної густини при 540 нм.

Активність ферменту виражали у мкмоль/хв×мл.

### 2.2.5 Методика визначення L-аргініну

Визначення концентрації L-аргініну в плазмі крові проводили на основі метода Алейнікової Т.Л. [164]. Змішували 0,5 мл плазми крові з 0,5 мл 5% трихлороцтової кислоти та проводили центрифугування впродовж 10-15 хв при 3000 об/хв. Відбирали 0,5 мл надосадової рідини, потім додавали 1 мл 5% розчину NaOH, 0,05 мл 0,02% спиртового розчину  $\alpha$ -нафтолу, 0,05мл гіпобромідного реактиву, 0,2 мл 10% розчину сечовини, додавали 2,25 мл дистильованої води. Настоювали 20 хв та розпочинали спектрофотометрію при довжині хвилі  $\lambda=500$  нм. Проби та контроль спектрофотометрували проти води. Контрольні проби містили ті самі реактиви, що і досліджувані зразки, окрім сироватки.

З метою побудови калібрувального графіка для визначення вмісту L-аргініну для контролю використовували хлорид аргініну. 5 мг солянокислого аргініну ( $C_6H_{15}O_2N_4Cl$ ) розчинили в 100 мл води – 5000 мкг. Було зроблено розведення з концентрацією від 5 до 40 мкг L-аргініну. Проводили аналогічний дослід. Результати були виражені у мкг/мл.

### 2.2.6 Методика визначення гідроген сульфід

Вимірювання вмісту  $H_2S$  в плазмі крові проводили на основі метода Dombkowski [165]. У пробірку досліджуваного зразка додавали до 0,5 мл 1 % ацетат цинку, 2,0 мл води та 0,1 мл плазми крові. Додавали 0,5 мл п-фенілендіаміну та 0,4 мл  $FeCl_3$ . Після ретельного змішування, проводили інкубацію впродовж 5 хв при кімнатній температурі. Пізніше додавали 1,0 мл 20% розчину трихлороцтової кислоти, струшували та центрифугували впродовж 20 хв при 3000 об/хв.

Контрольну пробу проводили за схемою до дослідної, проте замість плазми крові використовували 0,03 мл води та 0,07 мл розчину альбуміну. Приготування стандартної проби виконували так само як і дослідної, але замість плазми використовували ідентичний об'єм розчину стандарту (10 мкг/мл). Екстинкцію

досліджуваних проб вимірювали на фотоелектроколориметрі в кюветах товщиною 0,5 см проти води при  $\lambda = 540$  нм. Результати були виражені у мкмоль/л.

### **2.2.7 Методика визначення фактора фон Віллебранда у сироватці крові**

З метою кількісного визначення вмісту vWF у сироватці крові використовували імуноферментний аналіз (ELISA) та реактиви «Human Von Willebrand Factor (VWF) ELISA kit (Abcam). Після набування реагентами кімнатної температури (20-25°C), згідно з інструкцією підготували їх до використання. Видалили зайві смужки мікропланшетів з рамки планшетів та повернули їх негайно до пакета з фольги з осушувачем всередині та надійно запакували, щоб мінімізувати вплив водяної пари та зберігали у вакуумному десикаторі. Додали до кожної лунки 50 мкл стандарту vWF або зразка, ретельно струсили для заповнення лунки та руйнування бульбашок повітря, котрі утворились. Після цього закрили лунки герметичною стрічкою та очікували дві години. Надалі промили п'ять разів 200 мкл промивним буфером вручну. Перевертали кожного разу планшет та зціджували вміст та постукуючими рухами абсорбуючим паперовим рушником протерли з метою повного видалення рідини. При використанні автоматичного приладу, необхідно промити шість разів 300 мкл промивним буфером, а потім додавати реагент, перевернути планшет, злити вміст та постукати 4-5 разів по ньому, поставивши на поглинальний паперовий рушник, з метою видалення вологи.

Наступним етапом було додавання 50 мкл біотинильованих антитіл до vWF до кожної лунки та обережно постукати по планшету, щоб ретельно їх вкрити та видалити бульбашки, які могли утворитись. Проводити інкубацію впродовж 2-х годин. Ще раз промити планшет та додати 50 мкл кон'югату до кожної лунки, обережно потрясти планшет та інкубувати 30 хвилин. Знову промити пластину та додати 50 мкл хромогенового субстрату до кожної лунки та обережно потрясти, після цього при зовнішньому освітленні інкубувати впродовж 10 хвилин, або до

досягнення оптимальної щільності синього кольору. Додати 50 мкл стоп-розчину до кожної лунки та спостерігати за зміною забарвлення від синього до жовтого. Після цього негайно зчитати абсорбцію на рідері мікропланшетів на довжині хвилі 450 нм. З метою виправлення оптичних недоліків, якщо доступна корекція довжини хвилі, необхідно відняти показання при 570 нм від показників при 450 нм. Якщо це неможливо, необхідно зчитувати дані при 450 нм. Деякі нестабільні чорні частинки можуть утворюватись в ділянках високої концентрації після зупинки реакції приблизно на 10 хвилин. Необхідно проаналізувати дані та обчислити середнє значення дублікату або триплікату показання для кожного стандарту та досліджуваного зразка. Необхідно створити стандартну криву та графік, використовуючи стандартні концентрації на осі X та відповідні середні поглинання 450 нм на осі Y. З метою встановлення невідомого зразка на стандартній кривій, необхідно його значення помножити на фактор розведення. Рівень vWF виражали у мМО/мл.

### **2.2.8 Методика визначення адропіну у сироватці крові**

Для кількісного визначення концентрації адропіну у сироватці крові був використаний метод імуноферментного аналізу реактив «Human ENHO (Adropin) ELISA kit (FineTest). Метод ґрунтується на використанні сендвіч-імуносорбетного аналізу. Захоплювальне антитіло було розміщене у 96 лунок, а біотин кон'юговане антитіло використовували для виявлення антитіл. Стандарти, тестові зразки та біотин кон'юговані антитіла для визначення були послідовно додані та промиті буферним розчином. Додавали HRP-стрептавідин, а неприкріплені кон'югати промивали буферним розчином. Для візуалізації HRP-ферментної реакції використовували ТМВ субстрати. ТМВ був каталізований шляхом HRP для появи блакитного кольору продукту, який змінюється на жовтий після додавання кислотного стоп-розчину. Насиченість жовтого кольору була пропорційною до кількості цільового зразка, розміщеного на пластині. Була

відрахована оптична щільність О.Д. при 450 нм на мікропластиновому читачі, з подальшим вирахуванням концентрації адропіну.

Було відібрано 7 пробірних трубок та відмічено 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64 та одна порожня. До кожної пробірки було додано 0,3 мл буферного розчину для розведення. Додавали 0,3 мл стандартного розчину в першу пробірку з порожньою пробірки та добре перемішували. Пізніше з другої пробірки переносили 0,3мл у третю і ретельно перемішували, і відповідно з третьої у четверту, п'яту, шосту та сьому. Після кожного перенесення пробірку ретельно перемішували. Для контрольної пустої пробірки використовували розчин для розведення.

За годину до проведення експерименту готували розчин з антитілами, міченими біотином. Розрахунок необхідного загального об'єму робочого розчину проводили за формулою: 0,1 мл/частку × кількість часток (допустиме відхилення 0,1-0,2 мл більше, ніж загальний об'єм). Розводили антитіла для виявлення біотину з розчином для розведення антитіл у розведенні 1:100 та ретельно перемішували. За пів години до експерименту готували робочий розчин HRP-стрептавідин кон'югату. В ході експерименту розміщували стандартні, тестові та контрольні зразки на попередньо вимиту двічі пластинку.

Під час підготовки стандартів переносили по 100 мкл нульової пробірки, 1-ї, 2-ї, 3-ї, 4-ї, 5-ї, 6-ї пробірок та розчинника для розведення зразків. Надалі додавали по 100 мкл розведеного зразка до тестових лунок на пластині та проводили інкубацію впродовж 90 хв при температурі 37°C. Після цього був видалений вміст пластини та її промивали двічі промивним розчином. Поки пластина не встигла висохнути, додавали 100 мкл робочого розчину біотин-міченого антитіла та інкубували годину при температурі 37°C. Тричі промивали пластину промивним розчином та додавали 100 мкл робочого розчину HRP-стрептавідин кон'югату в кожен лунку, закривали та інкубували пів години при температурі 37°C. Після п'ятикратного промивання розчином, щоразу залишали розчин у лунках на 1-2 хвилини. Після цього додавали 90 мкл TMB Substrate та інкубували 10-20 хв при температурі 37°C. Після цього додавали 50 мкл стоп-розчину в кожен лунку та спостерігали за зміною забарвлення розчину на жовтий.



Після цього одразу вимірювали оптичну щільність при 450 нм з допомогою мікропланшетного рідера та проводили побудову калібрувального графіка, по якому проводили визначення концентрації адропіну, вираженої у пг/мл.

## 2.2.9 Інструментальні методи дослідження

### Електрокардіографічне обстеження

Електрокардіографію (ЕКГ) проводили за стандартною методикою після 5 хв перебування у стані спокою у 12 стандартних відведеннях зі швидкістю 25 мм/с з наступним визначенням частоти серцевих скорочень для передсердь та шлуночків, водія ритму, положення електричної осі серця, вольтажу зубців, тривалості інтервалів PQ, QRS, QT, а також оцінювали ознаки порушення ритму та провідності, реполяризації шлуночків, гіпертрофії окремих відділів серця за допомогою індексу Соколова-Лайона ( $S_{V1} + R_{V5} > 35\text{мм}$ ), вольтажного індексу Корнелла ( $R_{aVL} + S_{V3} > 20\text{ мм}$  для жінок та  $> 28\text{ мм}$  для чоловіків), та Левіса ( $RI+SIII > 25\text{ мм}$ ).

### Ехокардіографічне дослідження серця

Ехокардіографічне обстеження серця проводили з метою з'ясування структурно-функціонального стану міокарда з визначенням ФВ ЛШ, розмірів аорти та камер серця (правого шлуночка (ПШ), лівого передсердя (ЛП), кінцеводіастолічного розміру лівого шлуночка (ЛШ)), товщини міжшлуночкової перетинки (МШП) та задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ), стану клапанів серця, з подальшим розрахунком відносної товщини стінки лівого шлуночка (ВТС), маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) за нижче наведеними формулами [166].

$$ММЛШ (г) = 0,8 \times 1,04 \times ((МШП + ЛШ + ЗСЛШ)^3 - ЛШ^3) + 0,6 \quad (2.4)$$

$$ІММЛШ (г/м^2) = ММЛШ / ППТ \quad (2.5)$$

$$ППТ (м^2) = 0,007184 \times \text{зріст (см)}^{0,725} \times \text{маса тіла (кг)}^{0,425} \quad (2.6)$$

$$ВТС = ЗСЛШ \times 2 / ЛШ \quad (2.7)$$

де:

*ММЛШ* – маса міокарда лівого шлуночка

*МШП* – міжшлуночкова перетинка

*ЛШ* – лівий шлуночок

*ЗСЛШ* – задня стінка лівого шлуночка

*ІММЛШ* – індекс маси міокарда лівого шлуночка

*ППТ* – питома площа тіла

*ВТС* – відносна товщина стінки

Розрахунок питомої площі тіла здійснювали за стандартною формулою Дю Буа (1916).

Сегментарна скоротливість ЛШ була оцінена на 16 сегментах з метою виявлення ділянок нормальної сегментарної скоротливості ЛШ, гіпокінезу, акінезу та дискінезу, що свідчило про формування аневризми у пацієнтів після перенесеного ІМ.

Гіпертрофію ЛШ встановлювали за наступними ознаками: збільшення товщини МШП та/чи ЗСЛШ понад 1,1 см, збільшення ІММЛШ понад 95 г/м<sup>2</sup> у жінок та більше 115 г/м<sup>2</sup> у чоловіків. Визначали геометрію серця, враховуючи дані ІММЛШ та ВТС [167] (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

**Схема визначення геометрії серця за результатами проведеного ехокардіографічного обстеження серця**

Відносна товщина лівого шлуночка	> 0,42	Концентричне ремоделювання	Концентрична гіпертрофія
	≤ 0,42	Нормальна геометрія	Ексцентрична гіпертрофія
Відносна товщина стінки		≤ 95 для Ж	> 95 для Ж
		≤ 115 для Ч	> 115 для Ч
		ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	

## 2.3 Структура бази даних пацієнтів

Дані усіх пацієнтів вносили до єдиної бази, у якій були акумульовані усі дані, результати обстежень та анкетування, а також проведені статистичні підрахунки та аналіз отриманих результатів лабораторних та інструментальних обстежень пацієнтів та осіб контрольної групи. База даних була оформлена у вигляді файлу MS Excel.

До бази даних були занесені:

- Індивідуальні параметри: стать, вік, зріст, маса тіла, ІМТ, ОТ, ОС, ОТ/ОС, ВЖМ.
- Анамнестичні дані: наявність АГ, ожиріння, ІХС включно з перенесеним ІМ, стенокардією, порушеннями ритму та провідності, СН, ГПМК, цукрового діабету, перенесених оперативних втручань.
- Наявність шкідливих звичок: тютюнопаління, зловживання алкоголем, звичок харчової поведінки, особливостей прийому кави.
- Частоту вимірювання АТ самостійно вдома, регулярність прийому та перелік антигіпертензивних медикаментів.
- Результати клінічного обстеження: показники АТ та пульсу, дані перкуторного та аускультативного обстеження серця та легень.
- Результати отриманих лабораторних обстежень: глюкоза, загальний білірубін, АЛАТ, АсАТ, креатинін, сечовина, ШКФ, калій, натрій, хлориди, ЗХС, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ, ТГ,  $\beta$ -ліпопротеїди, коефіцієнт атерогенності, L-аргінін,  $\text{NO}_x$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ , активність аргінази, vWF, адропін.
- Результати електрокардіографічного обстеження серця: частота серцевих скорочень, джерело ритму, відхилення електричної осі серця, інтервали P-Q, Q-T, тривалість QRS, RI+RII+RIII, індекс Корнелла, Соколова-Лайона, Левіса, наявність екстрасистол, порушень ритму та провідності.
- Дані ехокардіографічного обстеження: розмір ПШ, ЛП, діаметр висхідного відділу аорти, товщина МШП, кінцево-діастолічний розмір ЛШ, ФВ ЛШ, ММЛШ, ІММЛШ та ВТС, а також вказана геометрія серця.

## **2.4 Статистична обробка результатів дослідження**

Статистичні обрахунки отриманих результатів проведені за допомогою ліцензійного програмного забезпечення Microsoft Office Excel 2010, GraphPad Prism 8.0.1. Дані були представлені як середні величини з середнім квадратичним відхиленням ( $M \pm \sigma$ ) для параметрів з правильним гаусівським розподілом, та медіани і процентилей (медіана (25%; 75%)) для показників з неправильним негаусівським розподілом величин. Нормальність розподілу визначали за правилом трьох сигм та за допомогою тесту Колмогорова-Смирнова. Для якісних параметрів вказували абсолютні величини та відсотки. Порівняння даних проводили з використанням Т-критерію Ст'юдента, U-критерій Манна-Уїтні та застосовували метод хі-квадрату для порівняння відсоткових значень. Кореляційні зв'язки визначали за методом Пірсона. Міжгрупову різницю вважали достовірною при значенні  $p < 0,05$ .

## **2.5 Біоетичні аспекти проведення дослідження**

Наукова робота із залученням пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла і ожирінням, а також практично здорових осіб з дотриманням норм Конституції України, Закону України «Про наукову та науково-технічну діяльність», Статуту Університету та Положення про комісію з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Перед початком обстеження усі особи підписували добровільну згоду на участь у дослідженні, яка була затверджена університетською комісією з біоетики (протокол № 10; 16.12.19) та відповідала стандартам Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (1964), а також Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» (1992).

Усі додаткові обстеження (визначення вмісту газотрансмітерів, vWF, адропіну) були виконані за особистий кошт дослідника. Можливими незручностями для учасників дослідження були: витрата часу для проведення додаткових обстежень та анкетування. Передбачувані ризики для учасників дослідження пов'язані з додатковим забором 10 мл венозної крові , однак ці ризики були мінімізовані, оскільки додатковий забір крові був проведений під час планового обстеження та не потребував додаткових інвазивних втручань.

Очікувана користь для учасника дослідження передбачала детальне вивчення його метаболічного профілю, визначення факторів ризику виникнення коморбідної патології, на основі чого була проведена оптимізація діагностичного та лікувального алгоритму.

Форма та алгоритм проведення наукового дослідження, а також інформована згода на участь у дослідженні були затверджені комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок за участю людини (витяг з протоколу № 10; 16.12.19 р. та № 9; 25.09.23 р.).

## РОЗДІЛ 3

### ХАРАКТЕРИСТИКА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПОЄДНАННІ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

АГ на тлі ожиріння має певні особливості перебігу за рахунок впливу адипоцитокінового дисбалансу, порушення гомеостазу газотрансмітерів, а також запального синдрому, котрі мають безпосередній та опосередкований вплив на тонус судин та регуляцію АТ. Тому проведено дослідження особливостей АГ у пацієнтів з коморбідним ожирінням та їх порівняння з особами з АГ на тлі надмірної маси тіла, а також практично здоровими особами з нормальною масою тіла.

#### 3.1 Особливості перебігу артеріальної гіпертензії у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням

Усі пацієнти були госпіталізовані з приводу гіпертонічного кризу. Найчастішими скаргами на момент поступлення були: біль голови з переважною локалізацією у потиличній ділянці, загальна слабкість, відчуття серцебиття, почервоніння обличчя, нудота, дискомфорт за грудиною та одноразове блювання. Окремо частка пацієнтів відмічала порушення зору, що проявлялись появою «мушок» і спалахів перед очима та короткотривалим розфокусуванням зору.

Анамнез АГ не мав достовірної різниці у пацієнтів з надмірною масою тіла ( $12,8 \pm 8,9$  років) та осіб з ожирінням ( $15,1 \pm 10,8$  років). Проте показники систолічного АТ були вірогідно вищими у осіб з ожирінням ( $160,7 \pm 13,5$  мм рт. ст.), порівняно з пацієнтами 1-ї групи з АГ та надмірною масою тіла ( $153,4 \pm 13,3$ ;  $p < 0,01$ ), тоді як показники діастолічного АТ залишились без змін (1 група –  $94,4 \pm 9,5$  мм рт.ст.; 2 група –  $95,2 \pm 7,1$  рт. ст.;  $p > 0,05$ ).

У структурі показників систолічного та діастолічного АТ відомо, що найбільше пацієнтів у двох групах мали показники АТ в межах 140-180/90-110 мм рт. ст. (табл. 3.1). Систолічний АТ  $< 140$  мм рт.ст. у 1 групі мали 2 осіб ( $2,9 \pm 2,0$

%), у 2 групі – 0 осіб, тоді як діастолічний АТ < 90 мм рт.ст. у 1 групі мали 10 пацієнтів ( $14,5 \pm 4,3$  %), у 2 групі – 5 ( $9,1 \pm 3,9$  %;  $p > 0.05$ ). Достовірно більше осіб 2-ї групи мали показники систолічного АТ  $\geq 180$  мм рт. ст., порівняно з пацієнтами 1-ї групи ( $p < 0.05$ ).

Таблиця 3.1

**Структура показників АТ у пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла чи ожирінням (%)**

Показники	Група 1 Пацієнти з АГ та надмірною масою тіла (n=69)	Група 2 Пацієнти з АГ та ожирінням (n = 55)	P
<b>Систолічний АТ</b>			
140-159 мм рт.ст.	53,6 %	38,2 %	>0.05
160-179 мм рт.ст.	34,8 %	41,8 %	>0.05
$\geq 180$ мм рт. ст.	7,2 %	20,0 %	<0.05
<b>Діастолічний АТ</b>			
90-99 мм рт.ст.	42,0 %	40,0 %	>0.05
100-109 мм рт.ст.	37,7 %	47,3 %	>0.05
$\geq 110$ мм рт. ст.	4,3 %	-	-
<b>Пульсовий АТ</b>			
30-50 мм рт.ст.	31,9 %	20,0 %	>0.05
>50	68,1 %	80,0 %	>0.05

Пульсовий АТ в осіб 1-ї групи був достовірно нижчим та становив  $59,0 \pm 10,0$  мм рт.ст., у 2 групі –  $65,6 \pm 13,1$  мм рт.ст ( $p < 0,01$ ). Нормальний рівень пульсового АТ 30-50 мм рт.ст. у групі пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла був частіше (22 (31,9 %)), порівняно з особами з АГ та ожирінням (11 (20,0 %;  $p > 0.05$ )).

При проведенні порівнянні пацієнтів за стадією АГ встановлено, що серед осіб двох груп не було осіб з АГ I стадії, оскільки усі хворі перебували на

стаціонарному лікуванні та мали тривалий анамнез АГ понад 10 років з ураженням органів-мішеней (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Структура АГ за стадіями, ступенями та серцево-судинним ризиком в обстежених групах пацієнтів (%)**

Показники	Всі пацієнти	1 група Пацієнти з АГ та надмірною масою тіла (n=69)	2 група Пацієнти з АГ та ожирінням (n = 55)	P при порівнянні 1-ї та 2-ї груп
<b>Стадія АГ</b>				
I стадія	-	-	-	>0,05
II стадія	75 %	78,3 %	70,1 %	>0,05
III стадія	25 %	23,2 %	27,3 %	>0,05
<b>Ступінь АГ</b>				
1 ступінь	45,2 %	53,6 %	27,3 %	<0,01
2 ступінь	45,2 %	39,1 %	52,7 %	>0,05
3 ступінь	12,9 %	5,8 %	21,8 %	<0,05
<b>Серцево-судинний ризик</b>				
Низький	-	-	-	
Середній	2,9 %	2,9 %	-	>0,05
Високий	6,5 %	5,8 %	7,3%	>0,05
Дуже високий	91,9 %	91,3 %	92,7%	>0,05

Серед пацієнтів 1-ї групи II стадія АГ була діагностована у 78,3% пацієнтів, III – в 23,2%, тоді як в осіб 2-ої групи II стадія АГ – в 70,1% осіб, III – в 27,3%. Достовірної різниці між групами не знайдено, що свідчить про однорідність розподілу пацієнтів. При врахуванні ступенів АГ встановлено, що 1 ступінь АГ переважав у пацієнтів 1-ї групи (53,6% – 1 група; та 27,3% – 2 група;  $p < 0,01$ ), а 2-й



(39,1% та 52,7%,  $p > 0,05$ ) та 3 ступені (5,8% та 21,8%;  $p < 0,05$ ) частіше зустрічались у пацієнтів з АГ та ожирінням.

Найбільша частка обстежених пацієнтів мала дуже високий серцево-судинний ризик, тоді як осіб з низьким ризиком виникнення серцево-судинних ускладнень впродовж наступних 10 років у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням не було. Достовірної різниці порівнюючи показники серцево-судинного ризику між пацієнтами двох груп не було знайдено.

Проаналізовано кореляційні зв'язки анамнезу АГ у загальній групі пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням і встановлено кореляцію між анамнезом АГ та віком, пульсовим АТ, рівнем сечовини, ШКФ (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Кореляційні зв'язки між анамнезом АГ, показниками систолічного, діастолічного та пульсового АТ та результатами обстеження пацієнтів**

Складова кореляційного зв'язку	r	p
Анамнез АГ		
Вік	0,278	<0,01
Пульсовий АТ	0,183	<0,05
Сечовина	0,197	<0,05
ШКФ	-0,296	<0,01
Систолічний АТ		
Маса тіла	0,207	<0,05
ІМТ	0,261	<0,01
ХС-ЛПНЩ	0,341	<0,01
Задня стінка ЛШ	0,241	<0,01
Адропін	-0,246	<0,05
Діастолічний АТ		
Адропін	-0,261	<0,05

Складова кореляційного зв'язку	r	p
Пульсовий АТ		
ІМТ	0,255	<0,01
ХС-ЛПНЩ	0,300	<0,05
Задня стінка ЛШ	0,253	<0,01

Додатково були проаналізовані кореляційні зв'язки між показниками АТ, та встановлено позитивну кореляцію між систолічним АТ та масою тіла, величиною ІМТ, рівнем ХС-ЛПНЩ, товщиною ЗСЛШ та негативну кореляцію з адропіном. Показники діастолічного АТ негативно корелювали з рівнем адропіну, а між величиною пульсового АТ та ІМТ, ХС-ЛПНЩ, та товщиною ЗСЛШ відмічено позитивний взаємозв'язок ( $p < 0,05$ ).

### **3.2 Коморбідність у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням**

При аналізі переліку супутніх патологій серед пацієнтів двох досліджуваних груп, встановлено, що превалюючим захворюванням була ІХС, яка маніфестувала стабільною стенокардією напруги, перенесеним в анамнезі ІМ та порушенням ритму за типом фібриляції передсердь (табл. 3.4).

При порівнянні наявної супутньої патології кардіологічного профілю у пацієнтів обстежених груп, встановлено, що блокада лівої ніжки пучка Гіса була діагностована достовірно частіше у осіб 2-ї групи з АГ та ожирінням ( $p < 0,05$ ), тоді як постінфарктний кардіосклероз зустрічався з однаковою частотою.

Отже можна зробити висновок, що в осіб з АГ та ожирінням структурне ураження міокарда із залученням провідної системи серця спостерігається частіше, порівняно з особами з АГ та надмірною масою тіла.

**Структура коморбідної серцево-судинної патології у пацієнтів обстежуваних груп (%)**

Супутня кардіологічна патологія	Група 1 Пацієнти з АГ та надмірною масою тіла (n=69)	Група 2 Пацієнти з АГ та ожирінням (n = 55)	P
Ішемічна хвороба серця	91,3 %	92,7 %	>0.05
Стабільна стенокардія напруги	71,0 %	78,2 %	>0.05
Постінфарктний кардіосклероз	15,9 %	21,8 %	>0.05
Фібриляція передсердь	26,1 %	30,9 %	>0.05
Тріпотіння передсердь	7,3 %	7,3 %	>0.05
Порушення ритму за типом екстрасистолії	15,9 %	5,5 %	>0.05
Суправентрикулярна тахікардія	4,4 %	-	-
Блокада лівої ніжки пучка Гіса	2,9 %	12,7 %	<0.05
Блокада правої ніжки пучка Гіса	2,9 %	9,1 %	>0.05

Серед супутніх патологій інших органів та систем найбільш поширеними були цукровий діабет 2 типу у пацієнтів двох груп та хронічне обструктивне захворювання легень серед осіб 1-ї групи. Достовірної різниці між частотою діагностування вище вказаних захворювань у пацієнтів обстежених груп не було (табл. 3.5).

**Структура супутньої патології у пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла та ожирінням (%)**

Супутня патологія	Група 1 Пацієнти з АГ та надмірною масою тіла (n=69)	Група 2 Пацієнти з АГ та ожирінням (n=55)	P
Цукровий діабет 2 типу	15,9 %	14,6 %	>0,05
Стан після ГПМК	2,9 %	3,6 %	>0,05
Пептична виразка шлунка та 12-палої кишки	8,7 %	5,5 %	>0,05
Жовчнокам'яна хвороба	7,3 %	5,5 %	>0,05
Сечокам'яна хвороба	5,8 %	7,3 %	>0,05
Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок	1,5 %	3,6 %	>0,05
Подагра	-	5,5 %	-
Хронічне обструктивне захворювання легень	11,6 %	3,6 %	>0,05

### **3.3 Особливості тютюнопаління серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням**

Беручи до уваги анамнез шкідливих звичок, встановлено, що з обстежених осіб 40 (32,3%) пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням курили. Власне 17 (24,6%) осіб 1 групи та 23 (41,8%) пацієнтів 2 групи мали анамнез тютюнопаління ( $p < 0,05$ ). Даним пацієнтам був вирахований індекс тютюнопаління за формулою: кількість викурених цигарок за день  $\times$  стаж тютюнопаління (у роках)/20. Достовірної різниці між стажем тютюнопаління (1 група 25,0 (10,0; 38,0) років; 2 група 30,0 (18,5; 37,5) років;  $p > 0,05$ ) та індексом

тютюнопаління (1 група 25,0 (10,0; 49,5); 2 група 30,0 (15,0; 45,0);  $p>0.05$ ) між двома групами пацієнтів не було знайдено (рис. 3.1).

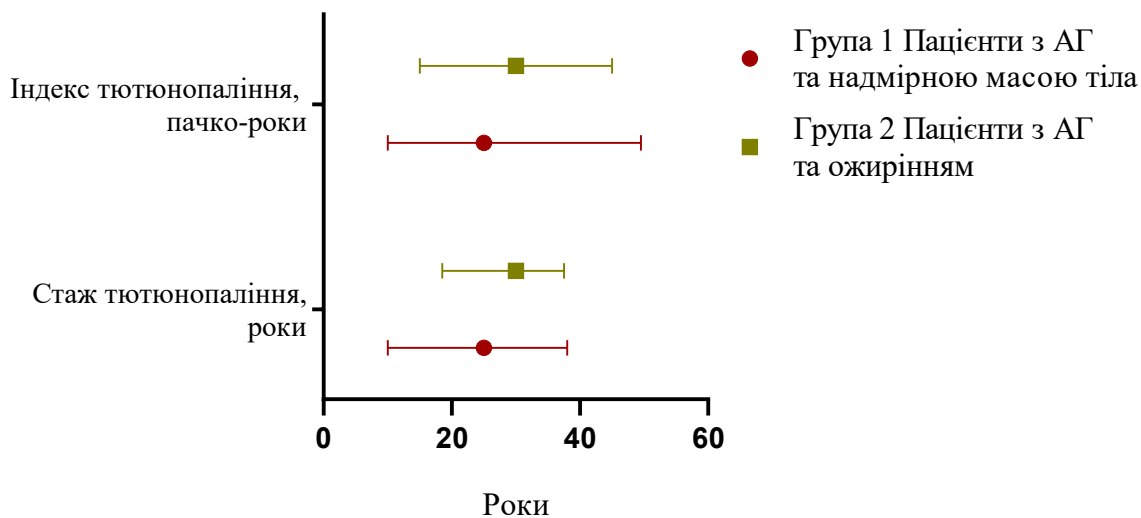


Рис. 3.1 Порівняльна характеристика стажу та індексу тютюнопаління серед пацієнтів обстежених груп.

### 3.4 Особливості результатів інструментального обстеження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням

ЕКГ залишається найбільш легкодоступним та рутинним обстеженням пацієнтів з серцево-судинною патологією, яке дозволяє верифікувати ознаки структурних змін міокарда, спричинених АГ, а саме гіпертрофію лівих відділів серця за рахунок зміни тривалості та амплітуди зубців у відведеннях, які відповідають за конкретні ділянки міокарда (табл.3.6).

**Показники електрокардіографічного обстеження пацієнтів двох груп  
( $M \pm \sigma$  /  $M$  (25%; 75%))**

Показники	Група 1 Пацієнти з АГ та надмірною масою тіла (n=69)	Група 2 Пацієнти з АГ та ожирінням (n=55)	Норма	P при порівнянні 1-ї та 2-ї груп
ЧСС, уд/хв	76,71 ± 10,19	79,67 ± 9,59	60-90	>0,05
Тривалість PQ, с	0,17 ± 0,03	0,16 ± 0,03	0,12-0,20	>0,05
Тривалість інтервалу QRS, с	0,08 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,06-0,10	>0,05
Тривалість інтервалу QT, с	0,35 ± 0,05	0,35 ± 0,06	0,38-0,42	>0,05
R1+R2+R3, мм	14,5 (11,0; 18,5)	14,0 (11,5; 17,0)	15-22	>0,05
Висота зубця R в aVL, мм	5,0 (2,0; 7,0)	4,0 (3,0; 8,0)	<12	>0,05
Індекс Корнелла, мм	12,0 (9,0; 17,0)	14,0 (10,0; 18,5)	Ж: <20 Ч: <28	>0,05
Індекс Соколова- Лайона, мм	20,0 (14,0; 24,0)	17,0 (12,5; 22,5)	<35	>0,05
Індекс Левіса, мм	10,0 (5,0; 14,0)	9,0 (7,0; 16,0)	<25	>0,05

У структурі показників електрокардіографічного обстеження, більша частка пацієнтів двох груп мали відхилення електричної осі серця вліво, синусовий ритм, проте не було знайдено різниці при проведенні порівняння між групами обстежених пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням (табл. 3.7).

