

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

Михайлик Олена Анатолівна

УДК 616.12-008.331.1-06:616.12-
009.72:616-018.74]-085.27

**РОЛЬ НІТРОЗУЮЧОГО СТРЕСУ В ФОРМУВАННІ ТА
ПРОГРЕСУВАННІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА
ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ ЗІ СТЕНОКАРДІЄЮ
НАПРУГИ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ ЗА ДОПОМОГОЮ
МЕТАБОЛІТОТРОПНИХ КАРДІОПРОТЕКТОРІВ**

14.01.11 – кардіологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Крайдашенко Олег Вікторович

доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2012

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	8
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	15
1.1. Нітрозуючий стрес, вільні радикали та їх фізіологічне значення.....	16
1.2. Роль нітрозуючого стресу в розвитку гіпертонічної хвороби в поєднанні зі стенокардією напруги.....	21
1.3. Ремодельовання серця і судин, ендотеліальна дисфункція при гіпертонічній хворобі в поєднанні зі стенокардією напруги.....	23
1.4. Метаболітотропні кардіопротектори в фармакотерапії хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги.....	37
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	45
2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб.....	45
2.2. Методи дослідження.....	52
2.2.1. Статистичний аналіз результатів дослідження.....	66
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ, ХАРАКТЕР ІШЕМІЧНИХ ЗМІН МІОКАРДА, КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ ТА АКТИВНОСТІ НІТРОЗУЮЧОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ ЗІ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУГИ.....	68
3.1. Показники моніторингово спостереження артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу.....	68
3.2. Показники моніторингово спостереження артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги....	70
3.3. Порівняльна характеристика показників моніторингово спостереження артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця та без неї.....	72

3.4. Стан варіабельності серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу.....	74
3.5. Стан варіабельності серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги.....	77
3.6. Порівняльна характеристика показників варіабельності серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця та без неї.....	81
3.7. Порівняльна характеристика ішемічних змін міокарда в обстежених осіб.....	83
3.8. Порівняльна характеристика ехокардіографічних показників у хворих на гіпертонічну хворобу і здорових осіб.....	87
3.9. Порівняльна характеристика ехокардіографічних показників у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця і здорових осіб.....	90
3.10. Порівняльна характеристика ехокардіографічних показників у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця та без неї.....	92
3.11. Порівняльна характеристика стану ендотеліальної функції у хворих на гіпертонічну хворобу і здорових осіб.....	93
3.12. Порівняльна характеристика стану ендотеліальної функції у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ішемічною хворобою серця і здорових осіб.....	95
3.13. Порівняльна характеристика стану ендотеліальної функції у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця та без неї.....	96
3.14. Порівняльна характеристика інтенсивності нітрозуючого стресу у хворих на гіпертонічну хворобу і здорових осіб.....	97
3.15. Порівняльна характеристика інтенсивності нітрозуючого стресу у хворих на гіпертонічну хворобу з ішемічною хворобою серця та	

здорових осіб.....	99
3.16. Порівняльна характеристика інтенсивності нітрозуючого стресу у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця та без неї.....	100
РОЗДІЛ 4. МЕТАБОЛІТОТРОПНІ КАРДІОПРОТЕКТОРИ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ В ПОЄДНАННІ ЗІ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУГИ.....	103
4.1. Вплив метаболітотропних кардіопротекторів на кардіогемодинамічні характеристики у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги.....	103
4.2. Вплив метаболітотропних кардіопротекторів на показники нітрозуючого стресу хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги.....	107
4.3. Вплив метаболітотропних кардіопротекторів на ендотеліальну функцію артерій у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги.....	108
4.4. Вплив метаболітотропних кардіопротекторів на ВСР у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги.....	111
4.5. Вплив метаболітотропних кардіопротекторів на динаміку епізодів ішемії міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги.....	112
РОЗДІЛ 5. ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	118
ВИСНОВКИ.....	130
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	132
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	133