**Структура показників електрокардіографічного обстеження у пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла чи ожирінням (%)**

Показники	Група 1 Пацієнти з АГ та надмірною масою тіла (n=69)	Група 2 Пацієнти з АГ та ожирінням (n=55)	P
<b>Електрична вісь серця</b>			
Нормальна	40,6 %	29,1 %	>0.05
Відхилення вліво	58,0 %	67,3 %	>0.05
Відхилення вправо	1,4 %	3,6 %	>0.05
<b>Серцевий ритм</b>			
Синусовий	84,1 %	76,4 %	>0.05
Несинусовий	15,9 %	23,6 %	>0.05
<b>Індекси, які свідчать про гіпертрофію ЛШ</b>			
Індекс Корнелла Ж: >20 мм, Ч: >28 мм	5,8 %	10,9 %	>0.05
Індекс Соколова-Лайона >35 мм	4,3 %	3,6 %	>0.05
Індекс Левіса >25 мм	4,3 %	1,4 %	>0.05

За результатами проведеного ехокардіографічного обстеження встановлено, що у пацієнтів двох груп спостерігали збільшення розмірів ЛП, товщини МШП, ЗСЛШ, ММЛШ, ІММЛШ та ВТС, а також незначне зниження ФВ ЛШ (табл. 3.8). При порівнянні між групами встановлено, що у пацієнтів з АГ та ожирінням достовірно більшою є товщина ЗСЛШ, ММЛШ та ВТС ( $p < 0,05$ ). Дані зміни є характерними для тривалого анамнезу АГ та перевантаження лівих відділів серця.

**Показники ехокардіографічного обстеження серця у пацієнтів двох груп ( $M \pm \sigma$ )**

Показники	Група 1 Пацієнти з АГ та надмірною масою тіла (n=69)	Група 2 Пацієнти з АГ та ожирінням (n=55)	Норма	P при порівнянні 1-ї та 2-ї груп
ПШ, см	2,59 ± 0,33	2,58 ± 0,31	0,9-2,6	>0,05
ЛП, см	4,07 ± 0,53	4,24 ± 0,49	1,9-4,0	>0,05
Аорта, см	3,32 ± 0,32	3,33 ± 0,34	2,0-3,7	>0,05
МШП, см	1,22 ± 0,17	1,28 ± 0,17	0,6-1,1	>0,05
ЗСЛШ, см	1,14 ± 0,12	1,22 ± 0,12	0,6-1,1	<0,01
Кінцеводіастолічний розмір ЛШ, см	5,07 ± 0,51	5,15 ± 0,53	3,5-5,7	>0,05
ФВ ЛШ, %	53,97 ± 9,75	54,51 ± 8,28	>55	>0,05
ММЛШ, г	237,73 ± 61,82	265,07 ± 70,37	Ж: 67-162 Ч: 88-224	<0,05
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	122,33 ± 28,98	128,22 ± 32,17	Ж: 43-95 Ч: 49-115	>0,05
ВТС	0,45 ± 0,06	0,48 ± 0,05	≤0,45	<0,05

За результатами дослідження встановлено, що анамнез АГ спричиняє розвиток структурних змін міокарда у пацієнтів, а саме дилатацію ЛП, гіпертрофію МШП, ЗСЛШ з відповідним збільшенням ММЛШ та ІММЛШ, що стає причиною формування систолічної дисфункції ЛШ та розвитку СН.

У таблиці 3.9 відображена структура показників ехокардіографічного обстеження серед пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням з врахуванням нормальних значень та відхилень від норми. Достовірно більше



пацієнтів з АГ та ожирінням мали збільшені розміри ЛП, товщину ЗСЛШ, ММЛШ та ВТС, порівняно з особами з АГ та надмірною масою тіла. ФВ ЛШ нижче норми спостерігалась у 45 пацієнтів двох груп ( $36,3 \pm 4,3$  %), що свідчить про прогресування СН.

Таблиця 3.9

**Структура показників ехокардіографічного обстеження серед пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням з врахуванням нормальних значень та відхилень від норми (%)**

Показники	Група 1 Пацієнти з АГ та надмірною масою тіла (n=69)		Група 2 Пацієнти з АГ та ожирінням (n=55)		P
	Нормальні значення	Не відповідають нормі	Нормальні значення	Не відповідають нормі	
ПШ	69,7 %	30,4 %	70,9 %	29,1 %	>0,05
ЛП	53,6 %	46,4 %	32,7 %	67,3 %	<0,05
Аорта	89,9 %	10,1 %	90,9 %	9,1 %	>0,05
МШП	33,3 %	66,7 %	21,8 %	78,2 %	>0,05
ЗСЛШ	50,7 %	49,3 %	25,5 %	74,5 %	<0,01
Кінцеводіасто- лічний розмір ЛШ	92,8 %	7,2 %	90,9 %	9,1 %	>0,05
ФВ ЛШ	62,3 %	37,7 %	65,5 %	34,5 %	>0,05
ММЛШ	30,4 %	69,6 %	12,7 %	87,3 %	<0,05
ІММЛШ	33,3 %	66,7 %	30,9 %	69,1 %	>0,05
ВТС	52,2 %	47,8 %	29,1 %	70,9 %	<0,01

Проаналізувавши структуру відхилень від норми показників ехокардіографії, встановлено, що дилатація ЛП (67,3 % проти 46,4 %;  $p < 0,05$ ), а

також збільшення товщини ЗСЛШ (74,5 % проти 49,3 %;  $p < 0,01$ ), ММЛШ (87,3 % проти 69,6 %;  $p < 0,05$ ) та ВТС (70,9 % проти 47,8 %;  $p < 0,01$ ) достовірно частіше спостерігались у пацієнтів 2-ї групи з АГ та ожирінням.

Встановлено ряд показників, з якими відмічені достовірні кореляційні зв'язки з ФВ ЛШ та які можуть потенційно впливати на розвиток чи передувати виникненню СН (табл. 3.10). Відмічено що величина ФВ ЛШ позитивно корелювала з тривалістю сну впродовж доби, електрокардіографічною сумою зубців R у стандартних відведеннях та  $SpO_2$ , а також відмічений ряд негативних кореляційних зв'язків з кількістю випитих горняток кави за добу, ЧСС, тривалістю QRS, розмірами ПШ, ЛП та ЛШ, а також величиною ММЛШ та ІММЛШ ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.10

**Кореляційні зв'язки між величиною ФВ ЛШ та результатами обстеження пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням**

Складова кореляційного зв'язку	r	p
Тривалість сну/добу	0,208	<0,05
Кількість спожитої кави/добу	-0,287	<0,05
ЧСС	-0,405	<0,01
QRS	-0,260	<0,01
RI+RII+RIII	0,288	<0,01
ПШ	-0,253	<0,01
ЛП	-0,444	<0,01
ЛШ	-0,444	<0,01
ММЛШ	-0,297	<0,01
ІММЛШ	-0,346	<0,01
$SpO_2$	0,388	<0,01

Дилатація лівих камер серця має несприятливий прогноз для серцево-судинної патології та асоційована з розвитком несприятливих подій. Збільшення розмірів ЛП пов'язане з розвитком фібриляції передсердь, яка є фактором ризику

тромбоемболічних подій серед пацієнтів з АГ. Саме тому, актуальною метою є пошук нових маркерів ураження міокарда на ранніх етапах діагностики пацієнтів з серцево-судинною патологією.

Усім пацієнтам проводили визначення типу геометрії серця з врахуванням ВТС та ІММЛШ (табл 3.11).

Таблиця 3.11

**Принцип визначення типу геометрії серця з врахуванням ВТС та ІММЛШ для чоловіків та жінок**

Відносна товщина стінки лівого шлуночка	> 0,42	Концентричне ремоделювання	Концентрична гіпертрофія
	≤ 0,42	Нормальна геометрія	Ексцентрична гіпертрофія
		≤ 95 для Ж	> 95 для Ж
		≤ 115 для Ч	> 115 для Ч
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>			

Наявність АГ зумовила появу змін геометрії лівого шлуночка. Аналізуючи структуру геометрії серця та наявності ремоделювання та гіпертрофії міокарда, встановлено, що нормальна геометрія спостерігалась достовірно частіше у пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

**Структура геометрії серця та наявності ремоделювання та гіпертрофії (%)**

Показники	Група 1 Пацієнти з АГ та надмірною масою тіла (n=69)	Група 2 Пацієнти з АГ та ожирінням (n=55)	P
Нормальна геометрія	14,9 %	3,6 %	<0,05
Концентричне ремоделювання	18,8 %	25,4 %	>0,05
Концентрична гіпертрофія	47,8 %	56,4 %	>0,05
Ексцентрична гіпертрофія	18,8 %	14,5 %	>0,05

Лише 9,7 % осіб двох груп мали нормальну геометрію ЛШ. Найбільш поширеною була концентрична гіпертрофія міокарда (51,6 %) та зустрічалась приблизно однаково у двох групах.

Спостерігалась тенденція до частішого поширення нормальної геометрії серця (14,9 % проти 3,6 %;  $p < 0,05$ ) та ексцентричної гіпертрофії (18,8 % проти 14,5 %;  $p > 0,05$ ) в осіб з АГ та надмірною масою тіла, тоді як концентричне ремоделювання зустрічалось дещо частіше в групі 2 (25,4 % проти 18,8 %;  $p > 0,05$ ), проте дані зміни не мали достовірності.

### **3.5 Результати біохімічного аналізу крові у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням**

Основні показники біохімічного аналізу крові не мали достовірної різниці при порівнянні пацієнтів двох груп (табл. 3.13). Відмічено вірогідне зниження вмісту калію у пацієнтів з АГ та ожирінням. Проте встановлено, що рівень глюкози венозної крові перевищував референтні значення у 34,78 % пацієнтів 1-ї групи та 30,91 % осіб у другій групі ( $p > 0,05$ ).

При аналізі показника ШКФ з'ясовано, що серед пацієнтів двох груп (група 1 – 50,7 %, група 2 – 40,0%) превалювала ШКФ в межах 60-89 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>, що відповідає 2-ій стадії ХХН. Достовірно значущими дані показники при порівнянні груп не були ( $p > 0,05$ ).

Встановлено ряд кореляційних зв'язків між ШКФ та віком ( $r = -0,467$ ;  $p < 0,01$ ), анамнезом АГ ( $r = -0,275$ ;  $p < 0,01$ ), ІМТ ( $r = -0,190$ ;  $p < 0,05$ ), ВЖМ ( $r = -0,362$ ;  $p < 0,01$ ), рівнем ХС-ЛПВЩ ( $r = 0,292$ ;  $p < 0,05$ ), натрію ( $r = -0,202$ ;  $p < 0,05$ ) та ВТС ( $r = -0,240$ ;  $p < 0,01$ ).

**Показники лабораторного обстеження пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням (М ± σ / М (25%; 75%))**

Показники	Група 1 Пацієнти з АГ та надмірною масою тіла (n=69)	Група 2 Пацієнти з АГ та ожирінням (n=55)	P
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,3; 6,9)	6,3 ± 2,0	>0,05
Загальний білірубін, ммоль/л	12,6 (10,9; 16,7)	11,9 (10,9; 14,6)	>0,05
АлАТ, од/л	24,3(18,8; 34,2)	24,8 (20,0; 36,6)	>0,05
АсАТ, од/л	25,6 (19,2; 33,1)	25,7 (18,5; 34,9)	>0,05
Креатинін, мкмоль/л	96,1 ± 23,1	99,2 ± 29,3	>0,05
Сечовина, ммоль/л	6,2 (5,3; 7,6)	6,9 ± 2,3	>0,05
ШКФ, мл/хв/1,73м <sup>2</sup>	72,8 ± 18,6	68,4 ± 20,6	>0,05
Калій, ммоль/л	4,4 ± 0,5	4,3 ± 0,4	<0,05
Натрій, ммоль/л	140,9 ± 2,3	140,5 ± 3,3	>0,05

**3.6 Особливості антропометричного обстеження пацієнтів з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням**

Аналізуючи антропометричні параметри пацієнтів обстежуваних груп, було вираховано ІМТ, ОТ/ОС та ВЖМ. ІМТ достовірно був більшим серед усіх осіб досліджених груп, та окремо при порівнянні між жінками та чоловіками пацієнтів двох груп, тоді як різниця співвідношення ОТ/ОС мала вірогідну різницю лише у випадку з особами чоловічої статі. Показник ВЖМ був достовірно більшим у пацієнтів з АГ та ожирінням (табл. 3.14).

**Антропометричні параметри та підрахунки у пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла і ожирінням з врахуванням статі**

Група 1 Пацієнти з АГ та надмірною масою тіла (n=69)			Група 2 Пацієнти з АГ та ожирінням (n=55)			P
Всі особи (n=69)	Чоловіки (n=43)	Жінки (n=26)	Всі особи (n=55)	Чоловіки (n=26)	Жінки (n=29)	
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )						
27,8 ± 1,5	27,4 ± 1,4	28,4 ± 1,3	34,3 ± 3,1	34,1 ± 2,8	34,5 ± 3,4	<0,01 <sup>1</sup> <0,01 <sup>2</sup> <0,01 <sup>3</sup>
ОТ/ОС						
1,01 ± 0,13	1,10 ± 0,04	0,87 ± 0,09	1,01 ± 0,16	1,16 ± 0,10	0,88 ± 0,04	>0,05 <sup>1</sup> <0,01 <sup>2</sup> >0,05 <sup>3</sup>
ВЖМ						
33,6 ± 7,1	28,6 ± 2,0	41,9 ± 3,0	40,3 ± 7,5	33,8 ± 4,1	46,1 ± 4,0	<0,01 <sup>1</sup> <0,01 <sup>2</sup> <0,01 <sup>3</sup>

Примітки: <sup>1</sup> – порівняння всіх пацієнтів двох груп,

<sup>2</sup> – порівняння осіб чоловічої статі двох досліджуваних груп;

<sup>3</sup> – порівняння осіб жіночої статі двох досліджуваних груп.

У дослідженні вивчали, яка кількість пацієнтів досягнула граничних значень в антропометричних показниках, які свідчать на користь ожиріння. Згідно з рекомендаціями ВООЗ для ОТ/ОС було встановлено 0,9 для чоловіків, та 0,85 для жінок, межовими значеннями ВЖМ для чоловіків використовували 22,8 та 33,9 – для пацієнтів жіночої статі. Дані показники досліджували окремо від ІМТ та проводили порівняльний аналіз для кожного пацієнта щодо більш точної діагностики ожиріння. У табл. 3.15 представлено структуру досягнення граничних

значень ІМТ, ОТ/ОС та ВЖМ пацієнтами з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням з врахуванням статі.

Таблиця 3.15

**Структура досягнення граничних значень ОТ/ОС та ВЖМ пацієнтами з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням з врахуванням статі n (%)**

Група 1 Пацієнти з АГ та надмірною масою тіла (n=69)		Група 2 Пацієнти з АГ та ожирінням (n=55)		P
Чоловіки (n=43)	Жінки (n=26)	Чоловіки (n=26)	Жінки (n=29)	
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )				
0	0	100 %	100 %	-
ОТ/ОС				
100 %	57,7 %	100 %	100 %	>0,05 <0,01*
ВЖМ				
100 %	100 %	100%	100%	<0,01 <0,01*

Примітки: \* - достовірність при порівнянні результатів серед осіб жіночої статі.

Встановлено, що 100% осіб з АГ та надмірною масою тіла за показниками ВЖМ досягли граничних значень, які характерні для ожиріння. Це може бути пов'язано з переважанням вісцерального типу нагромадження надмірної кількості жирової тканини, яка є більш прогностично несприятливою.

### **3.7 Особливості когнітивних порушень у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням**

Усім пацієнтам було проведено тестування за шкалою MMSE у модифікації С.М. Ковалю (табл. 3.16). Відомо, що у більшості пацієнтів двох груп

діагностовано помірні когнітивні порушення (1 група – 44,9 %; 2 група – 43,6 %) та легку деменцію (1 група – 26,1 %; 2 група – 34,6 %). У пацієнтів 1 групи було відмічено тенденцію до частішої відсутності когнітивних порушень, натомість у 2-ій групі знайдено 4 випадки помірної деменції серед пацієнтів з АГ та ожирінням.

Таблиця 3.16

**Структура когнітивних порушень у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням (%)**

Показники	Група 1 Пацієнти з АГ та надмірною масою тіла (n=69)	Група 2 Пацієнти з АГ та ожирінням (n=55)	P
Відсутність когнітивних порушень	17,4 %	7,3 %	>0,05
Легкі когнітивні порушення	11,6 %	7,3 %	>0,05
Помірні когнітивні порушення	44,9 %	43,6 %	>0,05
Легка деменція	26,1 %	34,6 %	>0,05
Помірна деменція	-	4 (7,3 %)	-
Тяжка деменція	-	-	-

Аналізуючи результати тестування осіб обстежених груп, встановлено, що серед пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла відмічено достовірно вищі результати тестування, порівняно з особами з АГ та ожирінням. Загальна кількість балів при тестуванні, а також результати підрахунку отриманих балів за I, II, V та VII розділи були достовірно вищими у пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла ( $p < 0,05$ ; табл. 3.17).

Встановлено, що в осіб з АГ та ожирінням була достовірно зниженою здатність до орієнтації, можливість негайно запам'ятовувати необхідну



інформацію, функції мовлення, а також здатність виконувати трикомпонентну команду, порівняно з особами з АГ та надмірною масою тіла.

Таблиця 3.17

**Кількість балів, набраних при проходженні тестування за шкалою  
MMSE у модифікації С.М. Коваля**

Всі пацієнти	Група 1 Пацієнти з АГ та надмірною масою тіла (n=69)	Група 2 Пацієнти з АГ та ожирінням (n=55)	Максимальна кількість отриманих балів	P
Загальна сума балів				
25,4 ± 2,8	26,0 ± 2,4	24,5 ± 3,1	30	<0,01
I. Оцінка здатності до орієнтації				
8,6 ± 1,1	8,8 ± 1,1	8,3 ± 1,2	10	<0,01
II. Оцінка негайної пам'яті та здатності до запам'ятовування				
2,7 ± 0,5	2,7 ± 0,5	2,7 ± 0,5	3	>0,05
III. Оцінка уваги та здатності до рахунку				
3,7 ± 1,2	3,9 ± 1,1	3,5 ± 1,4	5	>0,05
IV. Оцінка можливості відтворення слів				
2,3 ± 0,7	2,3 ± 0,7	2,3 ± 0,7	3	>0,05
V. Оцінка мовленнєвих функцій				
3,7 ± 0,5	3,8 ± 0,4	3,6 ± 0,6	4	<0,01
VI. Оцінка навичок письма				
1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	1,0 ± 1,0	1	-
VII. Оцінка здатності виконання трьохетапної команди				
2,9 ± 0,4	2,9 ± 0,3	2,8 ± 0,4	3	<0,05
VIII. Оцінка здатності до конструктивного праксису				
0,5 ± 0,5	0,6 ± 0,5	0,5 ± 0,5	1	>0,05

Були встановлені кореляційні зв'язки між кількістю балів, набраних при тестуванні за шкалою MMSE та віком ( $r=-0,484$ ;  $p<0,01$ ), ІМТ ( $r=-0,324$ ;  $p<0,01$ ), ВЖМ в осіб жіночої статі ( $r=-0,355$ ;  $p<0,01$ ), ВЖМ ( $r=-0,191$ ;  $p<0,05$ ), ОТ ( $r=-0,228$ ;  $p<0,05$ ), ОТ/ОС в осіб чоловічої статі ( $r=-0,304$ ;  $p<0,05$ ), діаметром висхідного відділу аорти ( $r=-0,241$ ;  $p<0,01$ ), а також рівнем  $SpO_2$  ( $r=0,2431$ ;  $p<0,01$ ) у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням.

### ***Висновки до розділу 3***

1. Анамнез АГ у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням становив понад 10 років. Показники систолічного та пульсового АГ були достовірно вищими в осіб з АГ та ожирінням, та, відповідно більша кількість пацієнтів з АГ та ожирінням мали 3 ступінь АГ. У більшості пацієнтів встановлені високий та дуже високий серцево-судинний ризик.
2. Найчастішими супутніми патологіями з боку ССС була ІХС, яка проявлялась стенокардією спокою, постінфарктним кардіосклерозом та порушенням ритму за типом фібриляції передсердь. Достовірно частіше діагностували блокаду лівої ніжки пучка Гіса у пацієнтів з АГ на тлі ожиріння. Серед патологій інших органів та систем найбільш поширеними були цукровий діабет 2 типу та хронічне обструктивне захворювання легень. Серед осіб з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням 32,3% мали анамнез тютюнопаління.
3. За результатами електрокардіографічного та ехокардіографічного обстеження, встановлені ознаки, характерні для тривалого анамнезу АГ, а саме відхилення електричної осі серця вліво, збільшення розмірів ЛП, товщини МШП, ЗСЛШ, зростання ММЛШ та ІММЛШ та ВТС. Достовірно частіше гіпертрофію стінок та збільшення розмірів ЛП спостерігали в осіб з АГ на тлі ожиріння.
4. За типом геометрії ЛШ найбільш поширеною була концентрична гіпертрофія міокарда, проте у пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла відмічали тенденцію до більш частішої діагностики нормальної геометрії ЛШ.

5. Враховуючи результати біохімічного аналізу крові відмічено достовірно нижчий рівень калію у пацієнтів з АГ та ожирінням. Встановлено, що зі зростанням ІМТ спостерігаємо зниження ШКФ. Власне у пацієнтів двох груп більша частка осіб мала ШКФ в межах 60-89 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>, що відповідає 2-й стадії ХХН.
6. При проведенні тестування за шкалою MMSE у модифікації С.М. Ковалю, встановили, що у більшій частині пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням діагностовано помірні когнітивні порушення та легку деменцію. У пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла відмічали тенденцію до частішої відсутності когнітивних порушень та достовірно вищі результати тестування, порівняно з особами з АГ та ожирінням.

*Результати дослідження, описані у розділі 3, опубліковані в наступних наукових працях: [9][2][113].*

## РОЗДІЛ 4

### ГАЗОТРАНСМІТЕРИ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

Попри велику кількість груп антигіпертензивних препаратів, а також схем лікування АГ, вагома частка пацієнтів має високі показники АТ, а також звертається за медичною допомогою на етапі наявних органічних змін з боку органів-мішеней. Доцільним рішенням у цій ситуації є пошук альтернативних та доступних методів своєчасної діагностики АГ та її ускладнень.

Газотрансмітери – це невеликого розміру газові медіатори, котрі синтезуються ендогенно та беруть участь у роботі ССС та регуляції АТ [12,13,61,168]. У дослідженні проведено визначення вмісту  $\text{NO}_x$ , L-аргініну, аргінази та  $\text{H}_2\text{S}$ .

#### 4.1 Рівень $\text{NO}_x$ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням

$\text{NO}$  – це важлива газова молекула, яку практично неможливо визначити у сироватці крові, оскільки це нестабільна сполука, вона швидко перетворюється на  $\text{NO}_x$ , вміст яких і був досліджений. Додатково визначали рівень L-аргініну, який використовується у якості основного субстрату для синтезу  $\text{NO}$  та активність аргінази, яка каталізує процес розщеплення L-аргініну до L-орнітину та сечовини, та інгібує активність NOS, впливаючи на синтез  $\text{NO}$  [169,170].

Рівень  $\text{NO}_x$  у всіх пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла і ожирінням становив  $2,47 \pm 0,64$  мкмоль/г, тоді як в осіб контрольної групи –  $4,69 \pm 1,22$  мкмоль/г ( $p < 0.01$ ). Оскільки рівень  $\text{NO}_x$  був достовірно нижчим в осіб з АГ та надмірною масою тіла та ожирінням, можна зробити висновок про негативний вплив цих станів на рівень нітратів і нітритів (рис 4.1).

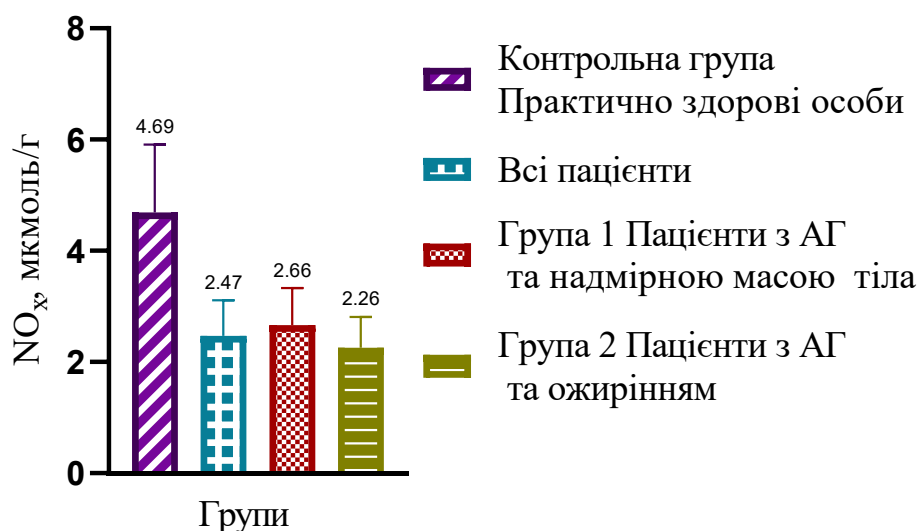


Рис. 4.1 Рівні NO<sub>x</sub> серед обстежених пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, а також практично здорових осіб контрольної групи.

Рівень L-аргініну, який виступає субстратом для синтезу NO не мав достовірних змін в осіб з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням ( $88,4 \pm 19,4$  мкг/мл), порівняно з контрольною групою практично здорових осіб ( $89,9 \pm 27,9$  мкг/мл) (рис 4.2).



Рис 4.2 Рівні L-аргініну серед осіб з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням та осіб контрольної групи.

Активність аргінази мала тенденцію до підвищення на тлі АГ у поєднанні з надмірною масою тіла та ожирінням ( $0,25 \pm 0,07$  мкмоль/хв×мг протеїну)

порівняно з контрольною групою ( $0,24 \pm 0,04$  мкмоль/хв×мг протеїну) проте дані зміни не були достовірними при порівнянні груп ( $p > 0,05$ ; рис 4.3). Встановлено, що рівень L-аргініну корелював вмістом  $H_2S$  ( $r = 0.710$ ;  $p < 0.01$ ) та  $NO_x$  ( $r = 0,785$ ;  $p < 0.01$ ) у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням.

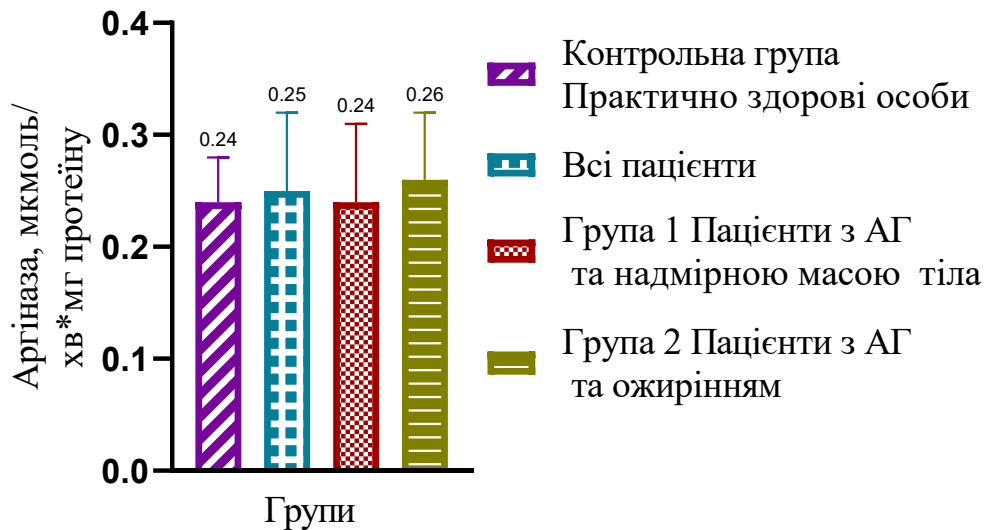


Рис. 4.3 Активність аргінази серед осіб з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням та осіб контрольної групи.

Аналізуючи показники пацієнтів двох досліджуваних груп відмічено, що рівень  $NO_x$  був достовірно найнижчим в осіб з АГ та ожирінням (2 група –  $2,26 \pm 0,55$  мкмоль/г; 1 група –  $2,66 \pm 0,67$  мкмоль/г;  $p < 0.05$ ), тоді як активність аргінази навпаки була дещо вищою (2 група –  $0,26 \pm 0,06$  мкмоль/хв×мг протеїну; 1 група –  $0,24 \pm 0,07$  мкмоль/хв×мг протеїну;  $p > 0,05$ ), а рівень L-аргініну незначно зниженим (1 група –  $91,25 \pm 20,65$  мкг/мл; 2 група –  $85,0 \pm 17,8$  мкг/мл  $p > 0,05$ ).

Враховуючи зниження рівня  $NO_x$  у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, ймовірно, що не лише наявність обтяженого серцево-судинного анамнезу, але і коливання ІМТ та накопичення підшкірної жирової клітковини мали негативний вплив на вміст даних молекул.

Розраховували кореляційні зв'язки між рівнем  $NO_x$  та анамнестичними, антропометричними даними та показниками лабораторних та інструментальних обстежень серед усіх пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням встановлена достовірна кореляція знайдена між вмістом  $NO_x$  та ОТ ( $p < 0.05$ ),

співвідношенням ОТ/ОС ( $p < 0.01$ ), ЧСС ( $p < 0.01$ ), L-аргініном ( $p < 0.01$ ),  $H_2S$  ( $p < 0.01$ ) (табл. 4.1). Додатково серед пацієнтів жіночої статі з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням встановлено кореляційні зв'язки між рівнем  $NO_x$  та ВЖМ ( $p < 0.05$ ) і ОТ/ОС ( $p < 0.01$ ).

Таблиця 4.1

**Достовірні кореляційні зв'язки між концентрацією  $NO_x$  та результатами обстеження пацієнтів двох груп**

Параметри	Коефіцієнт кореляції	P
ВЖМ в осіб жіночої статі	-0,496	<0.05
ОТ	-0,283	<0.05
ОТ/ОС	-0,236	<0.01
ОТ/ОС в осіб жіночої статі	-0,633	<0.01
ЧСС	0,352	<0.01
L-аргінін	0,785	<0.01
$H_2S$	0,758	<0.01

На рис. 4.4 та 4.5 продемонстровано графічне зображення достовірної кореляції між  $NO_x$  та ВЖМ у жінок з АГ, надмірною масою тіла, а також ОТ у всіх пацієнтів.

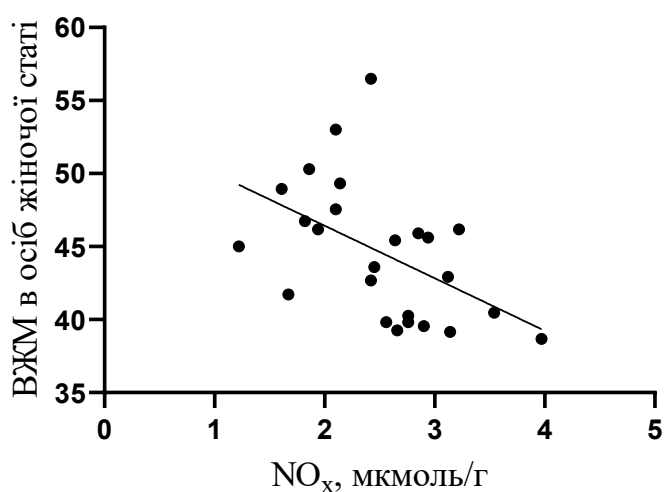


Рис. 4.4 Кореляція рівня  $NO_x$  з ВЖМ у пацієнтів жіночої статі з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням.

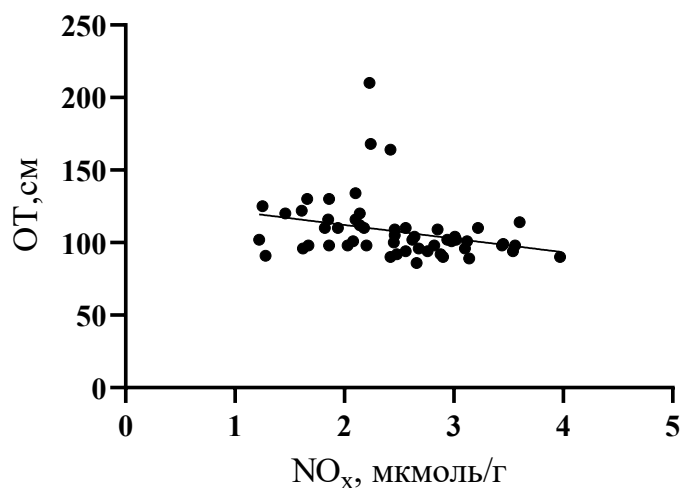


Рис. 4.5 Кореляція рівня  $\text{NO}_x$  з ОТ у пацієнтів з АГ з надмірною масою тіла та ожирінням.

Графічне представлення кореляційних зв'язків між рівнем  $\text{NO}_x$  та співвідношенням ОТ/ОС у осіб жіночої статі, які ввійшли до складу двох обстежених груп, а також позитивна кореляція між вмістом  $\text{NO}_x$  та ЧСС у пацієнтів двох груп встановлено на рис. 4.6 та 4.7.

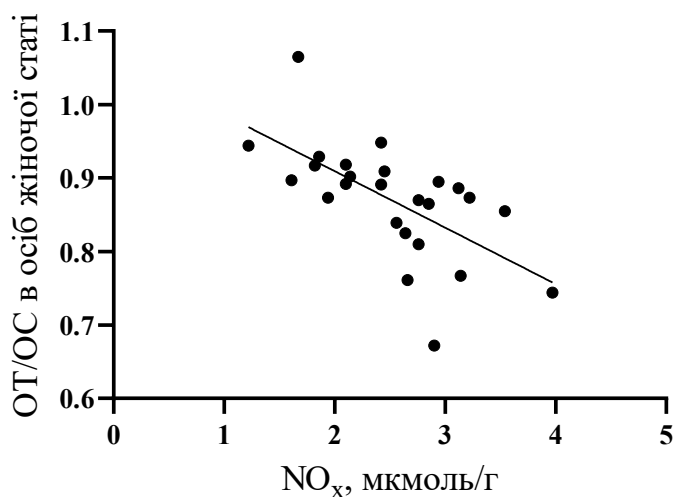


Рис.4.6 Кореляція рівня  $\text{NO}_x$  з ОТ/ОС у пацієнтів жіночої статі з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням.



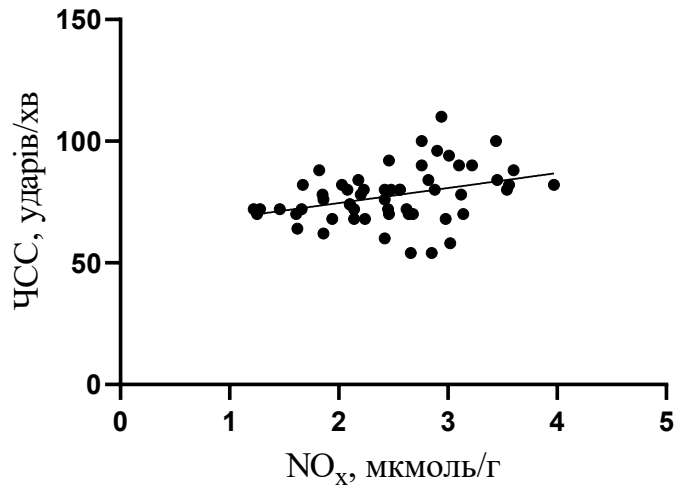


Рис.4.7 Кореляція рівня  $\text{NO}_x$  з ЧСС у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням.

Середнє значення  $\text{NO}_x$  серед усіх пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням становило  $2,47 \pm 0,64$  мкмоль/г. 51,8% пацієнтів продемонстрували вміст  $\text{NO}_x$  нижчий за середнє значення серед обстежених осіб, окрім цього у групі осіб з АГ та ожирінням знижений рівень  $\text{NO}_x$  був достовірно частіше, у порівнянні з особами з АГ та надмірною масою тіла (1 група – 36,7%; 2 група – 69,2%;  $p < 0,05$ ).

Досліджувані позитивні кореляційні зв'язки між рівнем  $\text{NO}_x$ , а також вмістом L-аргніну та  $\text{H}_2\text{S}$  зображені на рис. 4.8 та 4.9.

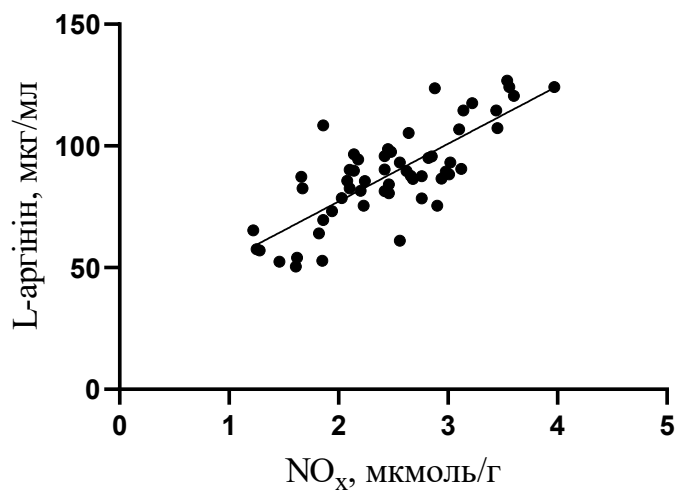


Рис. 4.8 Кореляція рівня  $\text{NO}_x$  з вмістом L-аргніну у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням.

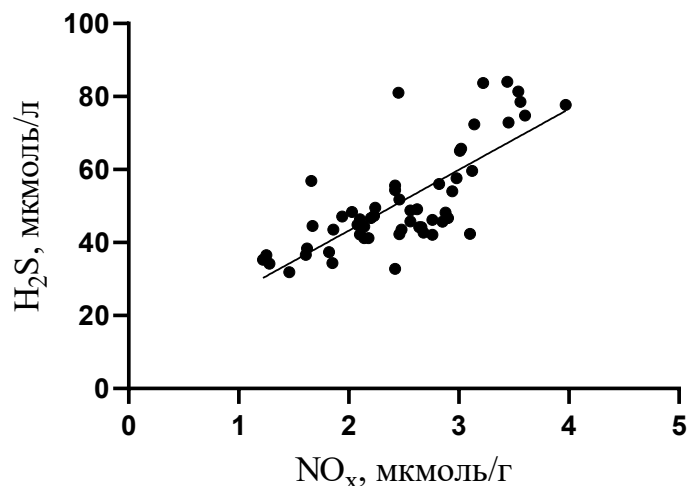


Рис. 4.9 Кореляція рівня  $\text{NO}_x$  з вмістом  $\text{H}_2\text{S}$  у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням

Додатково визначали кореляцію всередині досліджуваних груп, та встановили, що рівень  $\text{NO}_x$  достовірно корелював з кількістю викурених сигарет за добу, ЧСС, рівнем L-аргініну та  $\text{H}_2\text{S}$  у пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Достовірні кореляційні зв'язки між концентрацією  $\text{NO}_x$  та результатами обстеження пацієнтів групи 1**

Параметри	Коефіцієнт кореляції	P
Кількість викурених сигарет за добу	-0,6941	<0.05
ЧСС	0,5824	<0.01
L-аргінін	0,6500	<0.01
$\text{H}_2\text{S}$	0,7484	<0.01

У пацієнтів з АГ та ожирінням достовірні корелятивні зв'язки встановлені між вмістом  $\text{NO}_x$  та ВЖМ і ОТ/ОС в осіб жіночої статі, показникам пульсового АТ, і вмістом L-аргініну та  $\text{H}_2\text{S}$  (табл 4.3).

**Достовірні кореляційні зв'язки між концентрацією NO<sub>x</sub> та  
результатами обстеження пацієнтів групи 2**

Параметри	Коефіцієнт кореляції	P
ВЖМ у осіб жіночої статі	-0,6622	<0.05
ОТ/ОС у осіб жіночої статі	-0,6461	<0.05
АТ, пульсовий	-0,3826	<0.05
L-аргінін	0,8651	<0.01
H <sub>2</sub> S	0,7484	<0.01

Оскільки рівень NO знижується у пацієнтів з серцево-судинною патологією, його прогресивне зменшення в осіб з АГ та ожирінням дозволяє допустити, що збільшення ІМТ також негативно впливає на вміст даної молекули, що пов'язано з більш вираженими атеросклеротичними змінами судин, ендотеліальною дисфункцією та більш активним прозапальним статусом, пов'язаним з ожирінням та посиленням синтезом прозапальних цитокінів та медіаторів, які створюють метаболічний дисбаланс в осіб з коморбідною патологією.

**4.2 Дослідження рівня H<sub>2</sub>S та його кореляційних зв'язків у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням**

Наступним визначеним показником був H<sub>2</sub>S. У всіх пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла та ожирінням рівень H<sub>2</sub>S становив  $51,1 \pm 14,1$  мкмоль/л і був достовірно нижчим порівняно з вмістом H<sub>2</sub>S у практично здорових осіб контрольної групи  $68,4 \pm 12,3$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ). Достовірно найнижчий рівень даної молекули спостерігали у пацієнтів з АГ та ожирінням ( $46,8 \pm 11,5$  мкмоль/л), порівняно з особами з АГ та надмірною масою тіла ( $54,9 \pm 15,3$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ), а також особами контрольної групи ( $68,4 \pm 12,3$  мкмоль/л;  $p < 0,01$ ) (рис. 4.11).

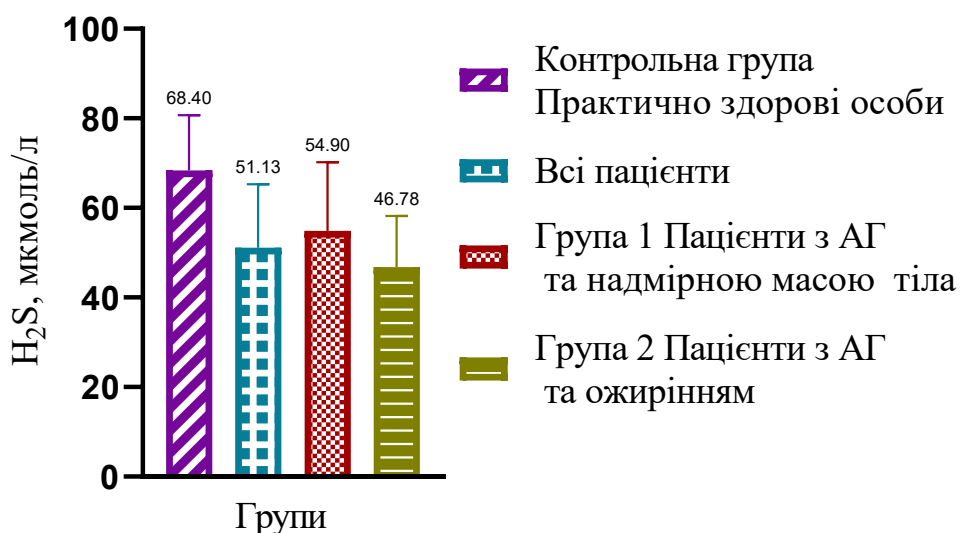


Рис. 4.11 Рівні H<sub>2</sub>S у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, а також у практично здорових осіб контрольної групи

H<sub>2</sub>S володіє не лише вазодилатаційними, але і протизапальними ефектами, що важливо у патогенезі АГ та інших патологій серцево-судинної системи [171,172]. У пацієнтів з АГ ми спостерігаємо зниження рівня даного газотрансмітера, окрім цього додатковим фактором, який також впливає на його вміст є акумуляція жирової тканини. Власне у дослідженні спостерігаємо, що у пацієнтів з АГ та ожирінням рівень H<sub>2</sub>S був найнижчим (p<0,05).

При обрахунку кореляційних зв'язків між рівнем H<sub>2</sub>S та анамнестичними, антропометричними даними та результатами лабораторних та інструментальних досліджень у всіх пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням встановлені достовірні кореляції між вмістом H<sub>2</sub>S та кількістю випитих горняток кави за добу, ВЖМ в осіб жіночої статі, рівнем глюкози, L-аргініну та NO<sub>x</sub> (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Достовірні кореляційні зв'язки між концентрацією H<sub>2</sub>S та результатами обстеження пацієнтів двох груп**

Параметри	Коефіцієнт кореляції	P
Кількість спожитої кави за добу	-0,3292	<0.05
ВЖМ в осіб жіночої статі	-0,4293	<0.05
Глюкоза	-0,3250	<0.05

Параметри	Коефіцієнт кореляції	P
L-аргінін	0,7099	<0.01
NO <sub>x</sub>	0,7583	<0.01

Прямі кореляційні зв'язки встановлені між H<sub>2</sub>S та L-аргініном та NO<sub>x</sub> серед усіх пацієнтів та окремо серед пацієнтів 1-ої та 2-ї групи. На рис. 4.12 – 4.14 представлено графічне зображення кореляції між H<sub>2</sub>S у пацієнтів двох груп.

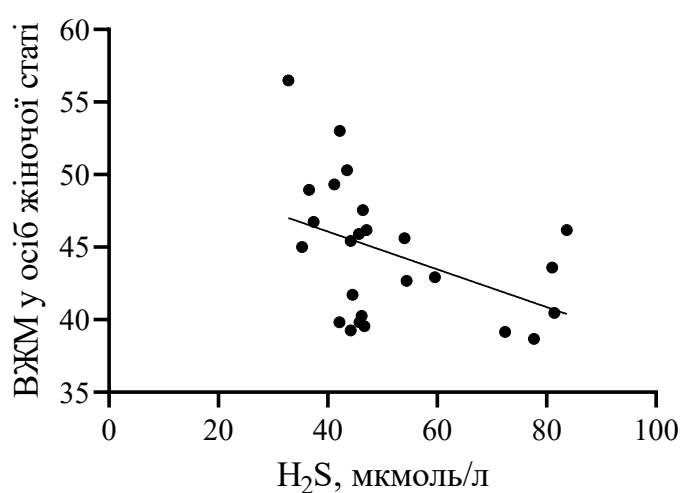


Рис. 4.12 Кореляційний зв'язок між рівнем H<sub>2</sub>S та ВЖМ у осіб жіночої статі з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням

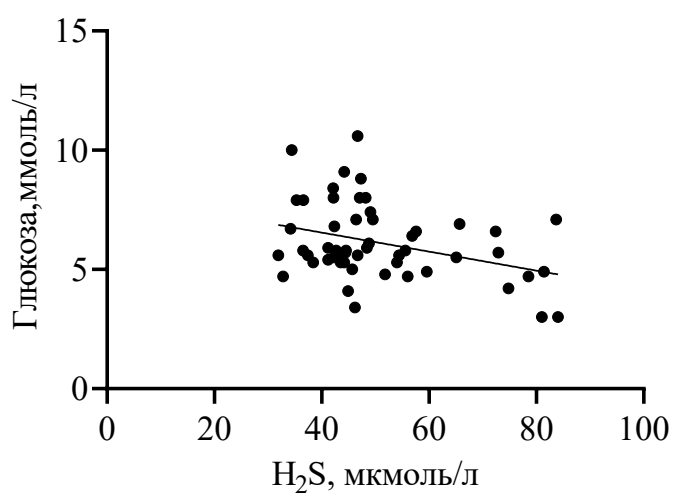


Рис. 4.13 Кореляційний зв'язок між рівнем H<sub>2</sub>S та глюкозою у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням

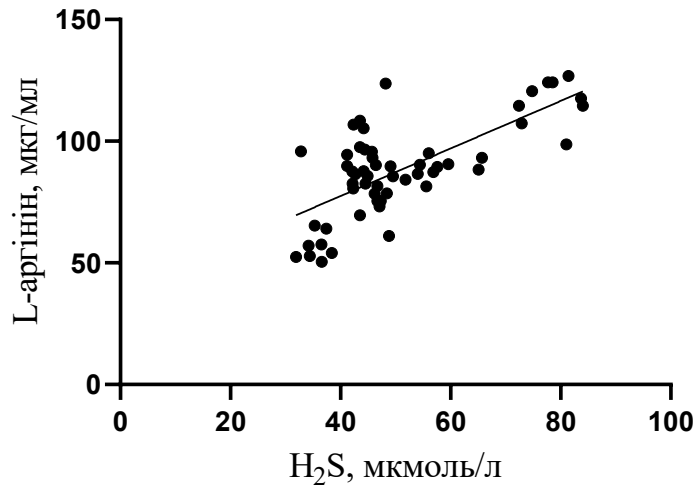


Рис. 4.14 Кореляційний зв'язок між рівнем  $H_2S$  та L-аргініном у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням

Відповідно до середнього значення  $H_2S$  серед усіх пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, яке становило  $51,1 \pm 14,1$  мкмоль/л була підрахована кількість осіб, у яких вміст  $H_2S$  був нижчим. У групі пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла 53,3% не досягли середнього значення, тоді як 80,8% осіб з АГ та ожирінням мали нижчий рівень  $H_2S$  і це є статистично значущим при порівнянні двох груп ( $p < 0,05$ ).

Додатково були визначені кореляційні зв'язки окремо у пацієнтів двох основних груп. Власне, в осіб з АГ та надмірною масою тіла встановлена позитивна кореляція між вмістом  $H_2S$ , пульсовим АГ та рівнем глюкози крові (табл. 4.5)

Таблиця 4.5

**Достовірні кореляційні зв'язки між концентрацією  $H_2S$  та результатами обстеження пацієнтів 1-ї групи**

Параметри	Коефіцієнт кореляції	P
АГ, пульсовий	-0,4091	<0.05
Глюкоза	-0,4226	<0.05
L-аргінін	0,7434	<0.01
$NO_x$	0,7484	<0.01

Нижче наведене графічне зображення кореляційного зв'язку між рівнем  $H_2S$  та показниками пульсового АТ у пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла (рис. 4.15).

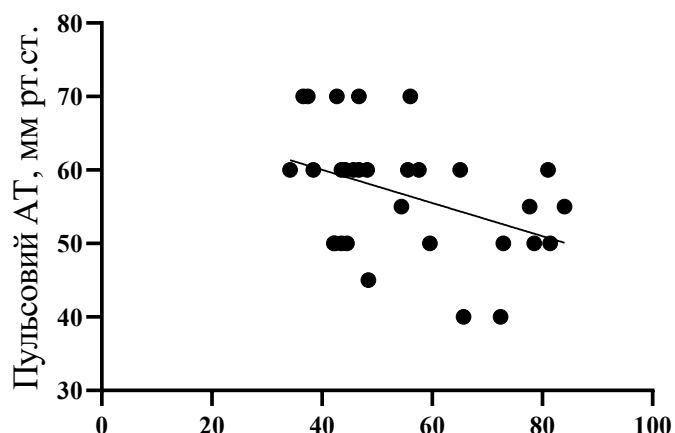


Рис. 4.15 Кореляційний зв'язок між рівнем  $H_2S$  та показниками пульсового АТ у пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла

У пацієнтів з АГ та ожирінням встановлені достовірні кореляційні зв'язки між вмістом  $H_2S$  та ЧСС, рівнем АсАТ, L-аргініном та  $NO_x$  (табл 4.6).

Таблиця 4.6

**Достовірні кореляційні зв'язки між концентрацією  $H_2S$  та результатами обстеження пацієнтів 2-ї групи**

Параметри	Коефіцієнт кореляції	P
ЧСС	0,4297	<0.05
АсАТ	-0,4394	<0.05
L-аргінін	0,6316	<0.01
$NO_x$	0,7108	<0.01

Нижче представлено графічне зображення кореляційного зв'язку між рівнем  $H_2S$  та АсАТ у пацієнтів з АГ та ожирінням (рис. 4.16).

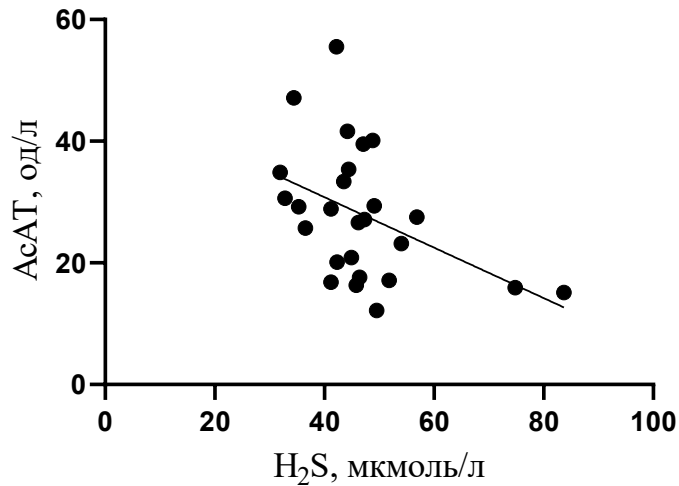


Рис.4.16 Кореляційний зв'язок між рівнем H<sub>2</sub>S та AsAT у пацієнтів з АГ та ожирінням

Достовірно нижчі рівні NO<sub>x</sub> та H<sub>2</sub>S у пацієнтів з АГ та ожирінням ймовірно асоційовані з більш вираженими структурними змінами міокарда у пацієнтів з АГ та ожирінням, а саме гіпертрофією задньої стінки ЛШ та МШП та достовірно більшою ММЛШ, а також вищим показником ІМТ, яке негативно впливає на метаболічний статус та сприяє розвитку хронічного запального процесу та ендотеліальної дисфункції.

#### ***Висновки до розділу 4***

1. Рівень NO<sub>x</sub> становив  $2,47 \pm 0,64$  мкмоль/г у пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла та ожирінням, тоді як у практично здорових осіб контрольної групи –  $4,69 \pm 1,22$  мкмоль/г ( $p < 0,01$ ). Відмічено достовірне зниження вмісту NO<sub>x</sub> зі зростанням ІМТ. У пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла рівень NO<sub>x</sub> складав  $2,66 \pm 0,67$  мкмоль/г, тоді як в осіб з АГ та ожирінням -  $2,26 \pm 0,55$  мкмоль/г ( $p < 0,05$ ).
2. Встановлена тенденція до зниження рівня L-аргініну – субстрату для синтезу NO у пацієнтів з АГ та ожирінням (1 група –  $85,0 \pm 17,8$  мкг/мл; 2 група –  $85,0 \pm 17,8$  мкг/мл;  $p > 0,05$ ), а також незначне підвищення активності аргінази (1 група –  $0,24 \pm 0,07$  мкмоль/хв×мг протеїну; 2 група –  $0,26 \pm 0,06$  мкмоль/хв×мг протеїну;



$p > 0.05$ ). Знайдено кореляційні зв'язки між вмістом  $\text{NO}_x$  та ВЖМ в осіб жіночої статі ( $p < 0.05$ ), ОТ ( $p < 0.05$ ), співвідношенням ОТ/ОС ( $p < 0.01$ ), ЧСС ( $p < 0.01$ ), індексом Соколова-Лайона ( $p < 0.05$ ), L-аргініном ( $p < 0.01$ ), та  $\text{H}_2\text{S}$  ( $p < 0.01$ ) у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням.

3. Вміст  $\text{H}_2\text{S}$  також був зниженим в осіб з надмірною масою тіла та ожирінням на тлі АГ і становив  $51,1 \pm 14,1$  мкмоль/л, порівняно з практично здоровими особами контрольної групи  $68,4 \pm 12,3$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ). Достовірно найнижчий рівень даної молекули спостерігали у пацієнтів з АГ та ожирінням ( $46,8 \pm 11,5$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ). Встановлена кореляція між рівнем  $\text{H}_2\text{S}$  та кількістю спожитої кави, ВЖМ в осіб жіночої статі, концентрацією глюкози, рівнем L-аргініну та  $\text{NO}_x$  ( $p < 0.05$ ).

*Результати дослідження, описані у розділі 4, висвітлені у наступних публікаціях: [2][9].*

## РОЗДІЛ 5

### ЛІПІДНИЙ МЕТАБОЛІЗМ, ВМІСТ ФАКТОРУ ФОН ВІЛЛЕБРАНДА ТА АДРОПІНУ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

Існує багато гіпотез щодо розглядання адропіну у якості регулятора функцій ССС, який володіє захисними ефектами на судинну стінку та протидіє розвитку кардіологічної патології. А vWF є не лише ключовим фактором гемостазу та тромбозу, але й маркером запалення. Саме тому вирішили проаналізувати, яким чином наявність АГ та надмірної маси тіла й ожиріння впливають на зміни концентрацій даних маркерів, а також встановити їхні взаємозв'язки з іншими важливими антропометричними, метаболічними параметрами та результатами лабораторного та інструментального обстеження пацієнтів з даною коморбідною патологією.

#### **5.1 Особливості змін фактора фон Віллебранда у осіб з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням**

У загальній групі пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням рівень vWF становив  $37,9 \pm 9,5$  мМО/мл, що є достовірно вищим за вміст даного показника серед осіб контрольної групи  $0,41 \pm 0,25$  мМО/мл ( $p < 0.01$ ) (рис. 5.1).

Всередині обстежених груп не було продемонстровано достовірної різниці, проте спостерігали тенденцію до зростання рівня vWF у пацієнтів з АГ та ожирінням (1 група –  $34,4 \pm 10,0$  мМО/мл; 2 група  $40,9 \pm 8,4$  мМО/мл;  $p > 0.05$ ). Спостерігали достовірне збільшення рівня vWF на тлі АГ, що найбільш ймовірно може бути асоційовано з вираженістю структурно-функціональних змін міокарда та підвищеним ризиком тромбозу у зв'язку зі збільшенням камер серця та зниженням ФВ ЛШ.

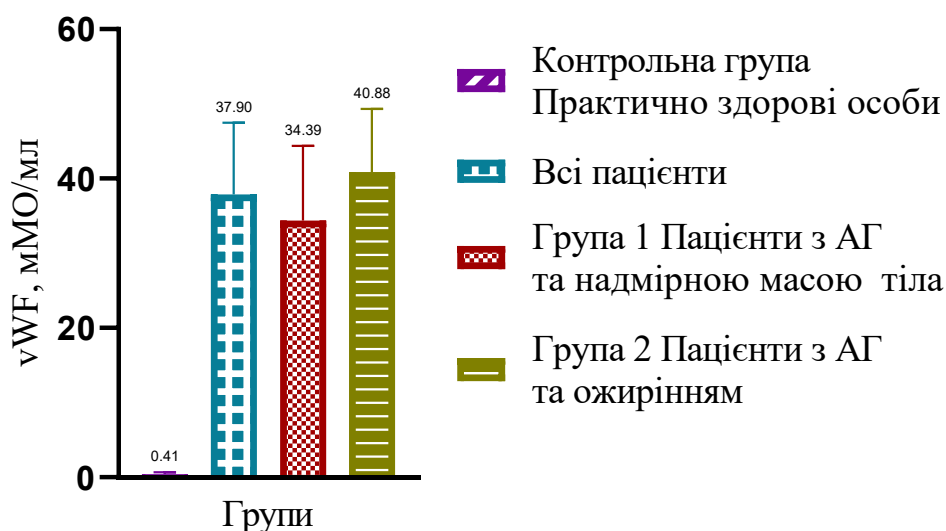


Рис 5.1 Рівень vWF у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, а також у практично здорових осіб контрольної групи

При розрахунку коефіцієнта кореляції між рівнем vWF не було встановлено достовірних взаємозв'язків з анамнестичними, антропометричними даними та результатами лабораторних обстежень. Встановлена достовірна кореляція між вмістом vWF та результатами ехокардіографічного обстеження серця (табл 5.1).

Таблиця 5.1

**Достовірні кореляційні зв'язки між концентрацією vWF та результатами обстеження пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням**

Параметри	Коефіцієнт кореляції	P
ЛП	0,6670	<0.01
ПШ	0,4874	<0.05
ФВ ЛШ	-0,4611	<0.05
ММЛШ	0,7954	<0.01
ІММЛШ	0,7306	<0.01

Встановлено, що концентрація vWF у сироватці крові збільшується в асоціації зі зростанням розмірів ЛП та ПШ, ММЛШ, ІММЛШ, ВТС, а також зниженням ФВ ЛШ ( $p < 0.05$ ).

Нижче на рис.5.2 –5.6 наведене графічне зображення кореляційних зв'язків рівня vWF та ехокардіографічних показників.

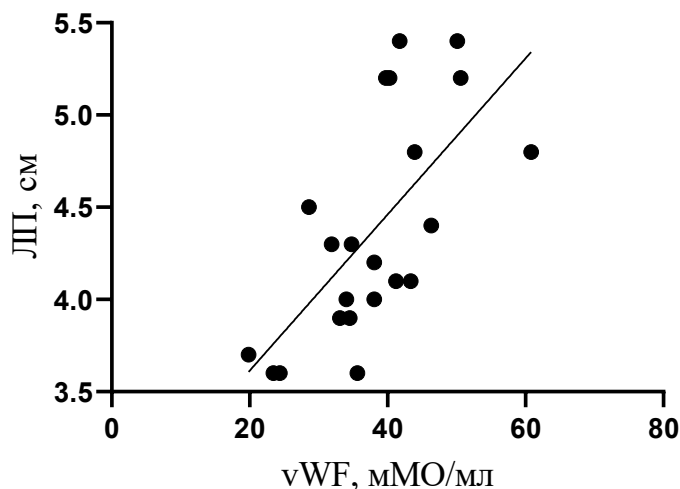


Рис.5.2 Кореляційний зв'язок між рівнем vWF та розміром ЛПІ у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням

Збільшення розмірів ЛПІ є важливим маркером серцево-судинного прогнозу, оскільки це демонструє структурне, функціональне та електричне ремоделювання у часозалежному вимірі. Збільшення ЛПІ пов'язане з тривалим перевантаженням, яке відбувається не лише при СН, але і при АГ, ішемії міокарда та ожирінні.

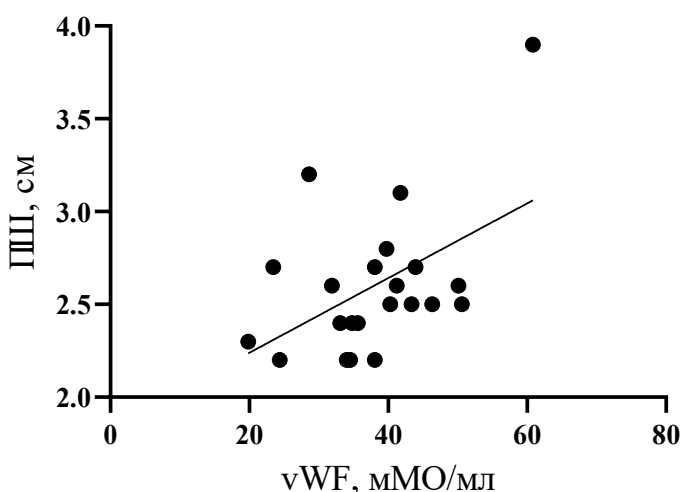


Рис.5.3 Кореляційний зв'язок між рівнем vWF та розміром ППІ у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням

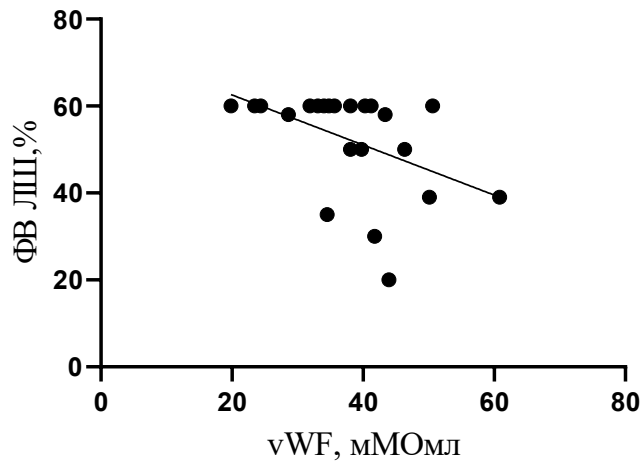


Рис.5.4 Негативна кореляція між рівнем vWF та ФВ ЛШ у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням

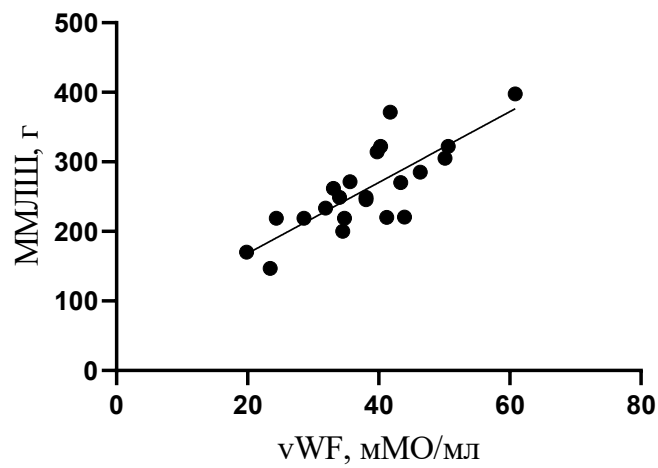


Рис.5.5 Кореляція між рівнем vWF та ММЛШ у пацієнтів двох груп

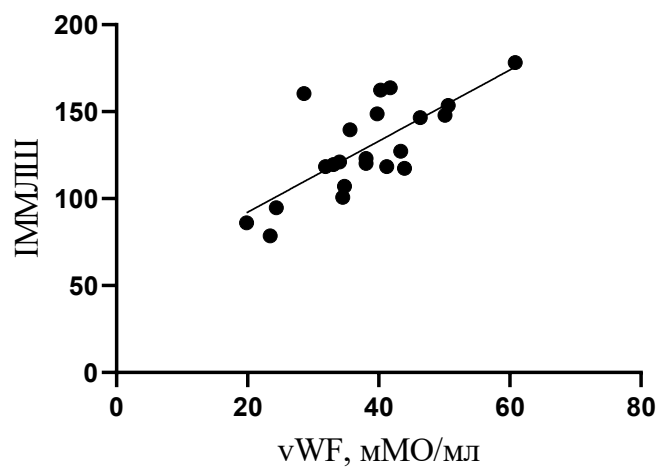


Рис.5.6 Кореляційний зв'язок між рівнем vWF та ІММЛШ у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням

Власне збільшення розмірів ЛП стає частою причиною виникнення порушення ритму та провідності та є одним з важливих предикторів розвитку фібриляції передсердь, яка може бути безсимптомною, або мало симптомною та призводити до виникнення тромбоемболії та летального завершення у пацієнтів [173,174].