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ	артеріальний тиск
АФК	активні форми кисню
ВДАТ	варіабельність діастолічного артеріального тиску
ВРО	вільнорадикальне окислення
ВСАТ	варіабельність систолічного артеріального тиску
ВСР	варіабельність серцевого ритму
ГХ	гіпертонічна хвороба
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ДМАТ	добове моніторування артеріального тиску
ДПАТ	добовий профіль артеріального тиску
ДІ	добовий індекс
ЕКГ	електрокардіографія
ЕЗВД	ендотелійзалежна вазодилатація
ЕхоКГ	ехокардіографія
ЗПСО	загальний периферичний судинний опір
ІММЛШ	індекс маси міокарда ЛШ
ІПГ	індекс площі гіпертензії
ІХС	ішемічна хвороба серця
ІЧГ	індекс часу гіпертензії
К	здатність плечової артерії до вазодилатації
КДО	кінцево-діастолічний об'єм
КДР	кінцево-діастолічний розмір
КСО	кінцево-систолічний об'єм
КСР	кінцево-систолічний розмір
ММЛШ	маса міокарда лівого шлуночка
ПАТ	пульсовий артеріальний тиск
ОМБ	окислювальна модифікація білків
ПОЛ	перекисне окиснювання ліпідів
САТ	систолічний артеріальний тиск

ССЗ	серцево-судинні захворювання
СрАТ	середній артеріальний тиск
ТІМС	товщина інтимо-медіального сегмента
TR	загальна потужність спектру варіабельності інтервалів R-R
УО	ударний об'єм
ФВ	фракція викиду
ФК	функціональний клас
ХОК	хвилинний об'єм кровообігу
ЦІ	циркадний індекс
ЧСС	число серцевих скорочень
А	максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення
Е	максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення
d	вихідний внутрішній діаметр ПА в стані спокою
d1	внутрішній діаметр ПА після прийому нітрогліцерину
d2	внутрішній діаметр ПА після її тимчасової компресії манжеткою тонометра
DecT	час уповільнення потоку в період раннього діастолічного наповнення (декселераційний час)
HF	потужність спектру частот високого діапазону (0,15 - 0,4 (0,5) Гц) варіабельності інтервалів R-R
HF _n	нормалізований показник HF
IVRT	час ізоволіоміченого розслаблення
LF	потужність спектру частот низького діапазону (0,04 - 0,15 Гц) варіабельності інтервалів R-R
LF _n	нормалізований показник LF
NO	оксид азоту
NOS	синтаза окислу азоту
pNN ₅₀	відсоток різниць між черговими інтервалами R-R, що перевищують 50 мс

RMSSD	корінь квадратний з середньої суми квадратів різниць між черговими інтервалами R-R
R-R	тривалість інтервалу R-R на ЕКГ
SDANN	стандартне відхилення від середнього значення інтервалів R-R в чергових 5 - хвилинних інтервалах (за добу)
SDNN index	середнє стандартне відхилення тривалості інтервалів R-R в чергових 5 - хвилинних фрагментах
SDNN	стандартне відхилення від середнього арифметичного тривалості чергових інтервалів R-R за період спостереження (доба)
VLFF	потужність спектру частот дуже низького діапазону (0,0033 - 0,04 Гц)
Vmax	максимальна швидкість потоку крові в ПА в стані спокою
Vmax1	максимальна швидкість потоку крові в ПА після прийому нітрогліцерину
Vmax2	максимальна швидкість потоку крові в ПА після тимчасової компресії

ВСТУП

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) посідають значне місце в структурі непрацездатності, інвалідизації та смертності населення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно у світі від ССЗ помирає близько 50 млн. людей [Барміна Г.Х., 2009; Горбась І.М., 2007]. Серед основних причин шосту і сьому сходинки займають відповідно ішемічна хвороба серця (ІХС) та гіпертонічна хвороба (ГХ). За прогнозом, до 2020 р. ССЗ відтіснять інфекційні хвороби як провідну причину смерті та інвалідності, при цьому ІХС займатиме перше, церебро-васкулярна патологія – четверте місце у світі [Volpe M. et al., 2010].