## 5.2 Роль адропіну у патогенезі артеріальної гіпертензії, надмірної маси тіла на ожиріння

У всіх пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням рівень адропіну був достовірно зниженим ( $788,5 \pm 289,0$  пг/мл) у порівнянні з практично здоровими особами ( $1084,6 \pm 110,2$  пг/мл;  $p < 0.01$ ). Найнижчим рівень адропіну спостерігали у осіб з АГ та ожирінням ( $704,6 \pm 285,9$  пг/мл;  $p < 0.01$ ) (рис.5.7).

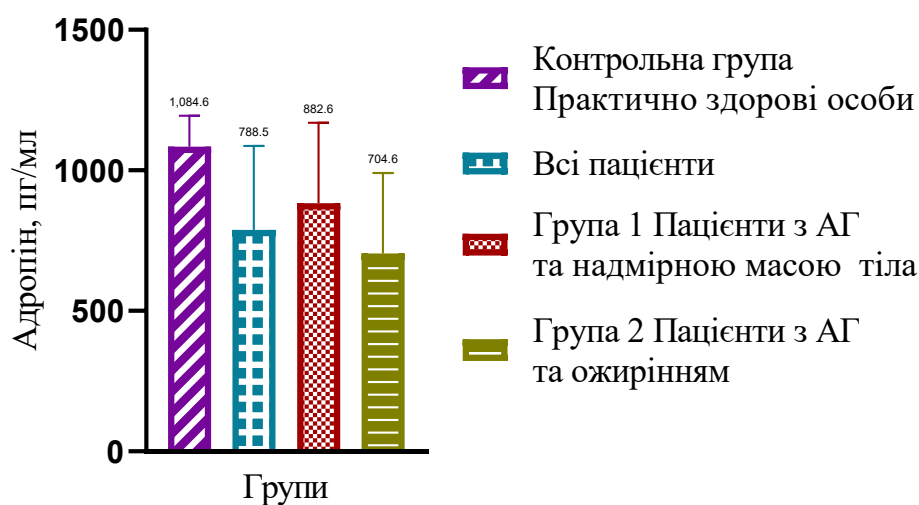


Рис 5.7 Порівняння рівня адропіну у пацієнтів обстежених груп

Середнє значення адропіну серед пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням становило  $788,5 \pm 289,0$  пг/мл. Серед пацієнтів 1-ї групи лише 27,3% осіб мали рівень адропіну нижчий за середнє значення, тоді як у 2-й групі - 59,5% пацієнтів, що є достовірно більше при порівнянні ( $p < 0.05$ ). Тоді як серед практично здорових осіб вміст гормону перевищував середнє значення у всіх осіб.

При розрахунку кореляційних зв'язків, з'ясовано, що рівень адропіну достовірно корелював з кількістю спожитих горняток кави за добу, систолічним

та діастолічним АТ у всіх осіб з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням та додатково з ВЖМ в осіб жіночої статі (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Достовірні кореляційні зв'язки між концентрацією адропіну та результатами обстеження пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням**

Параметри	Коефіцієнт кореляції	P
Кількість спожитої кави за добу	-0,353	<0.05
ВЖМ в осіб жіночої статі	-0,500	<0.01
АТ, систолічний	-0,246	<0.05
АТ, діастолічний	-0,261	<0.05

Нижче наведено графічне зображення кореляційних зв'язків між рівнем адропіну та вище вказаними параметрами у таблиці 5.2 (рис.5.7 – 5.9).

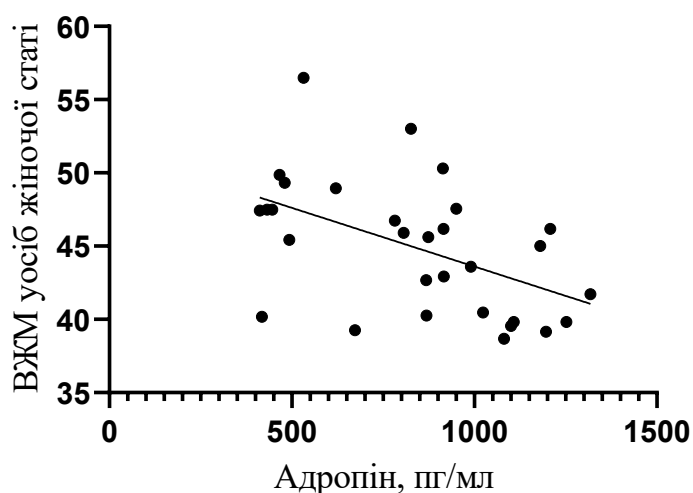


Рис. 5. 7 Кореляційний зв'язок між рівнем адропіну та ВЖМ у осіб жіночої статі з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням

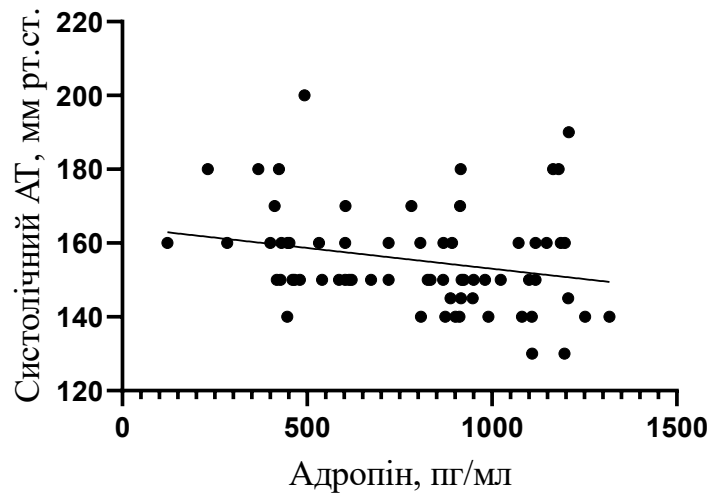


Рис. 5.8 Кореляційний зв'язок між рівнем адропіну та систолічним АД у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням

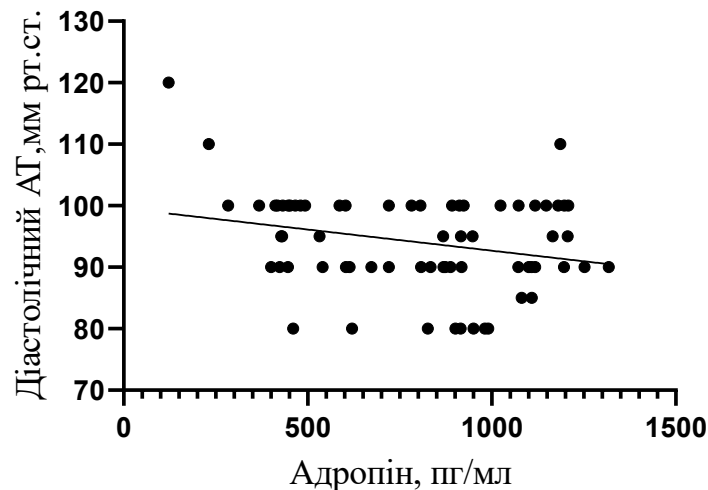


Рис. 5.9 Кореляційний зв'язок між рівнем адропіну та діастолічним АД у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням

У пацієнтів 1-ї групи встановлена достовірна зворотна кореляція між рівнем адропіну та кількістю спожитої кави у горнятках за добу, ВЖМ в осіб жіночої статі, систолічним АД, ЗХС, ХС-ЛПНЩ, коефіцієнтом атерогенності (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Достовірні кореляційні зв'язки між концентрацією адропіну та результатами обстеження пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла**

Параметри	Коефіцієнт кореляції	P
Кількість спожитої кави за добу	-0,674	<0.01



Параметри	Коефіцієнт кореляції	P
ВЖМ в осіб жіночої статі	-0,700	<0.01
АТ, систолічний	-0,449	<0.01
Загальний холестерин	-0,434	<0.05
ХС-ЛПНЩ	-0,450	<0.01
Коефіцієнт атерогенності	-0,410	<0.05

На рис. 5. 10 – 5.15 представлені кореляційні зв'язки між рівнем адропіну та показниками, представленими у табл. 5.3.

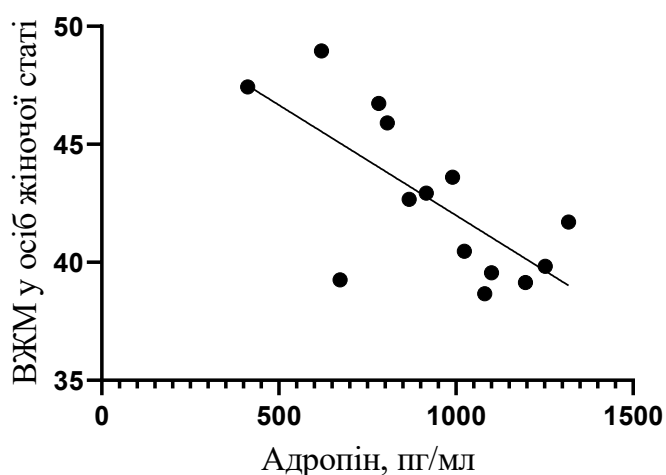


Рис. 5.10 Кореляція між рівнем адропіну та ВЖМ у жінок 1-ї групи

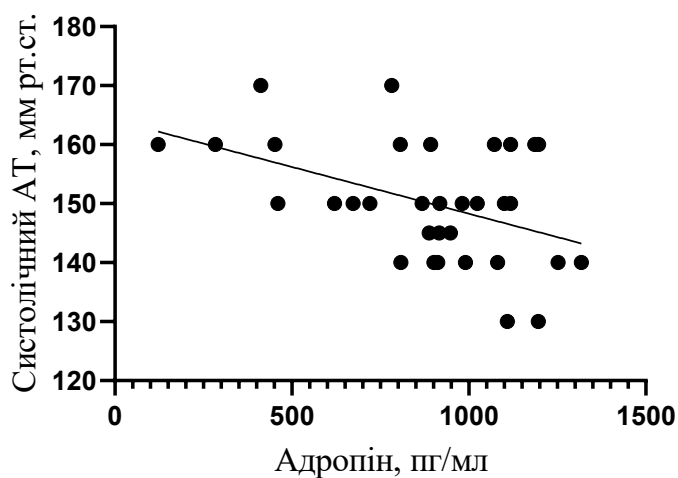


Рис. 5.11 Кореляційний зв'язок між рівнем адропіну та систолічним АТ у пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла

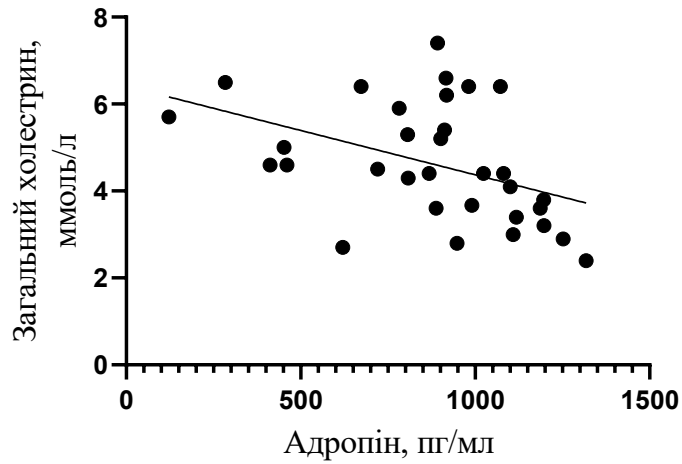


Рис. 5.12 Кореляція між рівнем адропіну та ЗХС у пацієнтів 1-ї групи

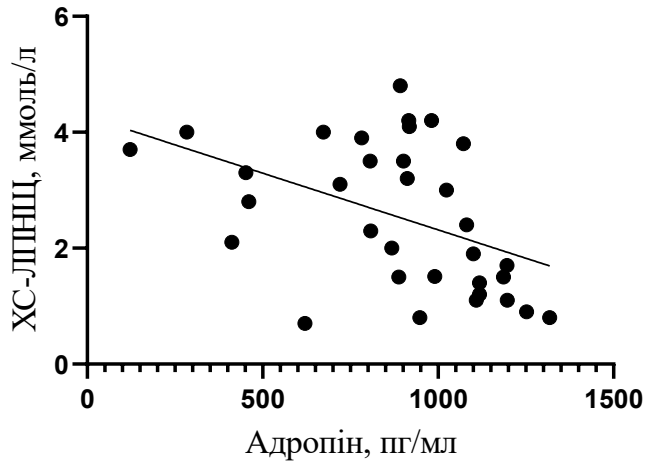


Рис. 5.13 Кореляційний зв'язок між рівнем адропіну та ХС-ЛПНЩ у пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла

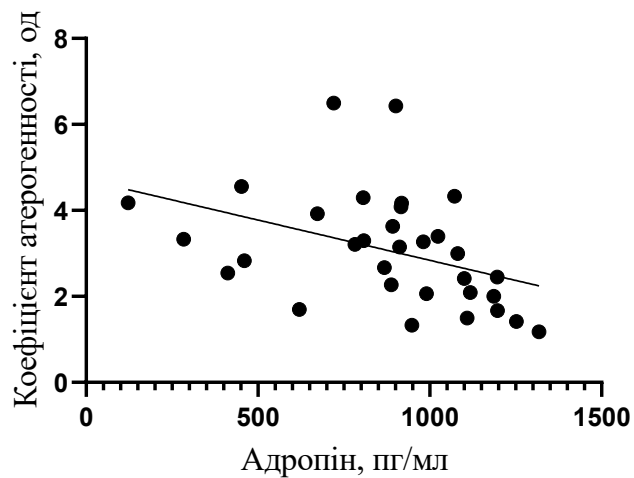


Рис. 5.14 Кореляційний зв'язок між рівнем адропіну та коефіцієнтом атерогенності у пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла

У пацієнтів з АГ та ожирінням відмічено достовірну позитивну кореляцію між рівнем адропіну та тривалістю сну ( $r=0,477$ ;  $p<0.05$ ) (рис 5.15).

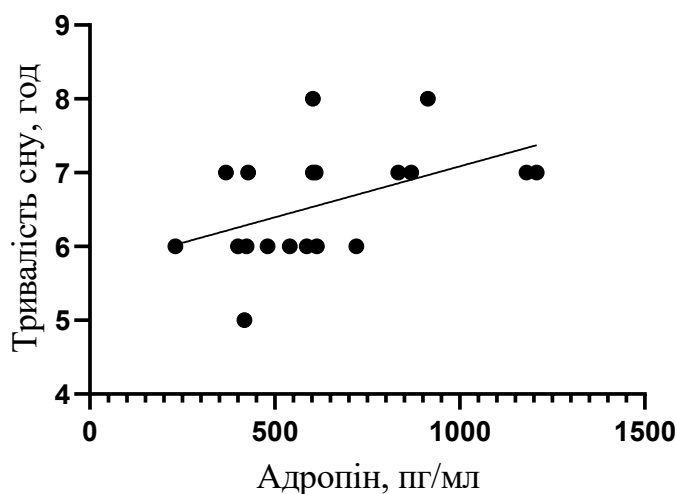


Рис. 5.15 Кореляційний зв'язок між рівнем адропіну та тривалістю сну у пацієнтів з АГ та ожирінням

Додатково проводили оцінку впливу різних факторів на вміст адропіну та встановили ряд вірогідних змін рівня адропіну при врахуванні анамнезу тютюнопаління, величини ІМТ та рівня глюкози венозної крові (табл. 5.4). Більш детальний огляд впливу тютюнопаління на перебіг АГ у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням розглянутий у Розділі 6.

Таблиця 5.4

**Порівняння рівня сироваткового адропіну у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням з врахуванням окремих факторів ризику**

Фактори, які враховували	Рівень адропіну (пг/мл)	Фактори, які враховували	Рівень адропіну (пг/мл)	P
Жіноча стать	889,5 ± 251,3	Чоловіча стать	776,8 ± 276,1	>0,05
Вік < 60 років	822,5 ± 311,2	Вік ≥ 60 років	773,7 ± 270,0	>0,05
Без анамнезу тютюнопаління	893,2 ± 236,6	Анамнез тютюнопаління	671,0 ± 318,8	<0,01

Фактори, які враховували	Рівень адропіну (пг/мл)	Фактори, які враховували	Рівень адропіну (пг/мл)	P
25,0 < ІМТ < 29,99 кг/м <sup>2</sup>	882,6 ± 286,8	ІМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup>	704,6 ± 285,9	<0,05
Глюкоза < 6,1 ммоль/л	846,7 ± 292,8	Глюкоза ≥ 6,1 ммоль/л	708,2 ± 222,0	<0,05

Однак, не було встановлено достовірної різниці при поділі пацієнтів за гендерною та віковою ознаками, хоча відмічена тенденція до зростання вмісту адропіну у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням жіночої статі та віком до 60 років.

### 5.3 Вплив статинів на вміст адропіну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням

Частина обстежених пацієнтів на момент поступлення до стаціонару вже отримувала лікування, призначене на амбулаторному етапі, яке включало прийом антигіпертензивних препаратів (найчастіше іАПФ). Серед усіх пацієнтів 60,5% приймали іАПФ, 24,2% – сартани 26,6% – бета-блокатори, 23,4% – блокатори кальцієвих каналів та 15,3% діуретики. Більшість пацієнтів отримувала комбінацію з кількох антигіпертензивних препаратів. Додатково 42,9% осіб мали лікування інгібіторами ГМГ-КоА редуктази (статинами) для корекції показників ліпідного обміну та досягнення цільових рівнів ХС-ЛПНЦ. Пацієнти приймали аторвастатин та розувастатин у дозах 20-40 мг та 10-20 мг відповідно.

Були створені 2 групи пацієнтів, котрі отримували терапію статинами до моменту поступлення до стаціонару (30 осіб віком 64,6 ± 10,2 років, 15 (50%) осіб жіночої 15 (50 %) чоловічої статі) та особи, котрі не приймали статини (40 пацієнтів віком 60,1 ± 9,0 років, 15 (37,5%) жінок, 25 (62,5%) чоловіків; p>0.05).

Різниці за гендерною та віковою ознаками не було, також при порівнянні груп не встановлено антропометричних відмінностей, що свідчить про однорідність груп.

Встановлено, що у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, котрі не приймали статини був достовірно вищим систолічний АТ ( $158,6 \pm 12,6$  мм рт. ст.,  $151,2 \pm 14,1$  мм рт.ст.;  $p < 0,05$ ), тоді як зміни діастолічного АТ не продемонстрували достовірної різниці. Встановлено низку змін при порівнянні ліпідограми пацієнтів двох груп (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

### Показники ліпідного спектру крові пацієнтів з АГ

( $M \pm \sigma$  /  $M$  (25%; 75%))

Показники	1 група Пацієнти з АГ, які не приймали статини (n=40)	2 група Пацієнти з АГ, які приймали статини (n=30)	P
ЗХС, ммоль/л	$5,5 \pm 1,3$	$4,0 \pm 1,0$	$<0,01$
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,6 (2,9; 4,1)	1,8 (1,1; 2,7)	$<0,01$
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	$1,2 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,2$	$<0,05$
ТГ, ммоль/л	$2,0 \pm 0,5$	$2,2 \pm 0,6$	$>0,05$
Коефіцієнт атерогенності, од	$3,7 \pm 1,3$	2,4 (1,8; 3,2)	$<0,01$

Власне у групі пацієнтів, які приймали статини встановлено достовірно нижчий рівень ЗХС, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ та коефіцієнту атерогенності ( $p < 0,05$ ), тоді як вміст тригліцеридів залишився без змін.

Важливо зазначити, що прийом статинів мав позитивний вплив на вміст адропіну у сироватці крові, оскільки у групі пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які приймали статини на амбулаторному етапі лікування, рівень адропіну був достовірно вищим ( $997,7 \pm 212,4$  пг/мл;  $631,6 \pm 254,3$  пг/мл;  $p < 0,01$ ). Прийом статинів та досягнення цільового рівня ХС-ЛПНЩ покращує прогноз

пацієнтів з серцево-судинною патологією, про що свідчить достовірне підвищення вмісту адропіну в сироватці крові у пацієнтів 2-ї групи (рис.5.16).

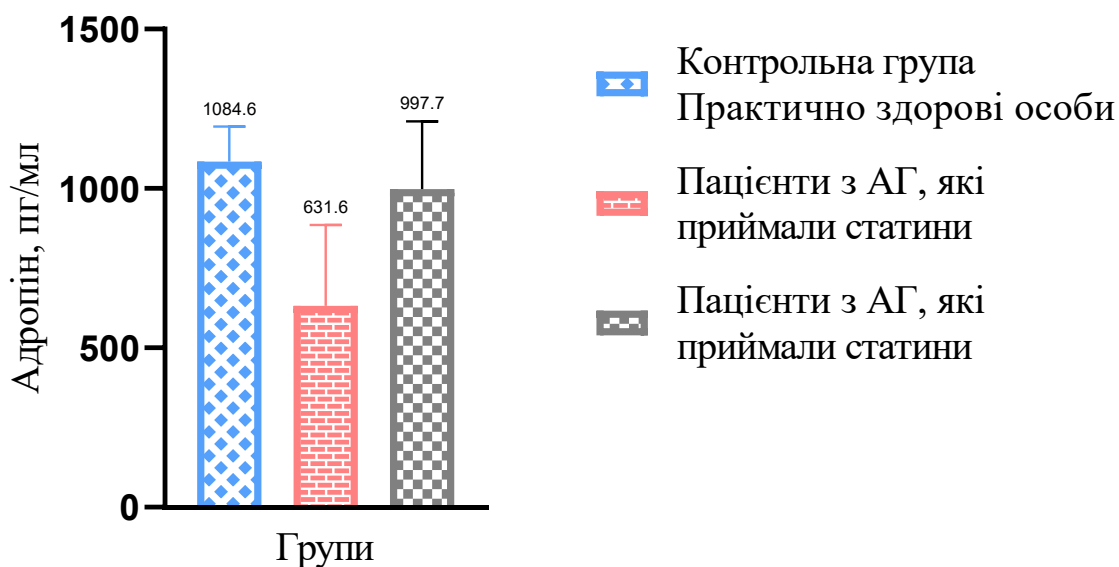


Рис.5.16 Порівняльна характеристика рівня адропіну серед пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які приймали та не приймали статини та з практично здоровими особами контрольної групи

Сприятливий вплив інгібіторів ГМГ-КоА редуктази може мати позитивне прогностичне значення на патогенез захворювань серцево-судинної системи, зокрема АГ. За результатами досліджень встановлено негативну асоціацію між вмістом ХС-ЛПНЩ та рівнем адропіну, проте дані зміни мали гендерний характер та спостерігались лише у чоловіків [175,176].

Додатково всередині кожної групи провели поділ за гендерною ознакою та встановили, що в осіб чоловічої статі, котрі не приймали статини, виявили тенденцію до зниження рівня ЗХС ( $p < 0,05$ ), ХС-ЛПНЩ ( $p < 0,05$ ), ТГ, коефіцієнту атерогенності, а також відмічена тенденція до зниження рівня адропіну ( $p > 0,05$ ) (табл. 5.7).

У жінок, які приймали статини знайдено пряму кореляцію між рівнем адропіну та ХС-ЛПНЩ ( $r = 0,609$ ;  $p < 0,05$ ) (рис.5.17). У двох групах ІМТ був достовірно більшим серед осіб жіночої статі ( $p < 0,05$ ), а також у жінок в групі пацієнтів, які не приймали статини знайдено позитивну кореляцію між ІМТ та ХС ( $r = 0,517$ ;  $p < 0,01$ ) і ХС-ЛПНЩ ( $r = 0,621$ ;  $p < 0,01$ ) (рис 5.18 – 5.19).

**Порівняльна характеристика показників ІМТ, ліпідограми та рівня адропіну серед пацієнтів з АГ, які приймали та не приймали статини, розподілених за гендерною ознакою**

Показники	1 група Пацієнти з АГ, які не приймали статини		2 група Пацієнти з АГ, які приймали статини		Р
	Жінки n=15	Чоловіки n=25	Жінки n=15	Чоловіки n=15	
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,5 ± 45	29,8 ± 6,7	33,1 ± 5,5	28,0 ± 4,9	ж/ч <0,05 ж/ж >0,05 ч/ч >0,05 ч/жс <0,05
ЗХС, ммоль/л	6,0 ± 1,1	5,2 ± 1,2	3,8 ± 1,0	4,1 ± 1,0	ж/ч >0,05 ж/ж <0,05 ч/ч <0,01 ч/жс >0,05
ХС-ЛПНЦ, ммоль/л	3,9 ± 1,1	3,2 ± 1,1	1,8 ± 0,9	2,0 ± 1,0	ж/ч >0,05 ж/ж <0,05 ч/ч <0,01 ч/жс >0,05
ХС-ЛПВЦ, ммоль/л	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,2	ж/ч >0,05 ж/ж >0,05 ч/ч >0,05 ч/жс >0,05
ТГ, ммоль/л	2,1 ± 0,6	1,9 ± 0,5	2,0 ± 0,6	2,2 ± 0,5	ж/ч >0,05 ж/ж >0,05 ч/ч <0,05 ч/жс >0,05

Показники	1 група Пацієнти з АГ, які не приймали статини		2 група Пацієнти з АГ, які приймали статини		P
	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	
Коефіцієнт атерогенності, од	4,3 ± 0,9	3,5 ± 1,3	2,5 ± 0,9	2,9 ± 1,5	ж/ч <0,05 ж/ж <0,05 ч/ч >0,05 ч/жс >0,05
Адропін, пг/мл	678,4 ± 229,7	599,0 ± 264,4	998,2 ± 239,8	997,1 ± 189,6	ж/ч >0,05 ж/ж <0,01 ч/ч <0,01 ч/жс >0,05

Примітки: ж/ч – порівняння показників пацієнтів жіночої та чоловічої статі у групі, які не приймали статини; ж/ж – порівняння показників осіб жіночої статі двох груп; ч/ч – порівняння показників осіб чоловічої статі двох груп; ч/жс – порівняння показників пацієнтів жіночої та чоловічої статі у групі, які приймали статини.

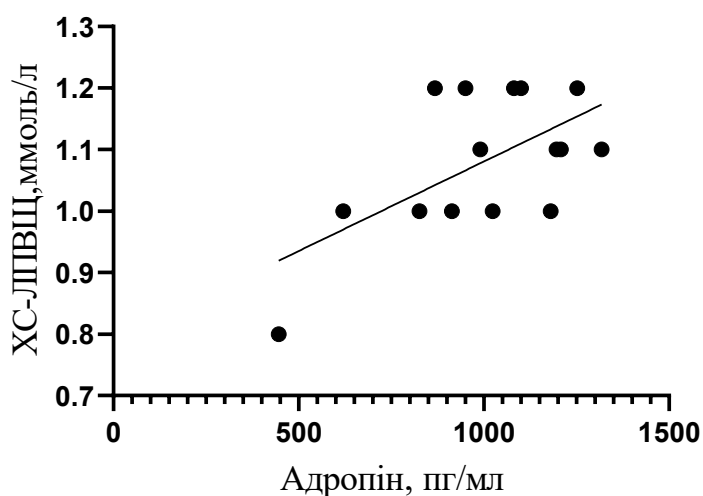


Рис.5.17 Кореляційний зв'язок між рівнями адропіну та ХС-ЛПВЦ у осіб жіночої статі, які приймали статини



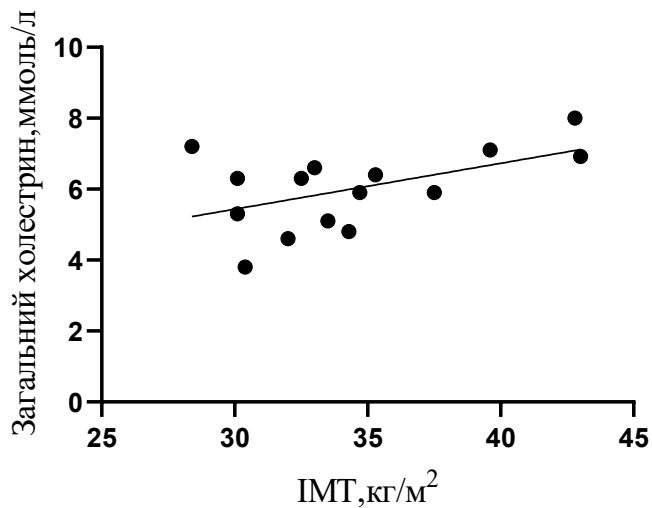


Рис.5.18 Кореляційний зв'язок між ІМТ та рівнем загального холестерину у осіб жіночої статі, які не приймали статини

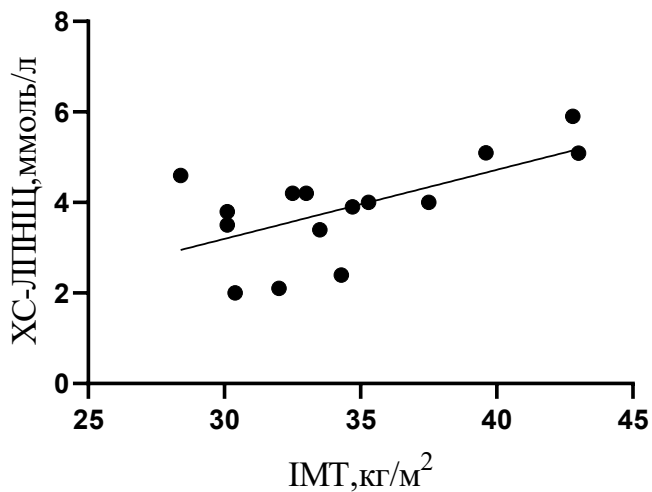


Рис. 5.19 Кореляційний зв'язок між ІМТ та рівнем ХС-ЛПНЩ в осіб жіночої статі, які не приймали статини

Вказані кореляційні зв'язки мають важливе значення для надання рекомендацій щодо модифікації способу життя та нормалізації маси тіла усім пацієнтам з АГ.

## ***Висновки до розділу 5***

1. АГ у пацієнтів з ожирінням перебігає на тлі достовірно збільшених показників фактора фон Віллебранда ( $p < 0.01$ ), що пов'язано з порушенням ендотеліальної функції. Разом з тим, зниження рівня адропіну було пов'язано з тютюнопалінням, ІМТ, підвищенням АТ.
2. У пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням рівень vWF був достовірно вищим та становив  $37,9 \pm 9,5$  мМО/мл, порівняно з вмістом даного показника серед осіб контрольної групи  $0,41 \pm 0,25$  мМО/мл ( $p < 0.01$ ). Встановлена тенденція до зростання його рівня в осіб з АГ та ожирінням ( $40,9 \pm 8,4$  мМО/мл), при порівнянні з вмістом у пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла (1 група –  $34,4 \pm 10,0$  мМО/мл;  $p > 0.05$ ). Відмічені достовірні кореляційні зв'язки між рівнем vWF та результатами ехокардіографічного обстеження серця, а саме з розмірами ЛП ( $r = 0,667$ ;  $p < 0.01$ ), ПШ ( $r = 0,487$ ;  $p < 0.05$ ), ФВ ЛШ ( $r = -0,461$ ;  $p < 0.05$ ), ММЛШ ( $r = 0,795$ ;  $p < 0.01$ ) та ІММЛШ ( $r = 0,731$ ;  $p < 0.01$ ).
3. Рівень адропіну був достовірно зниженим в осіб з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням ( $788,5 \pm 289,0$  пг/мл) у порівнянні з практично здоровими особами ( $1084,6 \pm 110,2$  пг/мл;  $p < 0.01$ ). А його найнижчий вміст спостерігали в осіб з АГ та ожирінням ( $704,6 \pm 285,9$  пг/мл;  $p < 0.01$ ). Встановлені достовірні кореляційні зв'язки між рівнем адропіну та кількістю випитих філіжанок кави на день ( $r = -0,353$ ;  $p < 0.05$ ), систолічним АТ ( $r = -0,246$ ;  $p < 0.05$ ) та діастолічним АТ ( $r = -0,261$ ;  $p < 0.05$ ), а також ВЖМ в осіб жіночої статі ( $r = -0,500$ ;  $p < 0.01$ ).
4. Встановлений позитивний вплив статинів на перебіг АГ у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням, що проявлялось достовірно нижчими показниками систолічного АТ, нижчим рівнем загального холестерину, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ, коефіцієнту атерогенності та достовірно вищим рівнем адропіну в осіб, котрі отримували лікування статинами ( $p < 0,05$ ).

***Результати наведені у даному розділі висвітлені у наступних публікаціях: [113,114].***

## РОЗДІЛ 6

### ВПЛИВ ТЮТЮНОПАЛІННЯ НА ПАТОГЕНЕЗ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ОСІБ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

Тютюнопаління є важливим фактором ризику захворювань ССС, а також є однією з провідних модифікованих причин смертності у цілому світі [177]. Є тенденція до зменшення кількості курців в країнах з високим рівнем доходу, проте в Україні 25,8% дорослих осіб курять згідно з даними ВООЗ за 2020 рік. Тютюнопаління є небезпечним не лише через негативний вплив на дихальні шляхи, але і через сприятливу роль у формуванні атеросклеротичних бляшок та зростанням ризику стенозу чи аневризматичних змін судин, які можуть призвести до формування кардіологічної патології та тромбоішемічних ускладнень [178].

#### 6.1 Поширеність тютюнопаління серед осіб з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням

Серед усіх пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням 32,3% осіб курили (рис. 6.1). При цьому, достовірно більше мали в анамнезі тютюнопаління особи з АГ та ожирінням (1 група – 24,6%; 2 група – 41,8%;  $p < 0.05$ ).

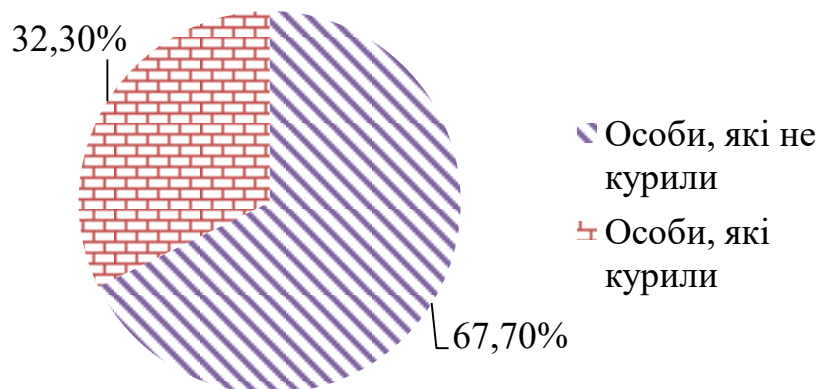


Рис. 6.1 Структура осіб з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням за наявністю в анамнезі тютюнопаління

## 6.2 Характеристика обстежених груп пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням з та без анамнезу тютюнопаління

З метою встановлення впливу тютюнопаління на перебіг АГ у поєднанні з надмірною масою тіла та ожирінням, ми розділили пацієнтів на дві групи, залежно від наявного анамнезу тютюнопаління. До групи А ввійшло 84 пацієнти з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які не курили, тоді як до групи Б залучені 40 осіб з надмірною масою тіла та ожирінням, які курили. Враховуючи анамнестичні дані, а також результати фізикального обстеження, не було встановлено достовірної різниці за віком, антропометричними даними, за винятком ОТ, ОТ/ОС, які були достовірно вищими в осіб, котрі курили, тоді як ОС був достовірно більшим в осіб, які не курили ( $p < 0.05$ ) (табл 6.1). Це найбільш ймовірно пов'язано з гендерними особливостями складу досліджуваних груп, оскільки у групі пацієнтів, які не палили було достовірно більше в осіб жіночої статі (група А-59,5%; група Б -12,5%;  $p < 0.01$ ).

Таблиця 6.1

### Характеристика результатів клінічного обстеження у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, залежно від анамнезу тютюнопаління

Параметри	Група А Пацієнти з АГ, надмірною масою тіла, ожирінням, які не курять (n=84)	Група Б Пацієнти з АГ, надмірною масою тіла, ожирінням, які курять (n=40)	P
Вік, років	61,2 ± 9,8	61,0 ± 8,6	>0.05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,4 ± 4,0	31,1 ± 3,9	>0.05
ВЖМ	38,2 ± 8,3	33,4 ± 6,0	<0.01
ОТ, см	103,1 ± 12,6	110,8 ± 21,4	<0.05
ОС, см	108,7 ± 18,0	100,0 ± 18,9	<0.05

Параметри	Група А Пацієнти з АГ, надмірною масою тіла, ожирінням, які не курять (n=84)	Група Б Пацієнти з АГ, надмірною масою тіла, ожирінням, які курять (n=40)	Р
ОТ/ОС	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,1	<0.01
Систолічний АТ, мм рт. ст.	156,4 ± 14,7	157,1 ± 11,9	>0.05
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	94,3 ± 8,9	95,8 ± 7,5	>0.05
Пульсовий АТ, Мм рт. ст.	62,1 ± 12,4	61,4 ± 11,0	>0.05
ЧСС, ударів/хв	77,9 ± 10,3	78,4 ± 9,3	>0.05
Тривалість сну, год	6,5 ± 1,2	6,0 ± 1,3	<0.05

Зміни показників АТ та ЧСС були статистично не достовірними при порівнянні груп ( $p > 0.05$ ). Встановлено, тривалість сну впродовж доби є достовірно меншою серед осіб групи Б ( $p < 0.05$ ).

Встановлено, що у групі Б стаж тютюнопаління становив  $26,7 \pm 14,3$  років, середня кількість випалених цигарок за день становила  $1,1 \pm 0,4$  пачки, або  $22,3 \pm 8,9$  цигарок. Індекс тютюнопаління дорівнював  $30,6 \pm 20,8$  пачко-років (рис 6.2).

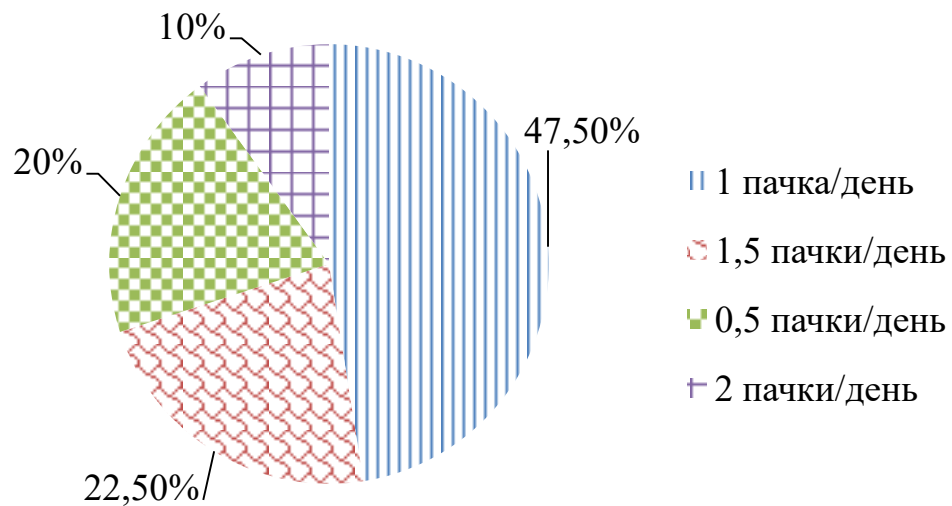


Рис. 6.2 Структура розподілу кількості випалених сигарет серед пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курять

Встановлена негативна кореляція між індексом тютюнопаління та сатурацією ( $r=-0.3797$ ;  $p<0.05$ ) (рис. 6.3), яка в осіб групи Б була достовірно нижчою (група А –  $97,3 \pm 1,2$  %; група Б –  $95,8 \pm 1,6$  % ;  $p<0,01$ ).

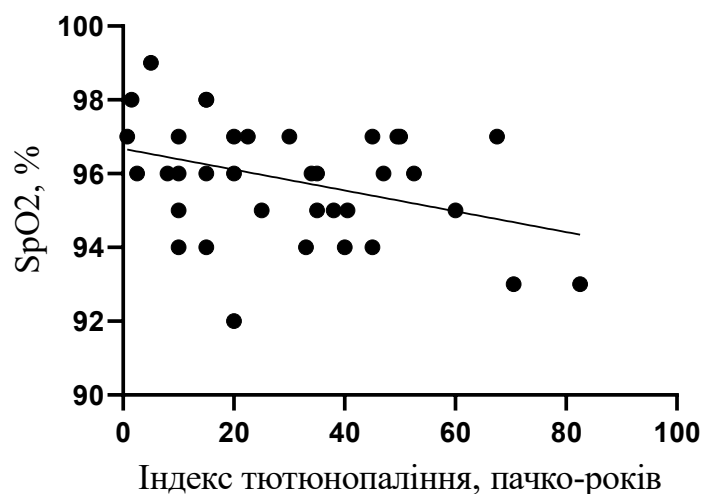


Рис. 6.3 Кореляційний зв'язок між індексом тютюнопаління та значенням сатурації у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили

Аналізуючи результати лабораторних обстежень не було діагностовано значущих змін у показниках біохімічного аналізу крові при порівнянні пацієнтів двох обстежених груп. Також статистично не достовірними були зміни у показниках ліпідограми.

### 6.3 Вплив тютюнопаління на вміст газотрансмітерів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням

При порівнянні рівнів газотрансмітерів встановлено ряд достовірних змін, які спостерігали у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, залежно від наявного анамнезу тютюнопаління (табл. 6.2). Встановлено, що у пацієнтів групи Б був достовірно нижчим рівень L-аргініну та NO<sub>x</sub>, тоді як активність аргінази навпаки зростала (p<0,05). Також відмічено тенденцію до зниження вмісту H<sub>2</sub>S, проте ці зміни не мали статистичної достовірності.

Таблиця 6.2

#### Порівняння рівнів газотрансмітерів у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, залежно від наявного анамнезу тютюнопаління

Параметри	Група А Пацієнти з АГ, надмірною масою тіла, ожирінням, які не курять (n=84)	Група Б Пацієнти з АГ, надмірною масою тіла, ожирінням, які курять (n=40)	P
Аргіназа, мкмоль/хв×мг протеїну	0,24 ± 0,05	0,27 ± 0,06	<0,05
L-аргінін, мкг/мл	92,52 ± 18,16	81,74 ± 15,54	<0,05
H <sub>2</sub> S, мкмоль/л	53,47 ± 15,55	48,31 ± 10,41	>0,05
NO <sub>x</sub> , мкмоль/г	2,60 ± 0,63	2,26 ± 0,45	<0,05

При підрахунку кореляційних зв'язків встановлено, що активність аргінази позитивно корелювала з рівнем АсАТ, тривалістю інтервалу PQ та комплексу QRS (табл. 6.3, рис 6.4).

**Кореляційні зв'язки між активністю аргінази та результатами  
обстеження пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили**

Параметри	Коефіцієнт кореляції	P
АсАТ	0,5405	<0.05
Інтервал PQ	0,6274	<0.05
Тривалість QRS	0,5996	<0.05

Нижче наведене графічне зображення кореляційних зв'язків між активністю аргінази та рівнем АсАТ.

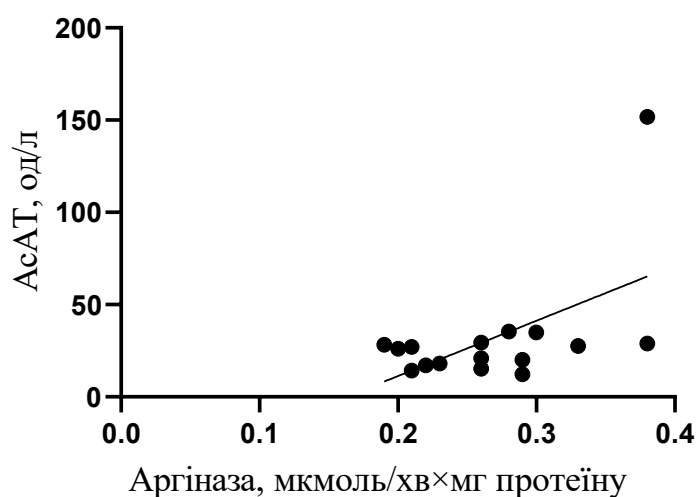


Рис.6.4 Кореляційний зв'язок між активністю аргінази та рівнем АсАТ у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили

Проводячи аналіз результатів ЕКГ обстеження не встановлено достовірної різниці при порівнянні двох груп пацієнтів. Однак, діагностований позитивний кореляційний зв'язок між активністю аргінази та інтервалом PQ (рис.6.5) і тривалістю комплексу QRS (рис.6.6)



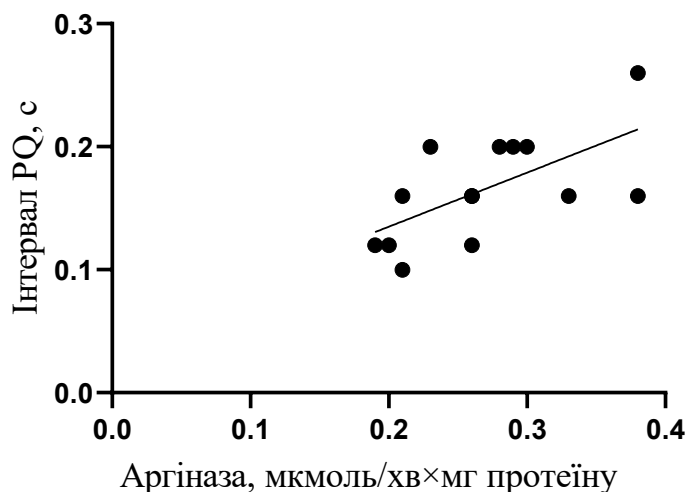


Рис. 6.5 Кореляційний зв'язок між активністю аргінази та інтервалом PQ у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили.

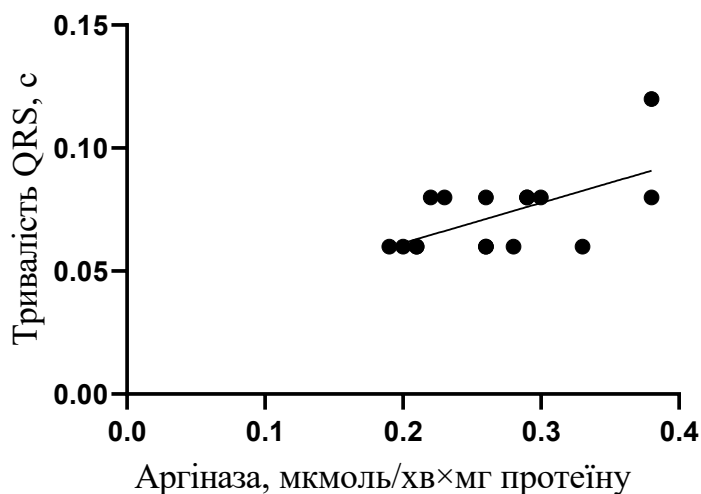


Рис. 6.6. Кореляційний зв'язок між активністю аргінази та тривалістю комплексу QRS в осіб з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили.

Додатково встановлено позитивну кореляцію між вмістом L-аргініну та NO<sub>x</sub> і негативну з ІМТ, ФВ ЛШ та ОТ/ОС в осіб чоловічої статі (p<0.05, табл. 6.4).

Таблиця 6.4

**Кореляційні зв'язки між рівнем L-аргініну та результатами обстеження пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили**

Параметри	Коефіцієнт кореляції	P
ІМТ	-0,5298	<0.05
ОТ/ОС у осіб чоловічої статі	-0,5233	<0.05

Параметри	Коефіцієнт кореляції	P
NO <sub>x</sub>	0,6720	<0.01

Нижче наведене графічне представлення кореляційних зв'язків між вмістом L-аргініну та параметрами наведеними у таблиці 6.4.(рис. 6.7 – 6.9)

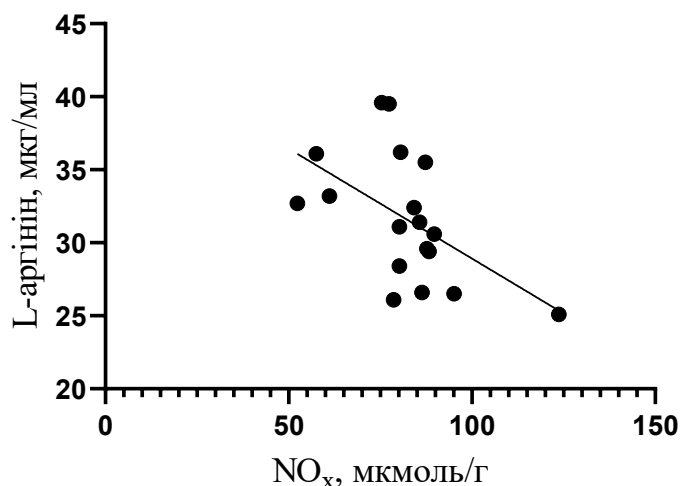


Рис.6.7 Кореляційний зв'язок між вмістом L-аргініну та ІМТ у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили

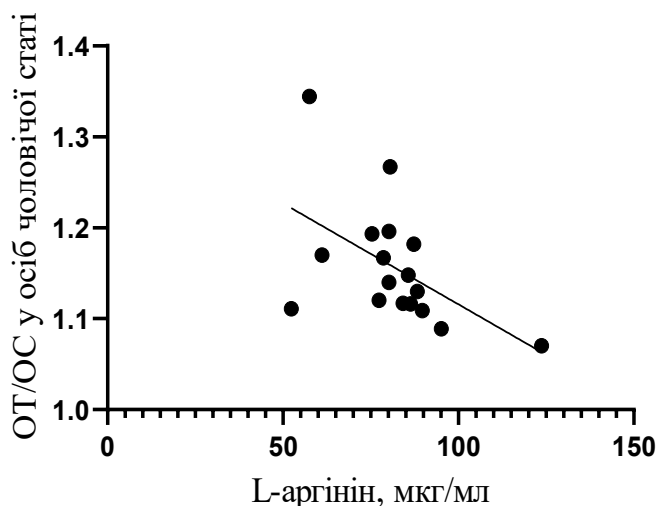


Рис.6.8 Кореляція між вмістом L-аргініну та співвідношенням OT/OS у пацієнтів чоловічої статі з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили

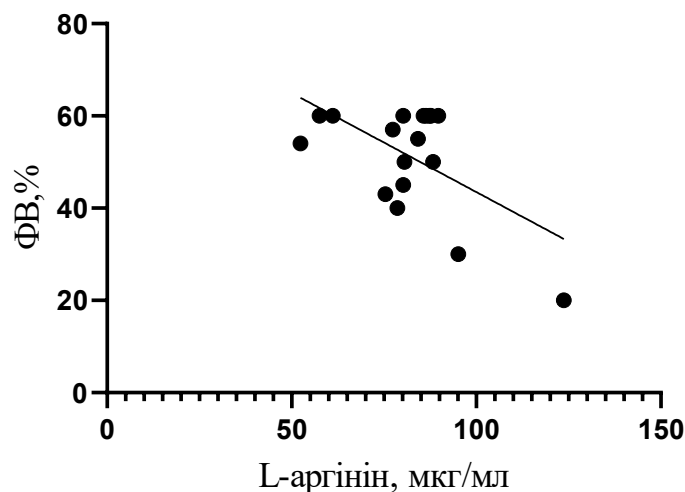


Рис.6.9 Кореляційний зв'язок між вмістом L-аргініну та величиною ФВ ЛШ у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили

Отже, за результатами дослідження відомо, що в осіб з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, зниження концентрації L-аргініну асоційоване зі зростанням ІМТ та ступенем ожиріння, збільшенням ОТ/ОС, а отже з переважаючим типом відкладання жирової тканини за абдомінальним типом. Зниження ФВ ЛШ також негативно впливає на вміст даної молекули..

Не було встановлено зміни концентрації  $H_2S$  при порівнянні двох груп, проте встановлена негативна кореляція між вмістом даного газотрансмітера та показниками ліпідограми, а саме з концентрацією В-ліпопротеїдів, ЗХС, ХС-ЛПНЦ та коефіцієнту атерогенності у групі пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили ( $p < 0.05$ ) (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

**Кореляційні зв'язки між вмістом  $H_2S$  та результатами обстеження пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили**

Параметри	Коефіцієнт кореляції	P
ЗХС	-0,5370	<0.05
ХС-ЛПНЦ	-0,4849	<0.05
Коефіцієнт атерогенності	-0,4600	<0.05

Графічне зображення кореляційних зв'язків між концентрацією  $H_2S$  та показниками ліпідного спектру крові у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили продемонстроване нижче на рис. 6.10 – 6.12.

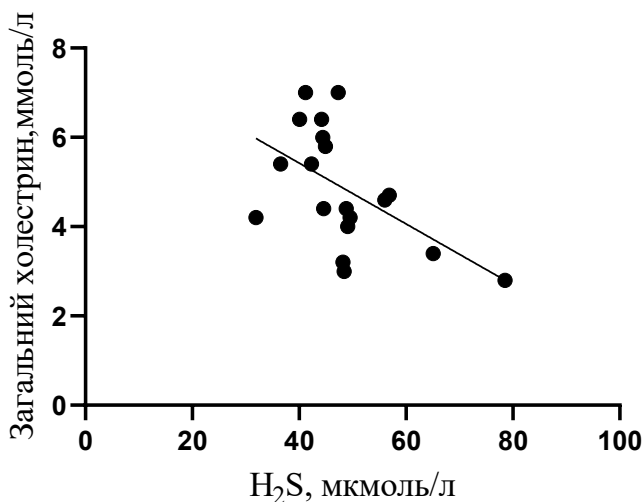


Рис.6.10 Кореляційний зв'язок між вмістом  $H_2S$  та концентрацією ЗХС у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили

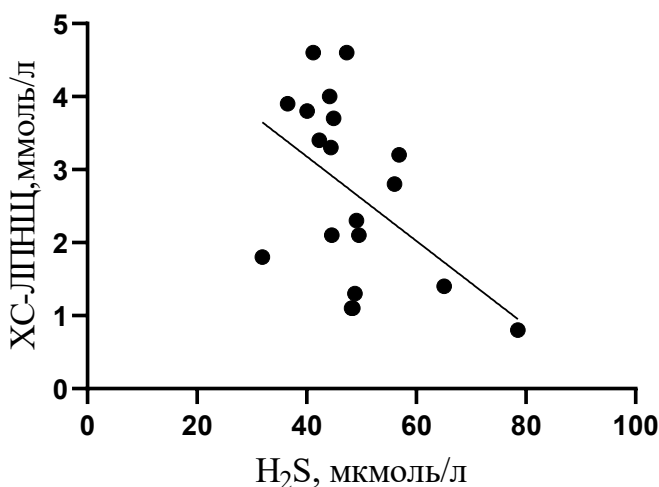


Рис.6.11 Кореляційний зв'язок між вмістом  $H_2S$  та концентрацією ХС-ЛПНЦ у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили

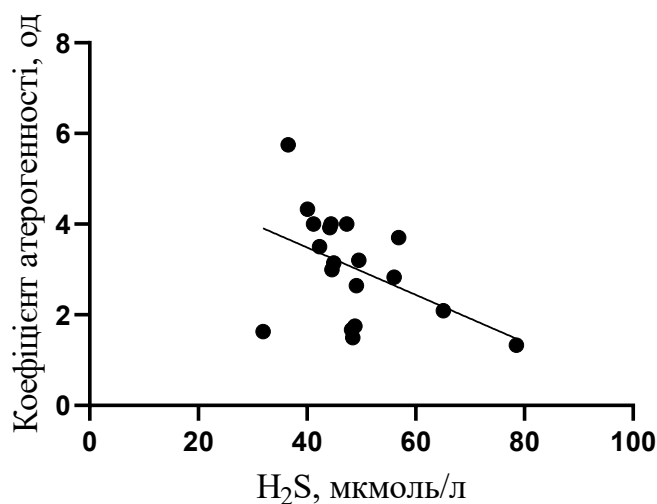


Рис.6.12 Кореляційний зв'язок між вмістом H<sub>2</sub>S та концентрацією ХС-ЛПНЩ у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили

У пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили встановлено достовірне зниження вмісту NO<sub>x</sub> (p<0.05). Дані зміни зумовлені гіперактивацією аргінази, яка призводила до зниження рівня L-аргініну, який виступає субстратом для синтезу NO. Відповідно, зменшення вмісту L-аргініну супроводжувалось зниженням синтезу NO та його метаболітів, в тому числі NO<sub>x</sub>. Гіперактивність аргінази ймовірно могла бути зумовленою вираженим хронічним запальним процесом та ремоделюванням у дихальних шляхах, яке виникає в осіб на тлі тютюнопаління [179,180].

Зниження вмісту NO<sub>x</sub> в осіб з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили асоційовано не лише з тютюнопалінням, але й зі змінами антропометричних показників. Власне, встановлено негативні кореляційні зв'язки між вмістом NO<sub>x</sub> та кількістю випалених сигарет за добу, ІМТ, ВЖМ в осіб чоловічої статі, ОТ/ОС, а також негативну кореляцію з рівнем L-аргініну у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням (p<0.05) (табл. 6.6). Отже, фактор, який має негативний вплив на ендотеліальну дисфункцію, маркером якої є NO<sub>x</sub>, є нездоровий спосіб життя.

**Кореляційні зв'язки між вмістом  $\text{NO}_x$  та результатами обстеження пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили**

Параметри	Коефіцієнт кореляції	P
Кількість випалених сигарет за добу (у пачках)	-0,5797	<0.05
ІМТ	-0,4684	<0.05
ВЖМ у осіб чоловічої статі	-0,5025	<0.05
ОТ/ОС	-0,5024	<0.05
L-аргінін	0,6720	<0.01

Графічне представлення кореляційного зв'язку між вмістом  $\text{NO}_x$  та кількістю випалених цигарок за день зображено на рис. 6.13.

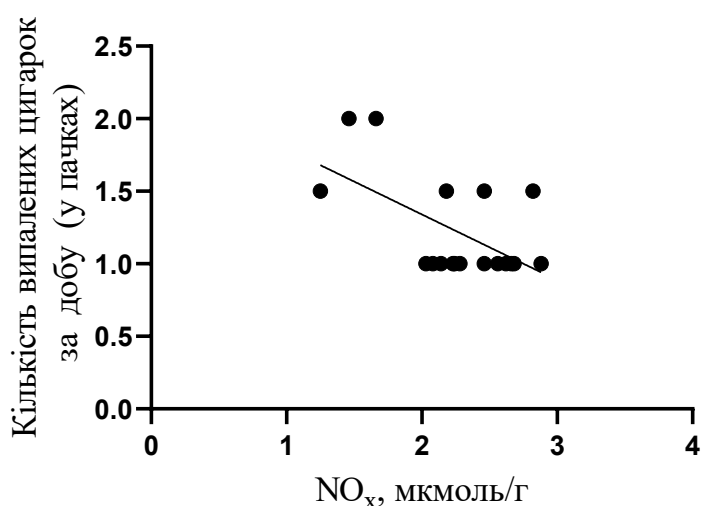


Рис. 6.13 Кореляційний зв'язок між вмістом  $\text{NO}_x$  та кількістю випалених цигарок за добу (у пачках) у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили

На рис 6.14 зображено кореляційний зв'язок між вмістом  $\text{NO}_x$  та ІМТ у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили.

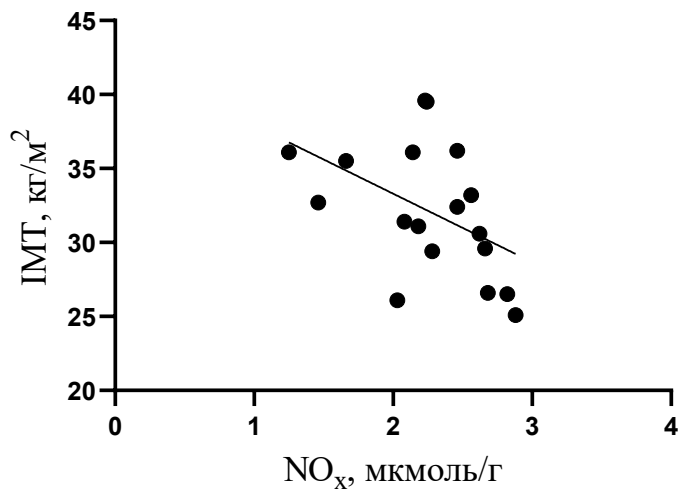


Рис.6.14 Кореляційний зв'язок між вмістом NO<sub>x</sub> та ІМТ у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили

Кореляція вмісту NO<sub>x</sub> та ВЖМ у осіб чоловічої статі з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили продемонстровано на рис 6.15.

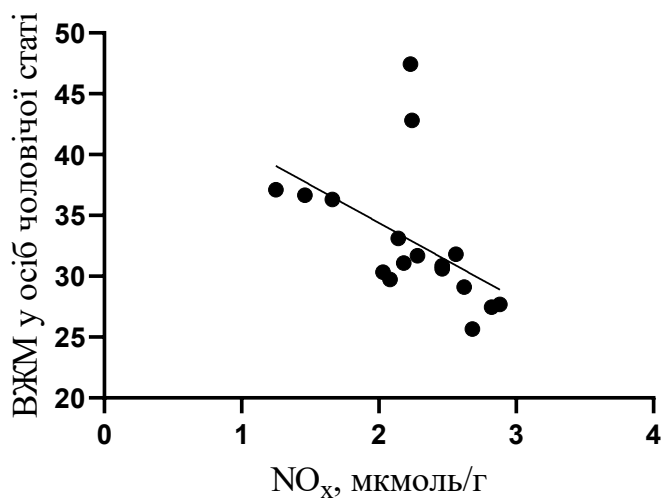


Рис. 6.15 Кореляційний зв'язок між вмістом NO<sub>x</sub> та ІМТ у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили

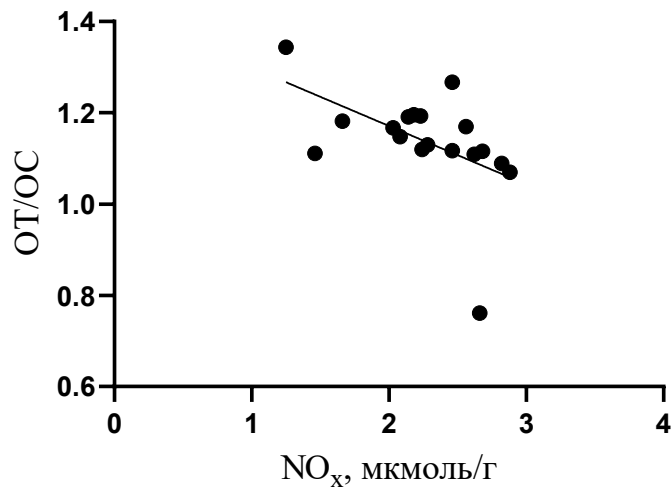


Рис.6.16 Кореляційний зв'язок між вмістом NO<sub>x</sub> та ІМТ у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили

Позитивна кореляція між вмістом метаболітів NO та субстратом для його створення L-аргініном продемонстрована на рис 6.17.