Ураження органів-мішеней при ГХ суттєво впливає на загальну величину кардіоваскулярного ризику [Бобришев К.А., Коломієць В.В., 2010; Єльський В.Н. та ін., 2008]. Більшість пацієнтів з ураженнями органів-мішеней, зокрема дисфункцією ендотелію, мають високий або дуже високий кардіоваскулярний ризик. Проте використання рутинних методів розрахування ризику не дає можливості стратифікувати хворих належним чином до груп ризику, тому що до теперішнього часу не сформульовані принципи застосування програм з оцінкою індивідуального ризику [Фролова Л.А., Прилуцкий А.С., Фуштей І.М., Фролов А.К., 2010; Бобришев К.А., Коломієць В.В., 2010.; Алахадзе Н.Г., Єна Л.М., 2009]. У цьому зв'язку подальша розробка сучасних методів стратифікації хворих із ССЗ та їх лікування на підставі вивчення основних причин формування дисфункції ендотелію є досить актуальним питанням сучасної кардіології.

Проте в роботах, які існують на сьогодні, присвячених вивченню функціонального стану судинного ендотелію при ГХ у поєднанні із стенокардією напруги, немає однозначної думки щодо ролі нітрозуючого стресу у формуванні і прогресі дисфункції ендотелію, а також щодо терапевтичної стратегії, спрямованої на ефективне блокування цих механізмів,

що є однією з найбільш

В останні роки величезна увага приділяється застосуванню нових препаратів різних груп, які рекомендуються з позицій доказової медицини для лікування гіпертонічної хвороби в поєднанні зі стенокардією напруги. Аналіз літератури показав, що класичні антиангінальні та антигіпертензивні препарати виявляються малоефективними для корекції гемоваскулярного гомеостазу, що обумовлює пошук інших груп препаратів, застосування яких дозволить зменшити інтенсивність проявів дисфункції ендотелію та ішемії, пов'язаної з порушенням вазорегулюючої функції кровоносних судин і метаболізму оксиду азоту.

Будь-який чинник, дія якого супроводжується зміною функції і структури органів, опосередкує ефект через порушення метаболізму, перш за все - метаболізму енергетичного, тому навіть часткова нормалізація порушеного метаболізму може сприяти підтримці функціональної активності і життєздатності тканин навіть при дії патологічного чинника, що зберігається. Це пояснює сьгоднішній інтерес до застосування метаболітотропних кардіопротекторів у лікуванні хворих з кардіальною патологією [Фуштей І.М., 2010].

Залишається недостатньо вивченим підхід до диференційованого призначення метаболітотропних кардіопротекторів з урахуванням рівня вільнорадикального окислення (ВРО), особливостей серцевого ремоделювання, добового профілю артеріального тиску (ДПАТ) та ішемічних змін міокарда, варіабельності серцевого ритму (ВСР) та на функціональний стан судинного ендотелію . У зв'язку з цим ставиться питання проведення ефективної терапії ГХ в поєднанні зі стенокардією напруги із застосуванням метаболітотропних кардіопротекторів, які одночасно поліпшують структурно-функціональний стан міокарда, ендотеліальну функцію судин, знижують рівень нітрозуючого стресу, нормалізують ДПАТ і варіабельність серцевого ритму.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри клінічної

фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології Запорізького державного медичного університету «Клініко-біохімічні аспекти діагностики та корекції ендотеліальної дисфункції у осіб з серцево-судинною патологією» (№ держ. реєстрації 0100U001183). Автором проводився підбір хворих, їх клінічне та інструментальне дослідження, статистичний аналіз отриманих результатів.

Мета дослідження: Визначити патогенетичну роль нітрозуючого стресу у формуванні та прогресуванні дисфункції ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги для з'ясування доцільності включення лікарських засобів, що корегують виявлені зміни, в базисну терапію.

Задачі дослідження:

1) Вивчити функціональний стан судинного ендотелію, характер добового профілю артеріального тиску та ішемічних змін, вегетативної нервової системи та кардіогемодинамічні показники залежно від рівня нітрозуючого стресу та активності антиоксидантної системи у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги.