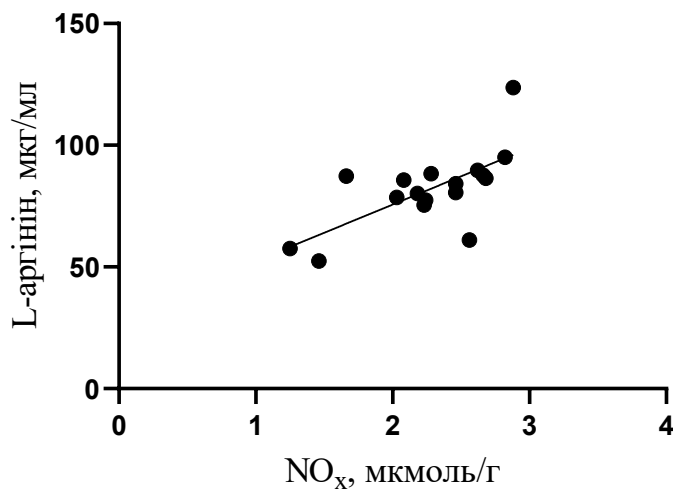


Рис.6.17 Кореляційний зв'язок між вмістом NO<sub>x</sub> та рівнем L-аргініну у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили

Також додатково було проведено порівняння вмісту газотрансмітерів серед осіб, які курять всередині основних досліджуваних груп нашого дослідження (табл. 6.7). Відмічено достовірне зниження рівня L-аргініну, H<sub>2</sub>S та NO<sub>x</sub> в осіб з АГ та ожирінням, які курять порівняно з особами з АГ та надмірною масою тіла, які курять (p<0,05). Спостерігали тенденцію до підвищення активності аргінази, але ці зміни не були достовірними (p>0,05).



**Порівняння рівнів газотрансмітерів у пацієнтів з АГ з надмірною масою тіла та ожирінням, які курять**

Показники	Група А Пацієнти з АГ та надмірною масою тіла, які курять (n=17)	Група Б Пацієнти з АГ та ожирінням, які курять (n=23)	P
Аргіназа, мкмоль/хв×мг протеїну	0,25 ± 0,07	0,26 ± 0,06	>0,05
L-аргінін, мкг/мл	97,71 ± 18,56	79,19 ± 14,61	<0,05
H <sub>2</sub> S, мкмоль/л	54,88 ± 12,84	45,38 ± 6,79	<0,05
NO <sub>x</sub> , мкмоль/г	2,81 ± 0,46	2,11 ± 0,44	<0,01

**6.4 Роль адропіну у патогенезі АГ у пацієнтів з надмірною масою тіла, ожирінням та анамнезом тютюнопаління**

При дослідженні вмісту адропіну в осіб з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням встановлено, що у пацієнтів, які курили рівень адропіну був значно зниженим, порівняно з особами без анамнезу тютюнопаління (група А – 893,2 ± 236,6 пг/мл; група Б – 671,0 ± 318,8 пг/мл; p<0,01) (рис. 6.18).

Встановлено, що в осіб з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням був відмічений негативний кореляційний зв'язок між вмістом адропіну та ВЖМ в осіб жіночої статі (r=-0,9929; p<0.01).

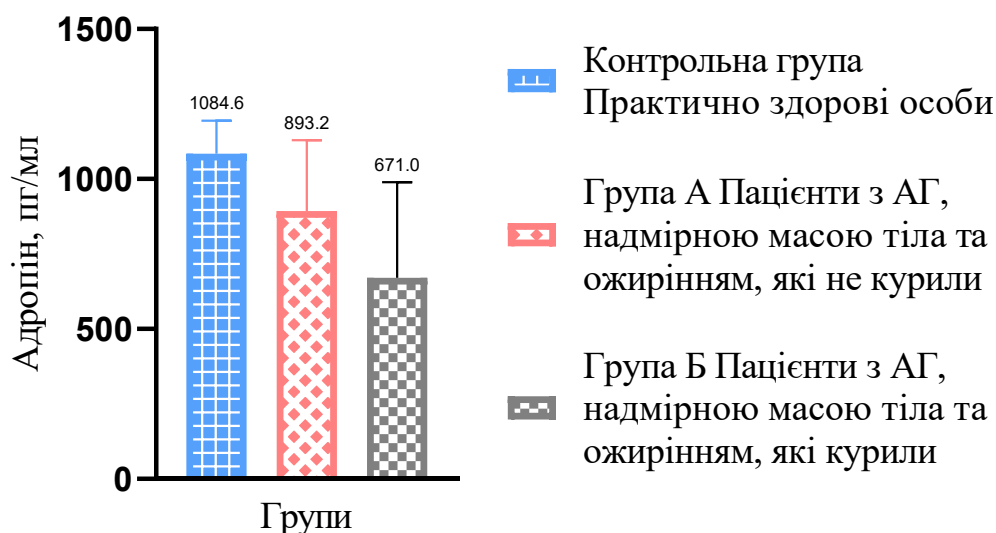


Рис.6.18 Порівняння рівня адропіну у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, залежно від анамнезу тютюнопаління

Також додатково при дослідженні вмісту даного гормону серед осіб, які курили з врахуванням основного принципу розподілу пацієнтів з АГ, встановлено, що в осіб з АГ та ожирінням, які курили була відмічена тенденція до зниження рівня адропіну ( $646,5 \pm 293,3$  пг/мл), порівняно з пацієнтами з АГ та надмірною масою тіла ( $713,9 \pm 368,9$ ;  $p > 0,05$ ), проте дана різниця не була достовірною.

### ***Висновки до розділу 6***

1. Серед усіх осіб з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням 32,3% пацієнтів мали анамнез тютюнопаління, окрім цього достовірно більша частка пацієнтів, які курили були з АГ та ожирінням (41,8%;  $p < 0,05$ ).
2. У осіб, які курили встановлено достовірно більший розмір ОТ, ОС та ОТ/ОС ( $p < 0,05$ ), а також зменшену тривалість сну впродовж доби ( $p < 0,05$ ). Знижена сатурація була знайдена в осіб з анамнезом тютюнопаління, а також відмічено достовірно кореляцію з індексом тютюнопаління ( $p < 0,05$ ).
3. Достовірне зниження рівня L-аргініну,  $NO_x$  та активності аргінази спостерігали у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили

( $p < 0.05$ ). Також вираховано негативну кореляцію між вмістом  $\text{NO}_x$  та кількістю випалених сигарет за день, ІМТ, ВЖМ в осіб чоловічої статі, ОТ/ОС та позитивний кореляційний зв'язок з L-аргініном. При порівнянні вмісту газотрансмітерів в осіб, які палили за основним принципом поділу на групи, відмічено, що в осіб з АГ та ожирінням, відмічено зниження рівня L-аргініну,  $\text{H}_2\text{S}$  та  $\text{NO}_x$ . Рівень адропіну був також достовірно нижчим у осіб з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням і анамнезом тютюнопаління.

4. Отже, ведення нездорового способу життя, а саме наявність надмірною маси тіла та ожиріння, а також анамнез тютюнопаління мають негативний вплив на рівень основних газотрансмітерів та адропіну. Доведено, що тютюнопаління та наявність ожиріння в осіб з АГ є несприятливими факторами патогенезу основної патології, які сприяють розвитку ендотеліальної дисфункції та порушень метаболічного гомеостазу.

*За матеріалами, викладеними у розділі, опубліковані наступні наукові публікації: [2].*

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Захворювання ССС є головною причиною у структурі смертності та значно впливають на зростання захворюваності та частоти госпіталізації в цілому світі [36,37]. Визначальними факторами ризику цих захворювань є старіння населення, наявність генетичної схильності, зміна способу життя з переважанням гіподинамії, стрес, гіперхолестеринемія, особливості харчової поведінки та наявність шкідливих звичок, а саме вживання алкоголю та тютюнопаління. Надмірна маса тіла, ожиріння та АГ не лише сприяють розвитку захворювань ССС, але й ускладнюють їхній перебіг [1,4–8].

За даними ВООЗ близько 1,3 мільярда людей віком 30-79 років у цілому світі мають АГ, а ще частина залишається недіагностованою. Більша частина осіб з АГ не отримують належного та своєчасного лікування через незнання. АГ залишається однією з найчастіших причин передчасної смерті серед дорослого населення. Значна частка пацієнтів продовжує страждати від недостатньо контрольованого перебігу АГ, при достатню кількості класів антигіпертензивних препаратів та отриманих рекомендацій з приводу модифікації способу життя [10,12]. Власне, з недостатнім контролем АГ пов'язаний розвиток супутніх захворювань, а саме ІХС, ГПМК, СН, ХХН. Небезпека розвитку коморбідності полягає не лише в погіршенні якості життя пацієнта, але й ускладненому лікуванні кожної окремої нозології та зниженням чутливості до призначених медикаментів [40].

У структурі супутніх захворювань ССС в обстежених пацієнтів у нашому дослідженні найбільш поширеними патологіями була ІХС, яка маніфестувала стенокардією спокою, порушення ритму за типом фібриляції передсердь. наявним постінфарктним кардіосклерозом. Достовірно частіше у пацієнтів з АГ на тлі ожиріння діагностували блокаду лівої ніжки пучка Гіса, що вказує на більш часте структурне ураження міокарда з залученням провідної системи серця.

Ключовими ознаками, характерними для тривалого перебігу АГ є виникнення гіпертрофії ЛШ, збільшення розмірів ЛП з наступним розвитком

мітральної регургітації, діастолічної дисфункції та подальшим виникненням СН [181]. СН є однією з найчастіших причин госпіталізації людей віком понад 65 років та пов'язана з прогресуючим зростанням кількості пацієнтів з АГ, а також значною часткою нелікованих випадків. Встановлено, що понад 75% пацієнтів з СН мали в анамнезі АГ [39]. Саме тому дуже важливо продовжувати досліджувати особливості патогенезу АГ для розуміння механізмів розвитку та подальшого вдосконалення стратегій діагностики та лікування даної патології.

Практично третина обстежених пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням мали в анамнезі ФП, яка була пов'язана зі збільшеним розміром ЛП. Це є небезпечним станом, оскільки дисфункція ЛП в осіб з фібриляцією передсердь пов'язана з розвитком СН та підвищеним ризиком смерті. Запальний процес, фіброз та оксидативний стрес, а також ішемія відіграють важливу роль у формуванні ремоделювання, розвитку аритмій та раптової смерті [181,182]. Встановлено, що гіпертрофія ЛШ є важливим незалежним предиктором фібриляції передсердь, шлуночкових аритмій та раптової серцевої смерті. У нашому дослідженні встановлено, що у 8,1% пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням діагностовано збільшення розмірів ЛШ, яке супроводжувалось гіпертрофією ЗСЛШ (60,5%) та МШП (71,8%), а також дилатацією ЛП (55,6%), та зниженою ФВ ЛШ (36,3%).

У структурі порушень ехокардіографічних показників, встановлено, що збільшення ЛП, товщини ЗСЛШ, ММЛШ та ВТС діагностували достовірно частіше у пацієнтів з АГ та ожирінням ( $p < 0,05$ ). Дані зміни ймовірно можуть бути зумовлені порушенням нейрогуморальних механізмів регуляції, які призводять до метаболічних та гемодинамічних змін, які стають причиною серцевої-судинної дисфункції. Власне, зниження маси тіла та адекватний контроль АГ сприяють профілактуванню змін, спричинених АГ та ожирінням [95,183].

У нашому дослідженні встановлено, що у 36,3% було зниження ФВ ЛШ. Негативну асоціацію з її величиною відмічено з кількістю спожитої кави, ЧСС, електрокардіографічними показниками, а саме тривалістю комплексу QRS, результатами ехокардіографічного обстеження серця, власне розмірами ПШ, ЛП,

ЛШ, ММЛШ та ІММЛШ, а також позитивні взаємозв'язки з тривалістю сну, величиною зубців R в основних відведеннях I-III, а також рівнем SpO<sub>2</sub> (p<0.05).

За типом геометрії ЛШ у більшості пацієнтів встановлена концентрична гіпертрофія, яка за результатами ряду досліджень, разом з ексцентричною гіпертрофією, пов'язана з несприятливим прогнозом. Проте, для більш точного прогнозування необхідно враховувати також додаткові фактори та ехокардіографічні показники, такі як ММЛШ, ІММЛШ, розміри ЛШ та ЛП, а також значення ФВ ЛШ [78].

Ехокардіографічні зміни, які були встановлені у нашому дослідженні, характерні для тривалого перебігу АГ, зумовлені тривалим перевантаженням лівих відділів серця тиском, які спочатку призводять до діастолічної дисфункції, яка випереджає появу клінічних симптомів, характерних для АГ, а надалі до СН [155].

В ході дослідження встановлене зниження ШКФ при АГ у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням. А також ряд кореляційних зв'язків між ШКФ та віком, анамнезом АГ, ІМТ та ВЖМ, а також рівнем ХС-ЛПВЩ. Зміни ШКФ, асоційовані з анамнезом АГ є закономірними у зв'язку з ураженням нирок, як одного з основних органів-мішеней при АГ. Додатковими факторами, які мають негативний вплив на ШКФ є ожиріння, цукровий діабет та дисліпідемії [184,185].

Когнітивні порушення є провідним ускладненням, яке виникає на тлі АГ, значно погіршує якість життя пацієнтів та може призвести до деменції, від якої у світі страждає приблизно 50 млн осіб. АГ та вікові зміни мають несприятливий вплив на мозкову мікроциркуляцію, що може стати причиною когнітивної дисфункції. Одними з основних факторів, які впливають на погіршення когнітивної функції є високий АТ, пов'язаний з недостатнім та несвоєчасним початком ефективного лікування [59,186,187].

У нашому дослідженні спостерігаємо негативний вплив ожиріння на когнітивні функції, оскільки загальна кількість балів, набраних при тестуванні за шкалою MMSE у пацієнтів з АГ та ожирінням була достовірно меншою, у

порівнянні з особами з надмірною масою тіла. Додатково також встановлена негативна кореляція між балами набраними при тестуванні за шкалою MMSE та віком, оскільки когнітивні порушення є пов'язаними зі старінням населення, віковими змінами та супутніми патологіями, антропометричними показниками, а саме ІМТ, ВЖМ, ОТ, що підтверджує дані інших дослідників щодо негативного впливу ожиріння на когнітивні функції. Також несприятливим фактором, який впливав на розумову здатність була сатурація, що вказує на небезпеку гіпоксії для інтелектуальних здібностей пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням [186].

Важливим механізмом у розвитку АГ є виникнення ендотеліальної дисфункції, яка супроводжується зниженням біодоступності NO, одного з основних газотрансмітерів, який відіграє вазодилатуючу функцію [40]. Додатковими модифікуючими факторами, які негативно впливають на артеріальну жорсткість є хронічне тютюнопаління, гіподинамія та незбалансоване харчування з розладами харчової поведінки, які призводять до появи надмірної маси тіла та ожиріння надалі [5,14–16,36,188].

Проблема ожиріння полягає в порушенні енергетичного гомеостазу, розвитку запального процесу та появою інсулінорезистентності [20]. Окрім цього, ожиріння є ще одним сприятливим фактором розвитку ряду патологій, в тому числі цукрового діабету, атеросклерозу, дисліпідемії, ІХС та АГ [4,5,17–19].

Відмічений взаємозв'язок між ІМТ та АГ, а також більш вираженим ремоделюванням міокарда та збільшенням розмірів ЛШ [5,17,39]. Саме в осіб з ожирінням часто наявні резистентні до лікування форми АГ, які потребують особливого підходу у лікуванні задля досягнення цільових рівнів АГ та покращенню метаболічного профілю пацієнтів.

При АГ частою знахідкою при проведенні ЕхоКГ є збільшення розмірів ЛП, яке спостерігали у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням. Дані зміни реалізуються двома шляхами: гемодинамічним та нейрогуморальним. При АГ першочергово зростає постнавантаження на ЛШ, з метою збільшення тиску для виштовхування крові в систолу. Це призводить до перевантаження ЛШ

об'ємом, що стає причиною збільшення тиску у ЛП, що призводить до стресу міокардіальної стінки ЛП [189]. Зростання тиску у ЛП спостерігають у пацієнтів з АГ і це може стати тригером розвитку ремоделювання ЛП та виникнення потенційного ускладнення – фібриляції передсердь [156].

Ендотеліальна дисфункція відіграє провідну роль у патогенезі не лише захворювань ССС, але і станів, які супроводжуються пошкодженням ендотелію, а саме атеросклерозу та метаболічних розладів, які часто виникають на тлі ожиріння. Власне активація ендотелію є першою ланкою у його пошкодженні, яке супроводжується аномальним виділенням прозапальних та протромботичних факторів. Вона відбувається за рахунок впливу прозапальних цитокінів, які виділяються в умовах запалення, яке має місце в осіб з ожирінням. Ці зміни призводять до зниження біодоступності NO, що надалі призводить до порушення вазодилатації та має ключове значення у розвитку АГ [190]. Саме тому дослідження змін NO та інших газотрансмітерів у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням стало одним з основних завдань нашої роботи.

У нашому дослідженні вивчали рівень газотрансмітерів у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, а також додатково під впливом окремих факторів. Встановлено, що в осіб з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням рівень метаболітів NO ( $\text{NO}_x$ ) був достовірно зниженим, порівняно з практично здоровими особами контрольної групи, також найнижчим вміст даного газотрансмітера спостерігали у групі пацієнтів з АГ та ожирінням. Додатково встановлено ряд кореляційних зв'язків між вмістом  $\text{NO}_x$  та антропометричними параметрами, а саме ОТ, ОТ/ОС та більш виражений кореляційний зв'язок встановлений між  $\text{NO}_x$  та ВЖМ, а також ОТ/ОС в осіб жіночої статі. Отже, не лише наявність серцево-судинної патології, але і збільшення маси тіла сприяють зниженню концентрації одного з основних вазодилітаторів - NO. А також встановлений ряд гендерних особливостей, ймовірно пов'язаних з типом відкладення жирової тканини.

У ряді проведених досліджень за участю щурів відомо, що біодоступність NO знижується при ожирінні та цукровому діабеті, а також у людей, що ймовірно



пов'язано з порушенням активності NOS. Також досліджено, що NO збільшує чутливість тканин до інсуліну та має позитивний вплив на регуляцію маси тіла [12,191]. Натомість у дослідженні, проведеному за участі дітей та підлітків, навпаки в осіб з надвагою та ожирінням відмічено достовірно вищий рівень NO, порівняно з учасниками з нормальною масою тіла [192].

Відомо, що L-аргінін виступає субстратом для синтезу NO за участі NOS. Власне від концентрації L-аргініну у клітинах, залежить біодоступність NO, який виступає одним з важливих регуляторів АТ [134]. У дослідженні відмічений прямий кореляційний зв'язок між рівнем L-аргініну та вмістом  $\text{NO}_x$ , проте не встановлено достовірного зниження L-аргініну при порівнянні груп.

Додатковим несприятливим фактором, який впливає на перебіг основного захворювання є достовірно зниження вмісту  $\text{H}_2\text{S}$  в осіб з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням. Відомо, що  $\text{H}_2\text{S}$  володіє рядом вазоактивних ефектів, впливає на тонус судин, сприяє їх вазодилатації, а його дефіцит спостерігають при низці захворювань, серед яких порушення ритму, ІХС з розвитком СН та захворювання периферичних судин [137,193].

Вважають, що одним з основних молекулярних механізмів патогенезу АГ є власне порушення балансу між NO та  $\text{H}_2\text{S}$ . Відмічали негативну кореляцію між вмістом  $\text{H}_2\text{S}$  та показниками АТ [136,145,146]. Натомість у нашому дослідженні не встановлено взаємозв'язку із показниками АТ, що ймовірно може бути пов'язане з проведеним лікуванням антигіпертензивними препаратами з частковим досягненням цільових рівнів АТ. Встановлено кореляційні зв'язки між вмістом  $\text{H}_2\text{S}$  та ВЖМ в осіб жіночої статі, рівнем глюкози, а також позитивні кореляційні зв'язки з вмістом L-аргініну та  $\text{NO}_x$ , що доводить співзалежність між двома основними газотрансмітерами, які відіграють кардіопротективне значення у патогенезі АГ.

Додатковим маркером ендотеліальної дисфункції є vWF, концентрація якого зростає при активації ендотелію. Ендотеліальна дисфункція виникає не лише у пацієнтів з АГ та рядом інших патологій ССС, а також може служити індикатором ризику виникнення клінічних змін. Саме тому дослідження змін

маркерів, які можна розглядати предикторами виникнення захворювань ССС, атеросклерозу, дисліпідемії та запальних станів, є актуальним та важливим завданням з метою профілактики виникнення та своєчасного лікування вище вказаних захворювань [29,109].

Синтез vWF активується після пошкодження ендотеліальних клітин, це супроводжується не лише зростанням його вмісту в сироватці крові, але та активацією тромбоцитів, які надалі беруть участь у формуванні тромбу та ймовірному розвитку невідкладних ускладнень (ІМ, ГПМК, мезентеріального тромбозу). За результатами досліджень встановлено асоціацію між підвищенням АТ, рівнем vWF та можливістю використання його як маркера для діагностики ГПМК у пацієнтів на тлі АГ [29,106–108,194].

За результатами нашого дослідження встановлено достовірне зростання вмісту vWF практично у 100 разів у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, порівняно з практично здоровими особами контрольної групи. Також відмічена тенденція до його зростання, пов'язана зі збільшенням ІМТ. Власне, в осіб з АГ на тлі ожиріння рівень vWF був дещо вищим, порівняно з пацієнтами з АГ на тлі надмірної маси тіла. Ймовірно дана тенденція простежується у зв'язку з розвитком хронічного запалення, яке асоційоване з надмірним відкладенням жирової тканини [195,196].

Відомо, що вміст vWF залежав від показників АТ та розміру ЛП [110]. Враховуючи дані нашого дослідження встановлено достовірні позитивні кореляційні зв'язки не лише між рівнем vWF та розміром ЛП, але також і ПШ, ММЛШ, ІММЛШ та негативний кореляційний зв'язок із ФВ ЛШ. Взаємозв'язок між збільшенням розмірів камер серця, зниженням ФВ ЛШ та зростанням вмісту vWF, асоційоване з ознаками, що вказують на прогресування СН та є сприятливими для розвитку фібриляції передсердь, яка може бути причиною тромбоемболічних ускладнень [173,174].

Адропін розглядають регулятором функцій ССС, який також бере участь у метаболізмі глюкози, ліпідному обміні, а також впливає на масу тіла [6,24]. Відомо, що на вміст адропіну у сироватці крові впливає ряд станів, а саме

наявність ожиріння, особливості харчування, стать, вік, наявність цукрового діабету, системних захворювань сполучної тканини, COVID-19, АГ та інші [112].

Встановлено, що адропін має позитивний вплив на метаболічний профіль пацієнтів, а також володіє кардіопротективним ефектом, оскільки відомо, що повторний ІМ виникав достовірно частіше у групі осіб з низьким рівнем адропіну, порівняно ніж у групі з високим рівнем адропіну. Це є важливою знахідкою, оскільки дає можливість враховувати зміни концентрації адропіну на перебіг захворювання, а також з метою прогнозування виникнення ускладнень [197].

Результати обстежень збігаються з попередніми дослідженнями, де вказано, що вміст адропіну знижується на тлі надмірної маси тіла та ожиріння, порівняно з практично здоровими людьми [118,198,199]. Власне за результатами нашого дослідження встановлено, що у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням спостерігали достовірно нижчий рівень адропіну, порівняно з практично здоровими особами, а найнижчий рівень гормону встановлений в осіб з АГ та ожирінням.

Проте встановлено, що вміст адропіну залежав від гендерних та вікових особливостей. Встановлено, що в осіб чоловічої статі рівень адропіну був достовірно вищим, порівняно з особами жіночої статі [199]. Натомість у нашому дослідженні не було знайдено достовірних змін при врахуванні статі, але відмічена тенденція до зростання рівня адропіну у жінок. Так само не було встановлено асоціації з віком [113].

У дослідженні за участю пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу встановлено, що рівень адропіну був достовірно нижчим в осіб з діабетичною нефропацією, порівняно з групою пацієнтів без нефропації та практично здоровими особами. Також встановлено ряд негативних кореляцій з ІМТ, рівнем сечовини, ХС-ЛПНЩ, глікованим гемоглобіном та глюкози натще [198]. Натомість в іншому дослідженні навпаки не встановлено жодних взаємозв'язків між вмістом глюкози та рівнем адропіну [6]. У нашому дослідженні також спостерігали вірогідне зниження адропіну в осіб з рівнем глюкози венозної крові понад 6,1 ммоль/л у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням [113].

Також встановлено негативні кореляційні зв'язки між вмістом адропіну з кількістю спожитої кави, ВЖМ в осіб жіночої статі та показниками АТ. Отже, адропін можна розглядати у якості незалежного предиктора АГ у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням, та гормону, який асоційований з коливаннями АТ та, ймовірно, має позитивний вплив на функціонування ендотелію. Власне зниження рівня адропіну пов'язане з підйомом АТ [128].

У низці досліджень встановлено, що дозовані фізичні навантаження сприяють підвищенню рівня адропіну та NO, а також зниженню рівня АТ. Проте, відстежена певна відмінність впливу фізичних навантажень на рівень досліджуваних показників. Власне, рівень адропіну зростає, як при інтервальних силових вправах, так і при безперервних силових тренуваннях, проте вміст NO збільшувався лише під впливом безперервних силових тренувань. Саме тому, модифікація способу життя та дозоване фізичне навантаження є важливими середниками покращення функціонування ССС шляхом зростання NO, який відповідає за вазодилатацію та адропіну, який виконує регуляторну функцію [200].

В дослідженні, до якого ввійшли практично здорові спортсмени, встановлено, що аеробні та силові тренування впродовж восьми тижнів пов'язані зі зростанням вмісту адропіну, та позитивним впливом на ліпідний обмін, а саме зниження вмісту ХС-ЛПНЩ, ТГ та рівня діастолічного АТ [201].

Взаємозв'язок між ІМТ та рівнем адропіну був виявлений навіть у дослідженні із залученням дітей. Встановлено, що у дітей з ожирінням рівень адропіну був достовірно нижчим, порівняно з практично здоровими дітьми з нормальною масою тіла, і не було жодної асоціації з показниками АТ [127]. Тоді як у дорослих осіб навпаки відстежують негативну кореляцію між рівнем АТ та вмістом адропіну, що збігається з результатами нашої наукової роботи [118,128,202].

Досліджуючи вплив медикаментів на рівні основних показників, які вивчались, встановлено, що у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які приймали статини додатково до антигіпертензивної терапії, рівень

адропіну був достовірно вищим, порівняно з тими, хто його не приймав. Тоді як рівні газотрансмітерів не мали достовірних змін, що ймовірно може свідчити про вищу чутливість адропіну щодо покращення ендотеліальної функції, зумовленої лікуванням статинами. Питання впливу медикаментів на рівень досліджуваних показників залишається дискусійним, оскільки лікування АГ потребує застосування комбінованої терапії з використанням кількох груп препаратів, що ускладнює вивчення їх впливу. Натомість, є дані, щодо впливу амлодипіну та валсартану на вміст адропіну, досліджені після трьох місяців лікування даними препаратами. Відомо, що після проведеної терапії вміст гормону був достовірно вищим [130].

Куріння у пацієнтів з підвищеним АТ залишається основною з модифікованих причин смертності [203]. Проблема куріння полягає не лише у негативному впливі на еластичність судин, ендотеліальну функцію та ліпідний метаболізм, але і на порушення гомеостазу антитромботичних та протромботичних факторів, яке є тригером виникнення невідкладних серцево-судинних подій.

Окрім цього, важливим негативним аспектом куріння є економічні збитки, які несе Україна щорічно втрачаючи 3,2% ВВП, спричинені витратами коштів на лікування осіб, які курять, а також виплатами коштів особам, які втратили працездатність внаслідок куріння [204]. Отже, дуже важливим завданням залишається просвітницька робота з особами молодого віку та пацієнтами задля модифікації способу життя та покращення не лише стану здоров'я, але й економіки держави.

Встановлено, що саме тютюнопаління в осіб з АГ більшою мірою сприяє ураженню органів-мішеней, порівняно з високим АТ. Проблема тютюнопаління також полягає у частішому розвитку резистентних до лікування та реноваскулярних форм АГ [14,205–207].

Проте, відомо, що скоригований АТ був нижчим у курців, у порівнянні з особами, які не курили та з колишніми курцями. Окрім цього, встановлено, що

відмова від тютюнопаління асоційована з підвищеним ризиком АГ, проте поточне тютюнопаління не було пов'язане з розвитком АГ [208].

Не було проведено достатньої кількості досліджень щодо впливу тютюнопаління на вміст газотрансмітерів, а результати наявних викликають розбіжності. За результатами одного дослідження куріння впливає на розвиток мозкової гіперперфузії, що пов'язано з порушенням синтезу NO, шляхом інгібування eNOS через підвищену продукцію радикалів кисню. [209].

Також відомо, що тютюнопаління спричиняє гіперактивність симпатичної нервової системи та хронічна активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яка спостерігається при АГ, сприяють зниженню біодоступності NO, що є одним з механізмів розвитку резистентних форм АГ [13,140].

При порівнянні сироваткового рівня NO в осіб жіночої статі з надмірною масою тіла встановлено, що вміст NO знижувався незалежно від статусу куріння. А саме тютюнопаління не мало достатнього впливу на вміст даного газотрансмітера [143].

Натомість у нашому дослідженні не було відмічено різниці у показниках АТ, проте була діагностована ендотеліальна дисфункція, яка характеризувалась достовірним зниженням вмісту NO<sub>x</sub> та L-аргініну на тлі підвищення активності аргінази. Окрім цього, встановлена негативна кореляція між кількістю викурених цигарок за день та вмістом NO<sub>x</sub>, що підтверджує роль куріння у метаболізмі даного газотрансмітера.

Встановлено достовірне зниження рівня L-аргініну, H<sub>2</sub>S та NO<sub>x</sub> у групі осіб з ожирінням, які курять, на противагу особам з АГ та надмірною масою тіла, які курять, що вказує на значний вплив надлишкової акумуляції жирової тканини на метаболізм газотрансмітерів.

Гіперактивність аргінази, яку спостерігали у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, які курили, ймовірно, зумовлена хронічним запальним процесом у дихальних шляхах, який супроводжувався їх ремоделюванням на тлі тривалого стажу куріння [179,180].

Відмічали тенденцію до зменшення вмісту  $H_2S$ , але це не мало достовірної різниці при порівнянні з групою не курців. За результатами інших досліджень не знайдено достатньо інформації щодо впливу куріння на рівень  $H_2S$  у плазмі крові, натомість проведено кілька досліджень з визначенням рівня  $H_2S$  у видихуваному повітрі, який змінювався залежно від вираженості запалення у дихальних шляхах та еозинофілією, проте результати даних досліджень також викликали суперечності [150,210].

При проведенні поділу за ІМТ серед курців, простежена тенденція до зниження вмісту адропіну серед осіб з АГ та ожирінням, але ці зміни не мали достовірності при порівнянні з пацієнтам з АГ та надмірною масою тіла, які курили. Ймовірно, дані зміни асоційовані з запальним процесом у дихальних шляхах на тлі тривалого стажу тютюнопаління, який пов'язаний з ендотеліальною дисфункцією. Проте, на сьогоднішній день досліджено недостатньо щодо встановлення точної причини зміни вмісту адропіну з врахуванням куріння.

Підбиваючи підсумки дисертаційної роботи, можна зробити висновок, що перебіг АГ у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням асоційований з достовірно нижчим вмістом основних газотрансмітерів, а саме  $NO_x$  та  $H_2S$ , що свідчить про ендотеліальну дисфункцію. Додатковим маркером активації пошкодженого ендотелію є vWF, вміст якого достовірно зростає на тлі даної коморбіної патології. Його рівень достовірно корелює з ехокардіографічними параметрами, отже, можна зробити висновок, що vWF може виступати не лише додатковим маркером ендотеліальної дисфункції, але і предиктором СН. В той же час вміст адропіну достовірно знижувався на тлі ожиріння у осіб з АГ. Додатковим модифікованим фактором, який негативно впливав на вміст усіх вище зазначених показників було тютюнопаління. Комплексне лікування АГ з використанням статинів асоційоване з достовірно вищим вмістом адропіну.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі проведено теоретичне узагальнення та роз'яснення науково-практичної проблеми щодо клініко-патогенетичних механізмів виникнення ендотеліальної дисфункції при АГ у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням з врахуванням результатів електрокардіографічного та ехокардіографічного обстеження серця, компонентів біохімічного аналізу крові, даних ліпидограми, вмісту газотрансмітерів (L-аргініну, аргінази,  $\text{NO}_x$  та  $\text{H}_2\text{S}$ ), а також рівня адропіну та фактора фон Віллебранда у сироватці крові. Додатково розглянуто вплив тютюнопаління на метаболічний профіль пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, та перебіг основної патології. Встановлено доцільність призначення статинів з метою корекції ліпідного обміну щодо позитивного впливу адропіну, як регулятора функцій серцево-судинної системи.