2) Дослідити вклад нітрозуючого стресу та супресії антиоксидантної системи на формування гіпертензивного серця у хворих на гіпертонічну хворобу без та в поєднанні зі стенокардією напруги.

3) Дослідити принциповий механізм регуляції процесів кардіоваскулярного ремоделювання, поєднаний з інтенсифікацією прооксидантної системи та дисфункцією ендотелію судин, у хворих на гіпертонічну хворобу без та в поєднанні зі стенокардією напруги.

4) Розробити методи оцінки можливої реверсії ендотеліальної дисфункції за допомогою маркерів прооксидантного нітрозуючого стресу.

5) Провести порівняльний аналіз впливу триметазидину MR та його комбінації з тіотриазоліном на структурно-функціональні характеристики міокарда, механічні властивості ендотелію судин, активність нітрозуючого стресу та антиоксидантної системи у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стабільною стенокардією напруги при 12-тижневому лікуванні.

Об'єкт дослідження: хворі на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні зі стенокардією напруги I-II функціональних класів.

Предмет дослідження: показники нітрозуючого стресу, функціональний стан судинного ендотелію та антиоксидантної системи, стан кардіогемодинаміки, добовий профіль артеріального тиску та характер ішемічних змін міокарда, стан вегетативної нервової системи та їх динаміка під впливом терапії, що включає метаболітотропні кардіопротектори - тіотриазолін та триметазидин MR.

Методи дослідження: Загальноклінічні, інструментальні (холтеровське моніторування артеріального тиску та електрокардіограми з аналізом ішемічних змін і варіабельності серцевого ритму, дослідження кровотоку в брахіальній артерії з визначенням ендотелійзалежної (ЕЗВД) та ендотелійнезалежної (ЕНВД) вазодилатації, ультразвукове дослідження серця); біохімічні (рівень стабільних метаболітів оксиду азоту, карбоксильних і карбонільних груп білків, активність глутатіонредуктази, каталази; рівень L-аргініну), імуноферментні (3-нітротирозин).

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлено кореляційну залежність між показниками стану судинного ендотелію, рівнем антиоксидантної системи, характером добового профілю артеріального тиску та характером ішемічних змін міокарда, станом кардіогемодинаміки та вегетативної нервової системи з рівнем нітрозуючого стресу у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги. Встановлено стан кардіогемодинаміки, структурно-функціональні зміни лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги, антиокислювальних резервів та стабільних метаболітів оксиду азоту. Одержано нові дані щодо комплексного впливу терапії тіотриазоліном і триметазидином MR на тлі базисної терапії на рівень нітрозуючого стресу, функціональний стан судинного ендотелію та рівень антиоксидантної системи, характер добового профілю артеріального тиску та ішемічних змін міокарда, стан кардіогемодинаміки та вегетативної нервової системи у хворих на гіпертонічну

хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлений взаємозв'язок між показниками функціонального стану судинного ендотелію та рівнем антиоксидантної системи, характером добового профілю артеріального тиску та ішемічних змін міокарда, параметрами кардіогемодинаміки і вегетативної нервової системи у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги. Патогенетичний вплив на механізми нітрозуючого стресу дає підставу вважати, що в корекції цих порушень необхідна комплексна терапія, яка включає метаболітотропні кардіопротектори. Зважаючи на встановлений тісний кореляційний зв'язок між параметрами функціонального стану ендотелію, характером добового профілю артеріального тиску, станом кардіогемодинаміки та вегетативної нервової системи, з одного боку, і показниками вільнорадикального окислення та антиоксидантної системи, з іншого, рівень нітрозуючого стресу може бути маркером ступеня тяжкості гіпертонічної хвороби і ремоделювання серцево-судинної системи. Тіотриазолін, триметазидин MR, з урахуванням позитивного комплексного впливу на кардіогемодинаміку, процеси ремоделювання серцево-судинної системи, ендотеліальну функцію та рівень нітрозуючого стресу, можуть бути рекомендовані для терапії гіпертонічної хвороби в поєднанні зі стенокардією напруги.