1. У пацієнтів з АГ та ожирінням спостерігали тяжчий перебіг АГ, зумовлений вищими показниками систолічного та пульсового АТ ( $p < 0,01$ ), збільшенням товщини задньої стінки ЛШ ( $p < 0,01$ ), маси міокарда ЛШ та відносної товщини стінки ЛШ ( $p < 0,05$ ). Достовірно частіше діагностували збільшення розмірів ЛП ( $p < 0,05$ ) та блокаду лівої ніжки пучка Гіса ( $p < 0,05$ ). При тестуванні за шкалою MMSE у модифікації С.М. Ковалю з метою визначення когнітивних функцій, пацієнти з АГ та ожирінням отримували достовірно меншу кількість балів ( $p < 0,01$ ), у порівнянні з особами з АГ та надмірною масою тіла.

2. Перебіг АГ у поєднанні з ожирінням призводить до порушення вазодилатуючої складової газотрансмітерів, що супроводжується достовірним зниженням рівня  $\text{NO}_x$  ( $p < 0,05$ ) та  $\text{H}_2\text{S}$  ( $p < 0,01$ ), у поєднанні з тенденцією до зростання активності аргінази. Рівень  $\text{NO}_x$  залежав від вмісту L-аргініну ( $r = 0,785$ ;  $p < 0,01$ ), а також був пов'язаний з другим газотрансмітером  $\text{H}_2\text{S}$  ( $r = 0,758$ ;  $p < 0,01$ ). Негативний вплив на концентрацію  $\text{NO}_x$  був асоційований з ОТ ( $r = -0,283$ ;  $p < 0,05$ ), ОТ/ОС ( $r = -0,236$ ;  $p < 0,01$ ) у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, а також додатково з ВЖМ в осіб жіночої статі ( $r = -0,496$ ;  $p < 0,05$ ).



3. Встановлена негативна кореляція між рівнем  $\text{NO}_x$  та кількістю викурених цигарок за добу ( $r=-0,580$ ,  $p<0.05$ ) у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, що вказує на порушення газотрансміттерних механізмів на тлі тютюнопаління. Одночасно у курців спостерігали достовірне зниження не тільки рівня  $\text{NO}_x$  ( $p<0.05$ ), але й вмісту L-аргініну ( $p<0.05$ ) на тлі одночасного зростання активності аргінази ( $p<0.05$ ).

4. У пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням АГ перебігає на тлі зростання рівнів фактора фон Віллебранда ( $p<0.01$ ). Наявні кореляційні зв'язки між рівнем vWF та розмірами ЛП ( $r=0,667$ ;  $p<0.01$ ), ПШ ( $r=0,487$ ;  $p<0.05$ ), ФВ ЛШ ( $r=-0,461$ ;  $p<0.05$ ), ММЛШ ( $r=0,795$ ;  $p<0.01$ ) та ІММЛШ ( $r=0,731$ ;  $p<0.01$ ) свідчать про те, що vWF може виступати не лише додатковим маркером ендотеліальної дисфункції, але і предиктором СН.

5. Рівень адропіну був достовірно нижчим у пацієнтів з АГ у поєднанні з ожирінням ( $p<0.01$ ), при збільшенні ІМТ ( $p<0.01$ ), на тлі тютюнопаління ( $p<0.01$ ), зростання рівня глюкози венозної крові ( $p<0.05$ ), а також негативно корелював з показниками систолічного ( $r=-0,246$ ;  $p<0.05$ ) та діастолічного АТ ( $r=-0,261$ ;  $p<0.05$ ). Вірогідне збільшення його рівня спостерігали при призначенні статинів ( $p<0,01$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Особам від 30-ти років з надмірною масою тіла та ожирінням необхідно проводити скринінг з вимірювання АТ, оскільки акумуляція надмірної кількості жирової тканини асоційована з вищими показниками АТ.

2. Визначення вмісту  $\text{NO}_x$ , L-аргініну та  $\text{H}_2\text{S}$  дають змогу діагностувати ендотеліальну дисфункцію, а додаткове визначення vWF дозволяє додатково характеризувати вираженість структурних змін міокарда у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням.

3. Рівень адропіну виступає маркером ураження ССС, а його визначення необхідно проводити усім групам ризику на амбулаторному етапі діагностики з метою мінімізації витрат часу пацієнта та дискомфорту від проведення великої кількості досліджень, а також в динаміці спостерігати за ефективністю призначення комбінованого лікування з використанням антигіпертензивних препаратів та статинів, яке дозволяє додатково знизити систолічний АТ, покращити показники ліпідного спектра крові зі зниженням атерогенних фракцій, а також покращити функціонування ССС, шляхом підвищення вмісту адропіну.

4. Усім пацієнтам з АГ на тлі надмірної маси тіла та ожиріння необхідно проводити тестування (за шкалою MMSE у модифікації С.М. Ковалю) з метою встановлення ступеня порушення когнітивних функцій та проведенням подальших заходів щодо ведення таких пацієнтів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Li L, Xie W, Zheng XL, Yin WD, Tang CK. A novel peptide adropin in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta*. 2016;453:107-113. doi:10.1016/J.CCA.2015.12.010
2. Покровська НК, Файник АФ, Склярів ЄЯ. Вплив куріння на рівні аргінази та нітритів і нітратів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ожирінням. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2021;(3):149-152. doi:10.11603/1811-2471.2021.v.i3.12380
3. Швед МІ, Юрків ВВ, Левицька ЛВ, Кашуба МІ. Проблема коморбідності в клінічній практиці кардіолога. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022;(2):21-27. doi:10.11603/1811-2471.2022.v.i2.13129
4. Simonds SE, Cowley MA. Hypertension in obesity: is leptin the culprit? *Trends Neurosci*. 2013;36:121-132. doi:10.1016/j.tins.2013.01.004
5. Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher-Shahri AM, et al. An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases. *Molecules*. 2020;25(21):5218. doi:10.3390/MOLECULES25215218
6. Maciorkowska M, Musiałowska D, Małyszko J. Adropin and irisin in arterial hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(11):1571-1575. doi:10.17219/acem/104551
7. Wermelt JA, Schunkert H. Management of arterial hypertension. *Herz*. 2017;42(5):515-526. doi:10.1007/s00059-017-4574-1
8. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134(6):441. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
9. Покровська НК, Бочар ОМ, Склярів ОЄ. Клінічний перебіг артеріальної гіпертензії у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі ожиріння. *Буковинський медичний вісник*. 2020;24(2):86-90. doi:10.24061/2413-0737. XXIV.2.94.2020.48
10. World Health Organization. *Global Report on Hypertension: The Race against a*

*Silent Killer.*; 2023.

11. Luo X, Yang H, He Z, Wang S, Li C, Chen T. Numbers and mortality risk of hypertensive patients with or without elevated body mass index in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;19(1):116. doi:10.3390/ijerph19010116
12. Bryan NS. Nitric oxide deficiency is a primary driver of hypertension. *Biochem Pharmacol*. 2022;206:115325. doi:10.1016/J.BCP.2022.115325
13. Wu Y, Ding Y, Ramprasath T, Zou MH. Oxidative stress, GTPCH1, and endothelial nitric oxide synthase uncoupling in hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2021;34(9):750. doi:10.1089/ARS.2020.8112
14. Viridis A, Giannarelli C, Fritsch Neves M, Taddei S, Ghiadoni L. Cigarette smoking and hypertension. *Curr Pharm Des*. 2010;16(23):2518-2525. doi:10.2174/138161210792062920
15. Lee W, Hwang SH, Choi H, Kim H. The association between smoking or passive smoking and cardiovascular diseases using a Bayesian hierarchical model: based on the 2008-2013 Korea Community Health Survey. *Epidemiol Health*. 2017;39:e2017026. doi:10.4178/epih.e2017026
16. Saladini F, Benetti E, Fania C, Mos L, Casiglia E, Palatini P. Effects of smoking on central blood pressure and pressure amplification in hypertension of the young. *Vasc Med (United Kingdom)*. 2016;21(5):422-428. doi:10.1177/1358863X16647509
17. Natsis M, Antza C, Doundoulakis I, Stabouli S, Kotsis V. Hypertension in obesity: novel insights. 2020;16(1):30-36. doi:10.2174/1573402115666190415154603
18. Joyce E, Lala A, Stevens SR, et al. Prevalence, profile and prognosis of severe obesity in contemporary hospitalized heart failure trial populations. *JACC Heart Fail*. 2016;4(12):923. doi:10.1016/J.JCHF.2016.09.013
19. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017;122:1-7. doi:10.1016/j.phrs.2017.05.013
20. Zhang S, Chen Q, Lin X, Chen M, Liu Q. A review of adropin as the medium of dialogue between energy regulation and immune regulation. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:3947806. doi:10.1155/2020/3947806

21. Kumari R, Kumar S, Kant R. An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2019;13(4):2409-2417. doi:10.1016/j.dsx.2019.06.005
22. Shang X, Hill E, Zhu Z, et al. The association of age at diagnosis of hypertension with brain structure and incident dementia in the UK biobank. *Hypertension.* 2021;78:1463-1474. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17608
23. Bielecka-Dabrowa A, Bartłomiejczyk MA, Sakowicz A, Maciejewski M, Banach M. The role of adipokines in the development of arterial stiffness and hypertension. *Angiology.* 2020;71(8):754-761. doi:10.1177/0003319720927203
24. Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation.* 2010;122(11 SUPPL. 1). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931782
25. Wei W, Liu H, Qiu X, et al. The association between serum adropin and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr.* 2022;14(1):1-8. doi:10.1186/S13098-022-00796-Y/TABLES/3
26. Mushala BAS, Scott I. Adropin: A hepatokine modulator of vascular function and cardiac fuel metabolism. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2021;320(1):H238-H244. doi:10.1152/ajpheart.00449.2020
27. Li N, Xie G, Zhou B, et al. Serum adropin as a potential biomarker for predicting the development of type 2 diabetes mellitus in individuals with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Front Physiol.* 2021;12:696163. doi:10.3389/FPHYS.2021.696163/FULL
28. Заремба ЄХ, Заремба-Федчишин ОВ, Прокоша МІ. Оцінка ефективності метаболічної терапії в розвитку адгезивної дисфункції ендотелію у хворих на артеріальну гіпертензію. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2021;(2):77-82. doi:10.11603/1811-2471.2021.v.i2.11822
29. Manz XD, Bogaard HJ, Aman J. Regulation of VWF (von Willebrand factor) in inflammatory thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42(11):1307-1320. doi:10.1161/ATVBAHA.122.318179

30. Ray A, Ch. Maharana K, Meenakshi S, Singh S. Endothelial dysfunction and its relation in different disorders: Recent update. *Heal Sci Rev.* 2023;7:100084. doi:10.1016/j.hsr.2023.100084
31. Olas B. Gasomediators ( $\cdot$ NO, CO, and H<sub>2</sub>S) and their role in hemostasis and thrombosis. *Clin Chim Acta.* 2015;445:115-121. doi:10.1016/j.cca.2015.03.027
32. Xiao L, Dong JH, Jin S, et al. Hydrogen sulfide improves endothelial dysfunction via downregulating BMP4/COX-2 pathway in rats with hypertension. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016. doi:10.1155/2016/8128957
33. Lv B, Chen S, Tang C, Jin H, Du J, Huang Y. Hydrogen sulfide and vascular regulation – An update. *J Adv Res.* 2021;27:85-97. doi:10.1016/j.jare.2020.05.007
34. Van Goor H, Van Den Born JC, Hillebrands JL, Joles JA. Hydrogen sulfide in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25(2):107-113. doi:10.1097/MNH.0000000000000206
35. Hsu CN, Tain YL. Hydrogen sulfide in hypertension and kidney disease of developmental origins. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5). doi:10.3390/IJMS19051438
36. Fukumoto Y. Lifestyle intervention for primary prevention of cardiovascular diseases. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29:2250-2251. doi:10.1093/eurjpc/zwac245
37. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: pupdate from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982. doi:10.1016/J.JACC.2020.11.010
38. Kushniruk HA. Prevalence of diseases of the cardiovascular system among the population of Ostroh district in 2009–2019, development of preventive measures. *Public Heal J.* 2022;(1):41-45. doi:10.32782/pub.health.2022.1.5
39. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of the obesity society and the american society of hypertension. *J Clin Hypertens.* 2013;15(1):14. doi:10.1111/JCH.12049
40. Lee JHH, Kim KI Il, Cho MCC. Current status and therapeutic considerations of hypertension in the elderly. *Korean J Intern Med.* 2019;34(4):687-695. doi:10.3904/kjim.2019.196

41. Razo C, Welgan CA, Johnson CO, et al. Effects of elevated systolic blood pressure on ischemic heart disease: a Burden of Proof study. *Nat Med.* 2022;28(10):2056-2065. doi:10.1038/s41591-022-01974-1
42. Gebremichael GB, Berhe KK, Zemichael TM. Uncontrolled hypertension and associated factors among adult hypertensive patients in Ayder comprehensive specialized hospital, Tigray, Ethiopia, 2018. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):121. doi:10.1186/s12872-019-1091-6
43. Sakhuja S, Colvin CL, Akinyelure OP, et al. Reasons for uncontrolled blood pressure among US Adults: data from the US national health and nutrition examination survey. *Hypertension.* 2021;78(5):1567-1576. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17590
44. Di Palo KE, Barone NJ. Hypertension and heart failure: prevention, targets, and treatment. *Heart Fail Clin.* 2020;16(1):99-106. doi:10.1016/j.hfc.2019.09.001
45. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The transition from hypertension to heart failure: contemporary update. *JACC Heart Fail.* 2017;5(8):543-551. doi:10.1016/j.jchf.2017.04.012
46. Pfeffer MA. Heart failure and hypertension: importance of prevention. *Med Clin North Am.* 2017;101(1):19-28. doi:10.1016/j.mcna.2016.08.012
47. Sorrentino MJ. The evolution from hypertension to heart failure. *Heart Fail Clin.* 2019;15(4):447-453. doi:10.1016/j.hfc.2019.06.005
48. Oh YS. Arterial stiffness and hypertension. *Clin Hypertens.* 2018;24:17. doi:10.1186/s40885-018-0102-8
49. Korzets A, Korzets Z, Zingerman B. Pseudohypertension in the very elderly: important or not? *Isr Med Assoc J.* 2023;25(1):68-69. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36718742>
50. Bilen O, Wenger NK. Hypertension management in older adults. *F1000Research.* 2020;9:F1000. doi:10.12688/f1000research.20323.1
51. Бедзай АО, Соломенчук ТМ, Коолінковський ОМ. Особливості порушення ліпідного обміну, ліпідотранспортної системи та системного запалення у практично здорових жінок залежно від звички куріння. *Львівський клінічний*

- вісник*. 2020;3(31):19-24. doi:10.25040/lkv2020.03.019
52. Miyoshi T, Ito H. Arterial stiffness in health and disease: The role of cardio–ankle vascular index. *J Cardiol*. 2021;78(6):493-501. doi:10.1016/j.jjcc.2021.07.011
  53. Saz-Lara A, Martínez-Vizcaíno V, Sequí-Domínguez I, Álvarez-Bueno C, Notario-Pacheco B, Cavero-Redondo I. The effect of smoking and smoking cessation on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2022;21(4):297-306. doi:10.1093/eurjcn/zvab102
  54. Drummond CA, Brewster PS, He W, et al. Cigarette smoking and cardio-renal events in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173562. doi:10.1371/journal.pone.0173562
  55. Sharman JE, La Gerche A, Coombes JS. Exercise and cardiovascular risk in patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 2015;28(2):147-158. doi:10.1093/ajh/hpu191
  56. Burnier M, Damianaki A. Hypertension as cardiovascular risk factor in chronic kidney disease. *Circ Res*. 2023;132(8):1050-1063. doi:10.1161/CIRCRESAHA.122.321762
  57. Mogi M. Hypertension management to prevent dementia. *Hypertens Res* 2022 454. 2022;45(4):573-575. doi:10.1038/s41440-022-00869-5
  58. Daugherty AM. Hypertension-related risk for dementia: A summary review with future directions. *Semin Cell Dev Biol*. 2021;116:82-89. doi:10.1016/J.SEMCDB.2021.03.002
  59. Скибчик ВА, Пелешко ОС. Когнітивні порушення у пацієнтів з артеріальною гіпертензією: огляд літератури та власний досвід. *Ukr Med J*. 2019;3(131):1-4. doi:10.32471/umj.1680-3051.131.142189
  60. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Burnier M, Oparil S. Intensive blood pressure lowering prevents mild cognitive impairment and possible dementia and slows development of white matter lesions in brain: the SPRINT Memory and Cognition IN Decreased Hypertension (SPRINT MIND) study. *Blood Press*. 2018;27(5):247-248. doi:10.1080/08037051.2018.1507621
  61. Pinheiro LC, Tanus-Santos JE, Castro MM. The potential of stimulating nitric



- oxide formation in the treatment of hypertension. *Expert Opin Ther Targets*. 2017;21(5):543-556. doi:10.1080/14728222.2017.1310840
62. da Silva G, da Silva M, Nascimento D, et al. Nitric oxide as a central Molecule in hypertension: focus on the vasorelaxant activity of new nitric oxide donors. *Biology (Basel)*. 2021;10(10):1041. doi:10.3390/biology10101041
63. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016;388(10046):776-786. doi:10.1016/S0140-6736(16)30175-1
64. Vilahur G, Ben-Aicha S, Badimon L. New insights into the role of adipose tissue in thrombosis. *Cardiovasc Res*. 2017;113(9):1046-1054. doi:10.1093/cvr/cvx086
65. Pereira MA. Long-term body mass index and mortality in the Framingham heart study. *JAMA Netw Open*. 2018;1(7):e184585. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.4585
66. Xu H, Cupples LA, Stokes A, Liu CT. Association of obesity with mortality over 24 years of weight history. *JAMA Netw Open*. 2018;1(7):e184587. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.4587
67. Chatterjee A, Gerdes MW, Martinez SG. Identification of risk factors associated with obesity and overweight-a machine learning overview. *Sensors (Basel)*. 2020;20(9). doi:10.3390/s20092734
68. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(9):e12997. doi:10.1111/eci.12997
69. Wondmkun YT. Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: associations and therapeutic implications. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:3611-3616. doi:10.2147/DMSO.S275898
70. Woolcott OO, Bergman RN. Relative fat mass (RFM) as a new estimator of whole-body fat percentage — A cross-sectional study in American adult individuals. *Sci Rep*. 2018;8(1):10980. doi:10.1038/s41598-018-29362-1
71. Woodiwiss AJ, Norton GR. Obesity and left ventricular hypertrophy: the

- hypertension connection. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(4):539. doi:10.1007/s11906-015-0539-z
72. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, et al. The impact of obesity on the cardiovascular system. *J Diabetes Res.* 2018;2018:3407306. doi:10.1155/2018/3407306
73. Russo C, Sera F, Jin Z, et al. Abdominal adiposity, general obesity, and subclinical systolic dysfunction in the elderly: A population-based cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(5):537-544. doi:10.1002/ejhf.521
74. Clifton PM. Relationship between changes in fat and lean depots following weight loss and changes in cardiovascular disease risk markers. *J Am Hear Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 2018;7(8). doi:10.1161/JAHA.118.008675
75. Abou R, Delgado V. The effect of blood pressure on left atrial size and function assessed by 3-dimensional echocardiography. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging.* 2018;19(9):975-976. doi:10.1093/ehjci/jey098
76. Yao Y, Shen D, Chen R, et al. Galectin-3 predicts left ventricular remodeling of hypertension. *J Clin Hypertens.* 2016;18(6):506-511. doi:10.1111/JCH.12757
77. Kwiecinski J, Lennen RJ, Gray GA, et al. Progression and regression of left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis in a mouse model of hypertension and concomitant cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2020;22(1):57. doi:10.1186/s12968-020-00655-7
78. Chin CWL. Targeting the myocardium in hypertensive left ventricular hypertrophy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017;15(9):653-655. doi:10.1080/14779072.2017.1361320
79. Linderman GC, Lu J, Lu Y, et al. Association of body mass index with blood pressure among 1.7 million chinese adults. *JAMA Netw Open.* 2018;1(4):e181271. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.1271
80. Carbone S, Lavie CJ, Elagizi A, Arena R, Ventura HO. The impact of obesity in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2020;16(1):71-80. doi:10.1016/j.hfc.2019.08.008
81. Faulkner JL. Obesity-associated cardiovascular risk in women: hypertension and heart failure. *Clin Sci (Lond).* 2021;135(12):1523-1544. doi:10.1042/CS20210384
82. Bezerra CO, Paiva RM de L, Silva TL da, et al. Obesity as a risk factor for heart

- failure: overview of systematic reviews. *Res Soc Dev*. 2022;11(1):e0811124380. doi:10.33448/rsd-v11i1.24380
83. Kim HL, Ahn DW, Kim SH, et al. Association between body fat parameters and arterial stiffness. *Sci Rep*. 2021;11(1):20536. doi:10.1038/s41598-021-00175-z
  84. Sam S. Differential effect of subcutaneous abdominal and visceral adipose tissue on cardiometabolic risk. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018;33(1). doi:10.1515/hmbci-2018-0014
  85. Harrison T, McCullough D, Lane KE, et al. Dietary carbohydrate intake, visceral adipose tissue and associated markers of cardiometabolic risk. *Proc Nutr Soc*. 2018;77(OCE4):E169. doi:10.1017/S0029665118001751
  86. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7. doi:10.3389/fcvm.2020.00022
  87. Shelest BO. Hypertension grade influence on inflammation and adropin level in diabetic patients with obesity. *Ukrains'kij žurnal Med biologii ta Sport*. 2019;4(5):244-248. doi:10.26693/JMBS04.05.244
  88. Alexopoulos N, Katritsis D, Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):104-112. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.023
  89. Çetin M, Kocaman SA, Durakoğlugil ME, et al. Effect of epicardial adipose tissue on diastolic functions and left atrial dimension in untreated hypertensive patients with normal systolic function. *J Cardiol*. 2013;61(5):359-364. doi:10.1016/j.jjcc.2012.12.015
  90. Sahasrabuddhe A, Pitale S, Dhobble, Shivalkar J, Sagdeo M. Cardiac diastolic dysfunction and regional body fat distribution in insulin resistant peripubertal obese males. *J Assoc Physicians India*. 2016;64(2):20-26. Accessed March 14, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27730776/>
  91. Saxena T, Ali AO, Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16(12):879-887. doi:10.1080/14779072.2018.1540301

92. Aronow WS. Association of obesity with hypertension. *Ann Transl Med.* 2017;5(17):350-350. doi:10.21037/atm.2017.06.69
93. Palatini P, Saladini F, Mos L, et al. Obesity is a strong determinant of hypertensive target organ damage in young-to-middle-age patients. *Int J Obes.* 2013;37(2):224-229. doi:10.1038/ijo.2012.32
94. Jesky MD, Hayer MK, Thomas M, Dasgupta I. Do obese individuals with hypertension have more difficult-to-control blood pressure and end organ damage than their nonobese counterparts? *J Clin Hypertens.* 2015;17(6):466-472. doi:10.1111/jch.12532
95. Smiianova YO, Prystupa LN, Chernatska OM, Smiianov Y V. Indicators of left ventricle hypertrophy in patients with arterial hypertension combined with obesity and their interconnection with polymorphism of lys198asn gene of endothelin-1. *Wiad Lek.* 2020;73(5):972-977. doi:10.1136/adc.65.7.732
96. Oliveras A, De La Sierra A. Resistant hypertension: patient characteristics, risk factors, co-morbidities and outcomes. *J Hum Hypertens* 2014 284. 2013;28(4):213-217. doi:10.1038/jhh.2013.77
97. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the american heart association. *Hypertension.* 2018;72(5). doi:10.1161/HYP.0000000000000084
98. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
99. Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *J Endocrinol.* 2016;231(3):R77-R99. doi:10.1530/JOE-16-0211
100. Petito G, Cioffi F, Magnacca N, de Lange P, Senese R, Lanni A. Adipose tissue remodeling in obesity: an overview of the actions of thyroid hormones and their derivatives. *Pharmaceuticals.* 2023;16(4):572. doi:10.3390/ph16040572
101. Бек НС, Радченкко ОМ, Оленич ЛВ. Особливості метаболічних факторів кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від маси тіла та статі. *Український журнал медицини, біології та спорту.*

- 2020;5(1):96-102. doi:10.26693/jmbs05.01.096
102. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and obesity: role and clinical implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:585887. doi:10.3389/fendo.2021.585887
103. Guembe MJ, Fernandez-Lazaro CI, Sayon-Orea C, et al. Risk for cardiovascular disease associated with metabolic syndrome and its components: a 13-year prospective study in the RIVANA cohort. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):195. doi:10.1186/s12933-020-01166-6
104. Zhao X, An X, Yang C, Sun W, Ji H, Lian F. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1149239. doi:10.3389/fendo.2023.1149239
105. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, et al. Pathophysiology of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3346. doi:10.3390/ijms23063346
106. Campos J, Brill A. von Willebrand Factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(12):2809-2811. doi:10.1161/ATVBAHA.120.315380
107. Ogbenna A, Okpalanze C, Adewoyin A, Enifeni E. Pattern of von Willebrand factor in hypertensive patients in Lagos, Nigeria. *J Clin Sci*. 2018;15(1):22-26. doi:10.4103/jcls.jcls\_92\_17
108. Rodionova V, Khmel O. Platelet aggregation and von Willebrand factor in patients with arterial hypertension combined with osteoarthritis. *J Clin Med Kazakhstan*. 2017;1(43):34-41. doi:10.23950/1812-2892-JCMK-00337
109. Chen J, Chung DW. Inflammation, von Willebrand factor, and ADAMTS13. *Blood*. 2018;132(2):141-147. doi:10.1182/blood-2018-02-769000
110. Apostolova MH, Seaman CD, Comer DM, Yabes JG, Ragni M V. Prevalence and risk factors associated with hypertension in von Willebrand disease. *Clin Appl Thromb*. 2018;24(1):93-99. doi:10.1177/1076029616670258
111. Shim CY, Liu YN, Atkinson T, et al. Molecular imaging of platelet–endothelial interactions and endothelial von Willebrand factor in early and mid-stage atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(7). doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002765

112. Ali II, D'Souza C, Singh J, Adeghate E. Adropin's role in energy homeostasis and metabolic disorders. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8318. doi:10.3390/IJMS23158318
113. Покровська НК, Склярів ЄЯ. Адропін та фактори ризику артеріальної гіпертензії у пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням. *J VN Karazin Kharkiv Natl Univ.* 2023;(45):44-50. doi:10.26565/2313-6693-2022-45-05
114. Покровська НК, Склярів ЄЯ. Позитивні ефекти статинів на рівень адропіну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Клінічна та профілактична медицина.* 2023;1(23):30-35. doi:10.31612/2616-4868.1(23).2023.05
115. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab.* 2008;8(6):468. doi:10.1016/J.CMET.2008.10.011
116. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity.* 2012;20(7):1394-1402. doi:10.1038/OBY.2012.31
117. Jasaszwili M, Billert M, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. Adropin as a fat-burning hormone with multiple functions—review of a decade of research. *Mol* 2020, Vol 25, Page 549. 2020;25(3):549. doi:10.3390/MOLECULES25030549
118. Erman H, Ozdemir A, Sitar ME, Cetin SI, Boyuk B. Role of serum adropin measurement in the assessment of insulin resistance in obesity. *J Investig Med.* 2021;69(7):1318-1323. doi:10.1136/jim-2021-001796
119. Wang B, Xue Y, Shang F, et al. Association of serum adropin with the presence of atrial fibrillation and atrial remodeling. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(2):33. doi:10.1002/JCLA.22672
120. Akcılar R, Koçak FE, Şimşek H, et al. The effect of adropin on lipid and glucose metabolism in rats with hyperlipidemia. *Iran J Basic Med Sci.* 2016;19(3):245. Accessed August 31, 2022. /pmc/articles/PMC4834113/
121. Soltani S, Kolahdouz-Mohammadi R, Aydin S, Yosae S, Clark CCT, Abdollahi S. Circulating levels of adropin and overweight/obesity: a systematic review and

- meta-analysis of observational studies. *Horm* 2021 211. 2021;21(1):15-22. doi:10.1007/S42000-021-00331-0
122. Zhao LP, Xu WT, Wang L, et al. Serum adropin level in patients with stable coronary artery disease. *Hear Lung Circ*. 2015;24(10):975-979. doi:10.1016/J.HLC.2015.03.008
123. Wu L, Fang J, Chen L, et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(5):751-758. doi:10.1515/CCLM-2013-0844/MACHINEREADABLECITATION/RIS
124. Zheng J, Liu M, Chen L, et al. Association between serum adropin level and coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9(1):1-7. doi:10.21037/CDT.2018.07.09
125. Bozic J, Kumric M, Kurir TT, et al. Role of adropin in cardiometabolic disorders: from pathophysiological mechanisms to therapeutic target. *Biomedicines*. 2021;9(10). doi:10.3390/BIOMEDICINES9101407
126. Niepolski L, Grzegorzewska AE. Salusins and adropin: New peptides potentially involved in lipid metabolism and atherosclerosis. *Adv Med Sci*. 2016;61(2):282-287. doi:10.1016/J.ADVMS.2016.03.007
127. Altincik A, Sayin O. Evaluation of the relationship between serum adropin levels and blood pressure in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(9-10):1095-1100. doi:10.1515/JPEM-2015-0051/MACHINEREADABLECITATION/RIS
128. Gu X, Li H, Zhu X, et al. Inverse correlation between plasma adropin and ET-1 levels in essential hypertension: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(40):e1712. doi:10.1097/MD.0000000000001712
129. Gulen B, Eken C, Kucukdagli OT, et al. Adropin levels and target organ damage secondary to high blood pressure in the ED. 2016;34(11):2061-2064. doi:10.1016/J.AJEM.2016.04.014
130. Çelik HT, Akkaya N, Erdamar H, et al. The effects of valsartan and amlodipine on the levels of irisin, adropin, and perilipin. *Clin Lab*. 2015;61(12):1889-1895.

doi:10.7754/CLIN.LAB.2015.150420

131. Wu L, Fang J, Yuan X, Xiong C, Chen L. Adropin reduces hypoxia/reoxygenation-induced myocardial injury via the reperfusion injury salvage kinase pathway. *Exp Ther Med.* 2019;18(5):3307-3314. doi:10.3892/ETM.2019.7937
132. Fujie S, Hasegawa N, Sato K, et al. Aerobic exercise training-induced changes in serum adropin level are associated with reduced arterial stiffness in middle-aged and older adults. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2015;309(10):H1642-H1647. doi:10.1152/ajpheart.00338.2015
133. Bozic J, Borovac JA, Galic T, Kurir TT, Supe-Domic D, Dogas Z. Adropin and inflammation biomarker levels in male patients with obstructive sleep apnea: a link with glucose metabolism and sleep parameters. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(7):1109. doi:10.5664/JCSM.7204
134. Hsu CN, Tain YL. Gasotransmitters for the therapeutic prevention of hypertension and kidney disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15). doi:10.3390/IJMS22157808
135. Siracusa R, Voltarelli VA, Salinaro AT, et al. NO, CO and H<sub>2</sub>S: A trinacrium of bioactive gases in the brain. *Biochem Pharmacol.* 2022;202:115122. doi:10.1016/j.bcp.2022.115122
136. Gheibi S, Jeddi S, Kashfi K, Ghasemi A. Regulation of vascular tone homeostasis by NO and H<sub>2</sub>S: Implications in hypertension. *Biochem Pharmacol.* 2018;149:42-59. doi:10.1016/j.bcp.2018.01.017
137. Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SWS. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J Pharmacol Sci.* 2015;129(2):83-94. doi:10.1016/j.jphs.2015.09.002
138. Cyr AR, Huckaby L V., Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric oxide and endothelial dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):307-321. doi:10.1016/j.ccc.2019.12.009
139. Sun HJ, Wu ZY, Nie XW, Bian JS. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the link between inflammation and hydrogen sulfide. *Front Pharmacol.* 2019;10:1568. doi:10.3389/fphar.2019.01568
140. Rajapakse NW, Giam B, Kuruppu S, Head GA, Kaye DM. Impaired l-arginine-nitric oxide pathway contributes to the pathogenesis of resistant hypertension. *Clin*



- Sci (Lond)*. 2019;133(20):2061-2067. doi:10.1042/CS20190851
141. Zhang HT, Zhang T, Chai M, et al. Effect of tobacco smoke on hydrogen sulfide-induced rat thoracic aorta relaxation. *Brazilian J Med Biol Res*. 2017;50(2):e5592. doi:10.1590/1414-431x20165592
  142. Moon J, Kim OY, Jo G, Shin MJ. Alterations in circulating amino acid metabolite ratio associated with arginase activity are potential indicators of metabolic syndrome: The Korean genome and epidemiology study. *Nutrients*. 2017;9(7). doi:10.3390/nu9070740
  143. Vieira van Keulen H, da Silva Gomes A, Cardoso Fernandes Toffolo M, et al. Serum concentration of nitric oxide in women smokers and nonsmokers with overweight. *Nutr Hosp*. 2015;32(4):1493-1499. doi:10.3305/nh.2015.32.4.9517
  144. Okonji RE, Kuku A. A comparative study of the plasma level of arginase and rhodanese in smokers and non-smokers. *Niger J Physiol Sci*. 2010;25(2):125-127.
  145. Cacanyiova S, Berenyiova A, Kristek F. The role of hydrogen sulphide in blood pressure regulation. *Physiol Res*. 2016;65(Suppl 3):S273-S289. doi:10.33549/physiolres.933438
  146. Testai L, Citi V, Martelli A, Brogi S, Calderone V. Role of hydrogen sulfide in cardiovascular ageing. *Pharmacol Res*. 2020;160(August):105125. doi:10.1016/j.phrs.2020.105125
  147. Dugbartey GJ. H<sub>2</sub>S as a possible therapeutic alternative for the treatment of hypertensive kidney injury. *Nitric Oxide*. 2017;64:52-60. doi:10.1016/j.niox.2017.01.002
  148. Barr LA, Calvert JW. Discoveries of hydrogen sulfide as a novel cardiovascular therapeutic. *Circ J*. 2014;78(9):2111-2118. doi:10.1253/circj.CJ-14-0728
  149. Whiteman M, Gooding KM, Whatmore JL, et al. Adiposity is a major determinant of plasma levels of the novel vasodilator hydrogen sulphide. *Diabetologia*. 2010;53(8):1722-1726. doi:10.1007/S00125-010-1761-5/FIGURES/1
  150. Sun Y, Wang XM, Chen YH, Zhu RX, Liao CC. Exhaled hydrogen sulfide in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with exhaled nitric oxide. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(17):3240-3244. Accessed

February 17, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24033943/>

151. Khattak S, Zhang QQ, Sarfraz M, et al. The role of hydrogen sulfide in respiratory diseases. *Biomolecules*. 2021;11(5):682. doi:10.3390/biom11050682
152. Hosoki R, Matsuki N, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;237(3):527-531. doi:10.1006/bbrc.1997.6878
153. Zhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R. The vasorelaxant effect of H<sub>2</sub>S as a novel endogenous gaseous KATP channel opener. *EMBO J*. 2001;20(21):6008-6016. doi:10.1093/emboj/20.21.6008
154. González A, Ravassa S, López B, et al. Myocardial remodeling in hypertension. *Hypertension*. 2018;72(3):549-558. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11125
155. Slivnick J, Lampert BC. Hypertension and heart failure. *Heart Fail Clin*. 2019;15(4):531-541. doi:10.1016/J.HFC.2019.06.007
156. Kockskämper J, Pluteanu F. Left atrial myocardium in arterial hypertension. *Cells*. 2022;11(19):3157. doi:10.3390/cells11193157
157. Nwabuo CC, Vasani RS. Pathophysiology of hypertensive heart disease: beyond left ventricular hypertrophy. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22:1-18. doi:10.1007/s11906-020-1017-9
158. Gupta S, Matulevicius SA, Ayers CR, et al. Left atrial structure and function and clinical outcomes in the general population. *Eur Heart J*. 2013;34(4):278-285. doi:10.1093/eurheartj/ehs188
159. Покровська НК, Щербата ГМ, Капустинська ОС, Склярів ЄЯ. Особливості перебігу коронавірусної хвороби у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та хронічним обструктивним захворюванням легень. *Медична наука України*. 2021;17(4). doi:10.32345/2664-4738.4.2021.03
160. Коваль СМ, Мисниченко ОВ, Літвінова ОМ, Барановська ГВ. Когнітивні порушення та деменція у хворих на артеріальну гіпертензію. Частина II. Нейропсихіатричні діагностичні теми. Сучасна стратегія лікування хворих і підходи до профілактики розвитку порушень когнітивних функцій.