Основні результати проведеного дослідження впроваджені і використовуються в роботі відділень кардіологічного та госпітального відділення Запорізької обласної клінічної лікарні, в терапевтичному відділенні міської лікарні №6, відділенні терапевтичного профілю міської лікарні №10. Також результати проведеного дослідження впроваджені і використовуються у навчальному процесі на кафедрі клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології Запорізького державного медичного університету, на кафедрі внутрішніх хвороб №3 Запорізького державного медичного університету, на кафедрі клінічної фармакології, клінічної фармації та фармакотерапії Донецького національного медичного університету ім. М.

Горького, на кафедрі терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України». За матеріалами дисертаційного дослідження отримано патент на корисну модель.

Особистий внесок здобувача. Автором роботи разом з керівником сформульовані мета і задачі дослідження, проведений інформаційний і патентний пошук, аналіз і узагальнення літературних джерел з даної проблеми, розроблений план проведення дослідження, виконане клінічне обстеження хворих на гіпертонічну хворобу та в поєднанні з ішемічною хворобою серця й осіб, що ввійшли до контрольної групи, виконано інструментальні і лабораторні дослідження спільно зі співробітниками Центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету; лікування хворих і контроль за його ефективністю. Автором самостійно зроблений статистичний аналіз матеріалів дослідження, сформульовані висновки, практичні рекомендації, відібрані дані, які послужили основою для опублікованих статей, написана дисертаційна робота.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати дисертаційної роботи висвітлені й обговорювалися на XXVI науково-практичній конференції «Сучасні проблеми створення, дослідження та апробації лікарських засобів» (м. Харків 2009 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2009» (м. Запоріжжя, 2009 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Тіотриазолін і його композиційні лікарські препарати: досягнення та перспективи» (м. Запоріжжя, 2010 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2011» (м. Запоріжжя, 2011 р.). Апробація роботи пройшла на розширеному засіданні кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, кафедри внутрішніх хвороб-3, кафедри внутрішніх хвороб-2 Запорізького державного медичного університету та кафедри терапії, клінічної фармакології

та ендокринології Запорізької медичної академії післядипломної освіти МОЗ України 27 вересня 2011.

Публікації. . За матеріалами дисертації опубліковано 8 робіт, з них 4 статті – у фахових наукових виданнях; одна робота написана без співавторів. Отримано 1 патент України на винахід.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Сьогодні найбільшу проблему становлять серцево-судинні захворювання (ССЗ), смертність від яких за період 1995–2004 рр. зросла на 13,3 % і перевищує середньоєвропейський показник вдвічі, а країн Євросоюзу – в 3,6 рази [17, 19].

В даний час отримані переконливі дані про участь ендотеліальних чинників в розвитку і прогресуванні ССЗ. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів, ураження органів–мішеней є основними чинниками, що визначають перебіг ГХ в поєднанні з ІХС [17, 54, 97, 226]. Проте питання про функціональні зміни судинного ендотелію на мікроциркуляторному рівні практично не вивчене [37, 77, 148, 180]. Проведені останніми роками великі багатоцентрові міжнародні дослідження показали, що при лікуванні ГХ в поєднанні з ІХС на першому місці стоять β -адреноблокатори [4, 62]. Проте вплив метаболітотропних кардіопротекторів на стан ендотелію судин у пацієнтів з ІХС та ГХ практично не вивчений [3, 34, 69].

Існує багато даних щодо можливої наявності такого впливу. Проте превалюють результати експериментальних досліджень, які свідчать про те, що дисфункція ендотелію викликана зниженням біодоступності оксиду азоту (NO) [12, 66]. Так, у результаті реакції супероксидного аніон-радикала з NO утворюється пероксинітрит - потужний оксидант, відповідальний за пошкодження тканин. Це дає підстави вважати, що гіперпродукція пероксинітриту обумовлює розвиток нітрозуючого стресу, який є однією з важливих ланок оксидативного стресу [118, 167]. Нітрозуючий стрес викликає окислювальну модифікацію білкових структур рецепторів, іонних каналів, ферментів, чинників транскрипції, а також модифікацію антиоксидантних