- Артеріальна гіпертензія.* 2020;13(4):28-38. doi:10.22141/2224-1485.13.4.2020.211957
161. Tsoi KKF, Chan JYC, Hirai HW, Wong SYS, Kwok TCY. Cognitive tests to detect dementia. *JAMA Intern Med.* 2015;175(9):1450. doi:10.1001/jamainternmed.2015.2152
162. Голиков ПП, Матвеев, С. Б., Пахомова ГВ. Динамика экскреции конечного продукта оксида азота и нитрита с мочой при перитоните. *Клиническая лабораторная диагностика.* 1999;№ 9:11–12.
163. Geyer JW, Dabich D. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates. *Anal Biochem.* 1971;39(2):412-417. doi:10.1016/0003-2697(71)90431-3
164. Алейникова ТЛ, Рубцова ГВ. *Руководство к Практическим Занятиям По Биологической Химии.*; 1988.
165. Dombkowski RA, Russell MJ, Olson KR. Hydrogen sulfide as an endogenous regulator of vascular smooth muscle tone in trout. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2004;286(4 55-4). doi:10.1152/ajpregu.00419.2003
166. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):450-458. doi:10.1016/0002-9149(86)90771-X
167. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the european association of cardiovascular imaging (EACVI) and the American society of echocardiography (ASE)†. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(7):727-754. doi:10.1016/J.ECHO.2015.05.002
168. Wang L, Xie X, Ke B, Huang W, Jiang X, He G. Recent advances on endogenous gasotransmitters in inflammatory dermatological disorders. *J Adv Res.* 2021;38:261-274. doi:10.1016/J.JARE.2021.08.012
169. Arrigo E, Comità S, Pagliaro P, Penna C, Mancardi D. Clinical applications for gasotransmitters in the cardiovascular system: are we there yet? *Int J Mol Sci.* 2023;24(15):12480. doi:10.3390/ijms241512480

170. Janaszak-Jasiecka A, Płoska A, Wierońska JM, Dobrucki LW, Kalinowski L. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets. *Cell Mol Biol Lett.* 2023;28(1):21. doi:10.1186/s11658-023-00423-2
171. Yang N, Liu Y, Li T, Tuo Q. Role of hydrogen sulfide in chronic diseases. *DNA Cell Biol.* 2020;39(2):187-196. doi:10.1089/dna.2019.5067
172. Luo W, Gui DD, Yan BJ, et al. Hydrogen sulfide switch phenomenon regulating autophagy in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34(1):113-121. doi:10.1007/s10557-019-06927-4
173. Parameswaran R, Kalman JM. Left atrium and cardiovascular risk: does functionality matter more than size? *J Am Heart Assoc.* 2018;7(7). doi:10.1161/JAHA.118.008930
174. Thomas L, Abhayaratna WP. Left atrial reverse remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(1):65-77. doi:10.1016/j.jcmg.2016.11.003
175. Butler AA, Zhang J, Price CA, et al. Low plasma adropin concentrations increase risks of weight gain and metabolic dysregulation in response to a high-sugar diet in male nonhuman primates. *J Biol Chem.* 2019;294(25):9706-9719. doi:10.1074/JBC.RA119.007528
176. Ghoshal S, Stevens JR, Billon C, et al. Adropin: An endocrine link between the biological clock and cholesterol homeostasis. *Mol Metab.* 2018;8:51. doi:10.1016/J.MOLMET.2017.12.002
177. Kondo T, Nakano Y, Adachi S, Murohara T. Effects of tobacco smoking on cardiovascular disease. *Circ J.* 2019;83(10):1980-1985. doi:10.1253/circj.CJ-19-0323
178. Pamminger M, Mayr A. Kardiovaskuläre Folgen des Rauchens. *Die Radiol.* 2022;62(9):763-771. doi:10.1007/s00117-022-01027-1
179. Pera T, Zuidhof AB, Smit M, et al. Arginase inhibition prevents inflammation and remodeling in a Guinea pig model of chronic obstructive pulmonary disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;349(2):229-238. doi:10.1124/jpet.113.210138
180. Maarsingh H, Pera T, Meurs H. Arginase and pulmonary diseases. *Naunyn*

- Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2008;378(2):171-184. doi:10.1007/s00210-008-0286-7
181. Shenasa M, Shenasa H. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death. *Int J Cardiol.* 2017;237:60-63. doi:10.1016/j.ijcard.2017.03.002
182. Inciardi RM, Giugliano RP, Claggett B, et al. Left atrial structure and function and the risk of death or heart failure in atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(12):1571-1579. doi:10.1002/ejhf.1606
183. daSilva-deAbreu A, Alhafez BA, Lavie CJ, Milani R V., Ventura HO. Interactions of hypertension, obesity, left ventricular hypertrophy, and heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2021;36(4):453-460. doi:10.1097/HCO.0000000000000868
184. Rynkowska-Kidawa M, Kidawa M, Kapusta J, Irzmański R, Kowalski J. Evaluation of renal function in the course of hypertension in the elderly. *Pol Merkur Lekarski.* 2018;45(265):11-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30058621>
185. Jamshidi P, Najafi F, Mostafaei S, et al. Investigating associated factors with glomerular filtration rate: structural equation modeling. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):30. doi:10.1186/s12882-020-1686-2
186. Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(10):639-654. doi:10.1038/s41581-021-00430-6
187. Hestad K, Engedal K, Schirmer H, Strand BH. The effect of blood pressure on cognitive performance. An 8-year follow-up of the Tromsø study, comprising people aged 45–74 years. *Front Psychol.* 2020;11:607. doi:10.3389/fpsyg.2020.00607
188. Stanek A, Grygiel-Górniak B, Brożyna-Tkaczyk K, Myśliński W, Cholewka A, Zolghadri S. The influence of dietary interventions on arterial stiffness in overweight and obese subjects. *Nutrients.* 2023;15(6):1440. doi:10.3390/nu15061440
189. Triposkiadis F, Pieske B, Butler J, et al. Global left atrial failure in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(11):1307-1320. doi:10.1002/ejhf.645

190. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. 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
191. Sansbury BE, Hill BG. Regulation of obesity and insulin resistance by nitric oxide. *Free Radic Biol Med.* 2014;73:383-399. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2014.05.016
192. Chung K, Chiou H, Chang J, Chen Y. Associations of nitric oxide with obesity and psychological traits among children and adolescents in Taiwan. *Pediatr Obes.* 2020;15(3). doi:10.1111/ijpo.12593
193. Kolluru GK, Shackelford RE, Shen X, Dominic P, Kevil CG. Sulfide regulation of cardiovascular function in health and disease. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(2):109-125. doi:10.1038/s41569-022-00741-6
194. Umerah C o., Momodu II. *Anticoagulation.*; 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17556654>
195. Kawai T, Autieri M V, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;320(3):C375-C391. doi:10.1152/ajpcell.00379.2020
196. Villarroya F, Cereijo R, Gavaldà-Navarro A, Villarroya J, Giralt M. Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease. *J Intern Med.* 2018;284(5):492-504. doi:10.1111/joim.12803
197. Chang X, Jin F, Wang L, et al. Adropin – A new player in energy regulation predicts long-term prognosis of patients with acute myocardial infarction. *Heliyon.* 2023;9(7):e17803. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e17803
198. Es-haghi A, Al-Abyadh T, Mehrad-Majd H. The clinical value of serum adropin level in early detection of diabetic nephropathy. *Kidney Blood Press Res.* 2021;46(6):734-740. doi:10.1159/000519173
199. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, et al. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*

- 2012;97(10):3783-3791. doi:10.1210/jc.2012-2194
200. Salmanpour M, Soori R, H'mida C, et al. The effect of 8 weeks of combined interval (resistance-interval training) and combined endurance (endurance-resistance training) on plasma levels of adropin and nitric oxide in males with high blood pressure. *Irish J Med Sci (1971 -)*. 2022;191(6):2559-2568. doi:10.1007/s11845-021-02873-z
201. Afşin A, Bozyılan E, Asoğlu R, Yavuz F, Dündar A. Effects of eight weeks exercise training on serum levels of adropin in male volleyball players. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2021;42(3):297-302. doi:10.1515/hmbci-2020-0094
202. Boric-Skaro D, Mizdrak M, Luketin M, et al. Serum adropin levels in patients on hemodialysis. *Life*. 2021;11(4):337. doi:10.3390/life11040337
203. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Stu. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10159):1923-1994. doi:10.1016/S0140-6736(18)32225-6
204. Gutor TH, Kozij-Bredelyeva SP. Поширеність вживання тютюнових виробів серед молодого населення Львівської області. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2021;(4):13-18. doi:10.11603/1681-2786.2020.4.11904
205. Münzel T, Hahad O, Kuntic M, Keaney JF, Deanfield JE, Daiber A. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2020;41(41):4057-4070. doi:10.1093/eurheartj/ehaa460
206. Gao K, Shi X, Wang W. The life-course impact of smoking on hypertension, myocardial infarction and respiratory diseases. *Sci Rep*. 2017;7(1):4330. doi:10.1038/s41598-017-04552-5
207. Golbidi S, Edvinsson L, Laher I. Smoking and endothelial dysfunction. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(1):1-11. doi:10.2174/1573403X14666180913120015
208. Li G, Wang H, Wang K, et al. The association between smoking and blood

- pressure in men: A cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2017;17(1):1-6.  
doi:10.1186/S12889-017-4802-X/TABLES/3
209. Toda N, Okamura T. Cigarette smoking impairs nitric oxide-mediated cerebral blood flow increase: Implications for Alzheimer's disease. *J Pharmacol Sci*. 2016;131(4):223-232. doi:10.1016/j.jphs.2016.07.001
210. Zhang J, Wang X, Chen Y, Yao W. Exhaled hydrogen sulfide predicts airway inflammation phenotype in COPD. *Respir Care*. 2015;60(2):251-258. doi:10.4187/respcare.03519



## ДОДАТОК А

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Покровська Н, Файник А, Склярів Є. Вплив куріння на рівні аргінази та нітритів і нітратів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ожирінням. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021; 3: 149-152.

<https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i3.12380> (Дисертантка провела набір клінічного матеріалу, огляд літератури, статистичну обробку результатів, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку наукової роботи до друку).

2. Покровська Н, Склярів Є. Адропін та фактори ризику артеріальної гіпертензії у пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2022; 45: 44-51 <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2022-45-05> (Дисертантка провела набір клінічного матеріалу, огляд літератури, статистичну обробку результатів, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку наукової роботи до друку).

3. Покровська Н, Склярів Є. Позитивні ефекти статинів на рівень адропіну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Клінічна та профілактична медицина. 2023; 1(23): 30-35. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.1\(23\).2023.05](https://doi.org/10.31612/2616-4868.1(23).2023.05) (Дисертантка виконала набір клінічного матеріалу, огляд літератури, статистичну обробку результатів, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку наукової роботи до друку).

4. Покровська Н, Бочар О, Склярів О. Клінічний перебіг артеріальної гіпертензії у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі ожиріння. Буковинський медичний вісник. 2020; 24 (2), 86-90 <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.48> (Дисертантка виконала огляд літератури, статистичну обробку даних, узагальнення результатів дослідження, підготовку наукової роботи до друку).

5. Покровська Н, Щербата Г, Капустинська О, Склярів Є. Особливості перебігу коронавірусної хвороби у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та

хронічним обструктивним захворюванням легень. Медична наука України. 2021; 17(4), 18-22 <https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2021.03> (Дисертантка здійснила огляд літератури, статистичну обробку результатів, узагальнення результатів дослідження, підготовку наукової роботи до друку).

6. Покровська Н, Склярів Є. Метаболіти оксиду азоту як маркер прогресування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з коморбідним ожирінням. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, присвяченої дню науки «Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення»; 2021 трав. 21; Харків. Харків; 2021, с.36 (Дисертантка виконала набір клінічного матеріалу, статистичну обробку результатів, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку тез до друку).

7. Покровська Н, Склярів Є. Значення гідроген сульфідів в розвитку коморбідної патології. Науково-практична конференція з міжнародною участю 42 наукові читання імені О.О. Богомольця. 2021 трав. 24; Київ. Київ; 2021, с.103-104 (Дисертантка виконала набір клінічного матеріалу, огляд літератури, статистичну обробку результатів, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку тез до друку).

8. Покровська Н. Значення тютюнопаління у патогенезі артеріальної гіпертензії у пацієнтів з коморбідним ожирінням. XV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини». Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України. 2021 лист. 19; Запоріжжя. Запоріжжя; 2021, с.242-243. (Дисертантка виконала набір клінічного матеріалу, огляд літературних джерел, статистичну обробку даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження, сформулювала висновки та підготувала тези до друку).

9. Покровська Н, Склярів Є. Взаємозв'язок адропіну із факторами ризику артеріальної гіпертензії у пацієнтів з коморбідною патологією. Науково-практична конференція за участю молодих вчених «Актуальні питання клінічної

та профілактичної медицини: міждисциплінарні аспекти та інноваційні технології». 2022 лист. 3; Київ. Київ; 2022, с.111. (Дисертантка провела набір клінічного матеріалу, огляд літератури, статистичну обробку даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку тез до друку).

10. Покровська Н. Вплив статинів на рівень адропіну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. XIX Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців Актуальні питання сучасної медицини. 2022 груд. 15-16; Харків. Харків; 2022, с.185-186 (Дисертантка виконала набір клінічного матеріалу, огляд літературних джерел, статистичну обробку даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку тез до друку).

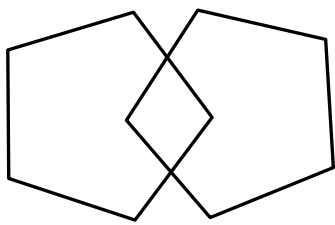
11. Покровська Н. Артеріальна гіпертензія у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «Young Science 2.0». 2020; Київ. Київ; 2020, с.63-65. (Дисертантка виконала набір клінічного матеріалу, огляд літератури, статистичну обробку результатів, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку наукової роботи до друку).

## ДОДАТОК Б

### Коротка шкала оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination (MMSE) (у модифікації С.М. Коваля)

Когнітивні функції та основні тестові запитання для виявлення когнітивних порушень	Бали, що характеризують рівень когнітивних функцій	Кількість балів в обстежуваного хворого
1	2	3
<b>I. Оцінка здатності до орієнтації</b>		
Який зараз рік?	1	
Яка зараз пора року?	1	
Яка сьогодні дата?	1	
Який сьогодні місяць?	1	
Який сьогодні день тижня?	1	
Де Ви зараз знаходитесь?	1	
У якій країні Ви зараз знаходитесь?	1	
У якому місті Ви знаходитесь?	1	
Назвіть, будь ласка, адресу того місця, де Ви знаходитесь зараз	1	
На якому поверсі будинку Ви зараз знаходитесь?	1	
Максимальна кількість балів	10	
<b>II. Оцінка негайної пам'яті та здатності до запам'ятовування</b>		
Три предмети: <b>двері, гривня, фіалка</b> Будь ласка, назвіть ці три предмета. (Відводиться 1 секунда для назви кожного предмета. Зараховується 1 бал за правильне повторення назви одного предмета з першої		

спроби. Рекомендовано також порахувати і записати кількість спроб назвати вказані три предмети)		
Максимальна кількість балів	3	
<b>III. Оцінка уваги та здатності до рахунку</b>		
Будь ласка, почніть послідовно віднімати від числа 100 число 7. Рекомендовано зарахувати п'ять відповідей: 93, 86, 79, 72 та 65. За кожне правильне віднімання числа 7 зараховується один бал. <b>Можливий інший варіант цього тесту.</b> Будь ласка, скажіть слово «хрест» у зворотному порядку. Нараховується така кількість балів, що відповідає кількості букв, названих правильно		
Максимальна кількість балів	5	
<b>IV. Оцінка можливості відтворення слів</b>		
Попросіть пригадати найменування трьох предметів, названих раніше. 1 бал за кожну правильну відповідь		
Максимальна кількість балів	3	
<b>V. Оцінка мовленнєвих функцій</b>		
Покажіть олівець та годинник. Попросіть пацієнта назвати їх. За кожний названий предмет нараховується 1 бал	2	
Попросіть хворого повторити складну фразу: «Ніяких якщо та/або але» (або ін.).	1	

Допускається тільки одна спроба		
Попросіть пацієнта прочитати слова, написані на аркуші, і зробити те, що написано. <b>На аркуші написано: «Заплющіть очі».</b> Правильна відповідь зараховується, якщо пацієнт заплющує очі	1	
Максимальна кількість балів	4	
<b>VI. Оцінка навичок письма</b>		
Попросіть хворого самостійно написати завершене просте речення	1	
<b>VII. Оцінка здатності виконання трьохетапної команди</b>		
Попросіть пацієнта <b>взяти аркуш паперу, скласти його навпіл та покласти собі на коліна.</b> Нараховується 1 бал за кожну правильно виконану команду	3	
<b>VIII. Оцінка здатності до конструктивного праксису</b>		
Попросіть пацієнта скопіювати намальовані п'ятикутники, що перетинаються. Нараховується 1 бал за правильну відповідь: пацієнт намалював 2 п'ятикутники, що перетинаються й утворюють чотирикутник.	1	
		
	<b>Загалом 30 балів</b>	

## ДОДАТОК В

### АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ У НАВЧАЛЬНИЙ ПРОЦЕС


**«Затверджую»**  
Директор КНП «Закарпатська  
обласна клінічна лікарня імені  
А.Новака» Закарпатської  
обласної ради  
Яцина Ю.Ю.  
« 20 » вересня 2023 р.

#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням шляхом призначення інгібіторів ГМГ-КоА редуктази (статинів) з метою покращення метаболічного профілю пацієнтів та підвищення рівня адропіну у сироватці крові.
2. **Установа-розробник, її поштова адреса:** Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, (вул. Пекарська, 69, 79010, м. Львів, Україна); асистент кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Покровська Наталія Костянтинівна, професор кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Склярів Євген Якович.
3. **Джерело інформації – наукові роботи у фахових виданнях України:**
  - а. Покровська НК, Склярів ЄЯ. Позитивні ефекти статинів на рівень адропіну у пацієнтів з артеріальної гіпертензією. Клінічна та профілактична медицина. 2023;1(23):30-35
4. **Де і коли впроваджено:** у ревматологічному відділенні КНП «ЗОКЛ ім.А.Новака» ЗОР за період з червня 2023р. по вересень 2023 р.
5. **Ефективність впровадження:** досліджуваний метод лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням з використанням статинів, дозволяє знизити атерогенні фракції холестерину, підвищити рівень адропіну та покращити прогноз пацієнтів.
6. **Зауваження, додатки:** рекомендовано до клінічного застосування.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач ревматологічним  
відділенням

  
Дідик В.С.

Дата « 20 » вересня 2023 р.

«Затверджую»

Проректор з наукової роботи

Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького

д.м.н. проф. Вікторія СЕРГІЄНКО

«20» серпня 2023 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** ознайомлення студентів медичних ВНЗ з особливостями діагностики артеріальної гіпертензії у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням.
- 2. Установа-розробник, її поштова адреса:** Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, (вул. Пекарська, 69, 79010, м. Львів, Україна); аспірант кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Покровська Наталія Костянтинівна, доцент кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Файник Андрій Федорович; професор кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Склярів Євген Якович.
- 3. Джерело інформації – наукові роботи у фахових виданнях України:**
  - а.** Покровська НК, Файник АФ, Склярів ЄЯ. Вплив куріння на рівні аргінази та нітритів і нітратів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ожирінням. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;3:149-152
- 4. Де і коли впроваджено:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького за період з січня 2023р. по червень 2023р.
- 5. Ефективність впровадження:** ознайомлення студентів медичних спеціальностей з питань діагностики артеріальної гіпертензії у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням.
- 6. Зауваження:** немає

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини

Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького

д.м.н., професор

Р.Я. Дутка

Дата «20» серпня 2023 р.



«Затверджую»

Проректор з наукової роботи

Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького

д.м.н., проф. Вікторія СЕРГІЄНКО

« 28 » червня 2023 р.



**АКТ ВИПРОВАДЖЕННЯ**

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** ознайомлення лікарів-інтернів медичних ВНЗ з особливостями діагностики артеріальної гіпертензії з врахуванням факторів ризику у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням.
- 2. Установа-розробник, її поштова адреса:** Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, (вул. Пекарська, 69, 79010, м.Львів, Україна); аспірант кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Покровська Наталія Костянтинівна, професор кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Склярів Євген Якович.
- 3. Джерело інформації – наукові роботи у фахових виданнях України:**
  - а.** Покровська НК, Склярів ЄЯ. Адропін та фактори ризику артеріальної гіпертензії у пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2022;45:44-51
- 4. Де і коли впроваджено:** кафедра терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького за період з січня 2023р. по червень 2023 р.
- 5. Ефективність впровадження:** ознайомлення лікарів-інтернів медичних спеціальностей з питань особливостей діагностики артеріальної гіпертензії з врахуванням факторів ризику на тлі надмірної маси тіла та ожиріння.
- 6. Зауваження:** немає

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького

д.м.н., професор

Є.Я. Склярів

Дата « 27 » червня 2023 р.

# ДОДАТОК Г

## АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ У ЛІКУВАЛЬНИЙ ПРОЦЕС

«Затверджую»

Директор  
КП «Центральна міська лікарня  
Червоноградської міської ради»  
Ф.В. Грондзаль  
«          »            2023 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням шляхом призначення інгібіторів ГМГ-КоА редуктази (статинів) з метою покращення метаболічного профілю пацієнтів та підвищення рівня адропіну у сироватці крові.
2. **Установа-розробник, її поштова адреса:** Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, (вул. Пекарська, 69, 79010, м. Львів, Україна); асистент кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Покровська Наталія Костянтинівна, професор кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Скляров Євген Якович.
3. **Джерело інформації – наукові роботи у фахових виданнях України:**
  - а. Покровська НК, Скляров ЄЯ. Позитивні ефекти статинів на рівень адропіну у пацієнтів з артеріальної гіпертензією. Клінічна та профілактична медицина. 2023;1(23):30-35
4. **Де і коли введено:** у КП «Центральна міська лікарня Червоноградської міської ради» за період з березня 2023р. по червень 2023 р.
5. **Ефективність впровадження:** досліджуваний метод лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням з використанням статинів, дозволяє знизити атерогенні фракції холестерину, підвищити рівень адропіну та покращити прогноз пацієнтів.
6. **Зауваження, додатки:** рекомендовано до клінічного застосування.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач терапевтичним  
відділенням Пелешко С.М.

(посада)

ПЕЛЕШКО  
Світлана Михайлівна  
Завідувач  
терапевтичним  
відділенням  
(п.п.с. ІПБ)

Дата «7» серпня 2023 р.

«Затверджую»  
Директор  
ЄЯ «Волинська обласна  
клінічна лікарня»  
О.В. Дудар  
2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням шляхом призначення інгібіторів ГМГ-КоА редуктази (статинів) з метою покращення метаболічного профілю пацієнтів та підвищення рівня адропіну у сироватці крові.
2. **Установа-розробник, її поштова адреса:** Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, (вул. Пекарська, 69, 79010, м. Львів, Україна); аспірант кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Покровська Наталія Костянтинівна, професор кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Скляров Євген Якович.
3. **Джерело інформації – наукові роботи у фахових виданнях України:**
  - а. Покровська НК, Скляров ЄЯ. Позитивні ефекти статинів на рівень адропіну у пацієнтів з артеріальної гіпертензією. Клінічна та профілактична медицина. 2023;1(23):30-35
4. **Де і коли впроваджено:** у КП «Волинська обласна клінічна лікарня» за період з березня 2023р. по червень 2023 р.
5. **Ефективність впровадження:** досліджуваний метод лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням з використанням статинів дозволяє знизити атерогенні фракції холестерину, підвищити рівень адропіну та покращити прогноз пацієнтів.
6. **Зауваження, додатки:** рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кардіологічного  
відділення  
(посала)

  
Мартинюк В.О.  
(підпис, ПІБ)

Дата «14» серпня 2023 р.

«Затверджую»

Директор  
КНП ЛОР «Львівський обласний  
клінічний лікувально-діагностичний  
кардіологічний центр»

С.С. Павлик

« 22 » 06 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням шляхом призначення інгібіторів ГМГ-КоА редуктази (статинів) з метою покращення метаболічного профілю пацієнтів та підвищення рівня адропіну у сироватці крові.
2. **Установа-розробник, її поштова адреса:** Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, (вул. Пекарська, 69, 79010, м. Львів, Україна); аспірант кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Покровська Наталія Костянтинівна, професор кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Скляров Євген Якович.
3. **Джерело інформації – наукові роботи у фахових виданнях України:**
  - а. Покровська НК, Скляров ЄЯ. Позитивні ефекти статинів на рівень адропіну у пацієнтів з артеріальної гіпертензією. Клінічна та профілактична медицина. 2023;1(23):30-35
4. **Де і коли впроваджено:** у КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр» за період з березня 2023р. по червень 2023 р.
5. **Ефективність впровадження:** досліджуваний метод лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням з використанням статинів, дозволяє знизити атерогенні фракції холестерину, підвищити рівень адропіну та покращити прогноз пацієнтів.
6. **Зауваження, додатки:** рекомендовано до клінічного застосування.

Завідувач кардіологічного  
відділення №1

О.Я. Сорока

Дата « 21 » 06 2023 р.

«Затверджую»  
Директор КНП «закарпатська  
обласна клінічна лікарня імені  
А.Новака» Закарпатської  
обласної ради

Яцина Ю.Ю.  
«20» вересня 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням шляхом призначення інгібіторів ГМГ-КоА редуктази (статинів) з метою покращення метаболічного профілю пацієнтів та підвищення рівня адропіну у сироватці крові.
2. **Установа-розробник, її поштова адреса:** Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, (вул. Пекарська, 69, 79010, м. Львів, Україна); асистент кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Покровська Наталія Костянтинівна, професор кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Склярів Євген Якович.
3. **Джерело інформації – наукові роботи у фахових виданнях України:**
  - а. Покровська НК, Склярів ЄЯ. Позитивні ефекти статинів на рівень адропіну у пацієнтів з артеріальної гіпертензією. Клінічна та профілактична медицина. 2023;1(23):30-35
4. **Де і коли впроваджено:** у ревматологічному відділенні КНП «ЗОКЛ ім.А.Новака» ЗОР за період з червня 2023р. по вересень 2023 р.
5. **Ефективність впровадження:** досліджуваний метод лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням з використанням статинів, дозволяє знизити атерогенні фракції холестерину, підвищити рівень адропіну та покращити прогноз пацієнтів.
6. **Зауваження, додатки:** рекомендовано до клінічного застосування.

**Відповідальний за впровадження:**  
Завідувач ревматологічним  
відділенням

  
Дідик В.С.

Дата «20» вересня 2023 р.

**«Затверджую»**  
Директор  
КНП «Радехівська центральна  
районна лікарня»  
Л.Й. Цибуля  
« 09 » 2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням шляхом призначення інгібіторів ГМГ-КоА редуктази (статинів) з метою покращення метаболічного профілю пацієнтів та підвищення рівня адропіну у сироватці крові.
2. **Установа-розробник, її поштова адреса:** Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, (вул. Пекарська, 69, 79010, м. Львів, Україна); асистент кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Покровська Наталія Костянтинівна, професор кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Скляров Євген Якович.
3. **Джерело інформації – наукові роботи у фахових виданнях України:**
  - а. Покровська НК, Скляров ЄЯ. Позитивні ефекти статинів на рівень адропіну у пацієнтів з артеріальної гіпертензією. Клінічна та профілактична медицина. 2023;1(23):30-35
4. **Де і коли введено:** у КНП «Радехівська центральна районна лікарня» за період з червня 2023р. по вересень 2023 р.
5. **Ефективність впровадження:** досліджуваний метод лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням з використанням статинів, дозволяє знизити атерогенні фракції холестерину, підвищити рівень адропіну та покращити прогноз пацієнтів.
6. **Зауваження, додатки:** рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження:

*Зав. кафедрою внутрішньої медицини  
Майже Скляр*  
\_\_\_\_\_  
(посада)

*Басишкі*  
\_\_\_\_\_  
(підпис, ПІБ)

Дата « 09 » 2023 р.