ферментів, що призводить до зниження їх активності [47, 89, 176, 192]. Зниження активності антиоксидантних ферментів і посилена продукція реактивних форм кисню та азоту призводить до значного сплеску вільнорадикального окислення при нітрозуючому стресі. Дані чинники створюють в клітині несприятливі умови для процесів окислювального фосфорилування, що проявляється в пригніченні активності окислювальних ферментів, посиленні і підтримці процесів перекисного окислення [52, 64, 74]. Ці процеси супроводжуються порушенням балансу тіосульфідної системи і зниженням активації редокс-чутливих генів, що є необхідними для клітинного захисту від токсичних ефектів нітрозуючого і оксидативного стресу [236].

1.1. Нітрозуючий стрес, вільні радикали та їх фізіологічне значення

В основі провідних метаболічних процесів людини лежать окислювально-відновні реакції, серед яких особливу роль грають вільнорадикальні реакції. Окислювальні процеси в організмі зв'язані з використанням кисню по двох шляхах: 1) оксидазному, або основному, зв'язаному з утворенням АТФ, який і є головним джерелом енергії; 2) оксигеназному, що характеризується включенням кисню в молекулу окислюваного субстрату. При другому шляху відсутнє повне відновлення кисню до води і утворюються активні форми кисню [111].

Описана важлива біологічна роль активних форм кисню, які конститутивно генеруються нейрохімічними і біоенергетичними системами, виконуючи функцію сигнальних внутрішньоклітинних трансдукторів і міжклітинних медіаторів для реалізації термінової і відстроченої адаптивної перебудови метаболізму в тканинах, зокрема в системі кровообігу [73, 102]. Активні форми кисню здатні регулювати трансмембранний іонний транспорт за рахунок модифікації мембранних ферментів і білків, що входять в структуру іонних каналів. Так, оборотне окислення сульфгідрильних груп Na/K-залежної АТФази або комплексу NO з низькомолекулярними тіолами призводить до

зниження спорідненості до субстрату і, таким чином, до зниження активності ферменту [9, 129, 135, 171]. Сигнальна активність активних форм кисню проявляється в підтримці балансу вазоконстрикції-вазодилатації, який обумовлює гетерогенність органного кровотоку [132]. Під впливом активних форм кисню відбувається активація експресії редокс-чутливих генів в клітині, що грає захисну функцію в організмі: глутатіонредуктаза, глутатіонпероксидаза, тіоредоксин та інші, які впливають на міжклітинний матрикс, а також активацію генів, що відповідають за міжклітинні взаємодії з індукцією інтерлейкінів, хемокінів, металопротеїнази, колагенази-3 і MAP-кіназ [73].

Утворення прооксидантів в умовах тканин урівноважується багаторівневою антиоксидантною системою [8, 47]. Така система включає елементи первинного і вторинного захисту. Антиоксиданти первинного захисту представлені ферментами, неферментними білками і низькомолекулярними сполуками, здатними ослаблювати реакції утворення вільних радикалів. До них відносяться супероксиддисмутаза, глутатіон, аскорбінова кислота, вітамін Е й ін. [8, 215]. Антиоксиданти вторинного захисту уловлюють радикали, що вже утворилися. Це глутатіон-S-трансферази, які мають пероксидазну активність, оксидоредуктаза, яка каталізує реакції відновлення тіолових груп.

Особливе місце в захисті біомолекул від ушкоджувальної дії вільних радикалів належить тіолам [208]. Присутність в тіолових сполуках неполярних груп дає можливість проявляти антиоксидантну активність. Тіолмісткі сполуки мають у своєму складі SH-групи, які дуже широко представлені в клітині у вигляді трипептиду глутатіону й інших білків [55, 96]. Буферна ємкість антиоксидантної системи тим вище, чим більше зміщена окислювально-відновна рівновага в тіолдисульфідній системі у бік відновлених еквівалентів. Баланс концентрацій відновлених (-SH-) і окислених сполук (-SS-, груп SH/SS) визначає тіосульфідне співвідношення. Зміна редокс-рівноваги в цій системі носить різноспрямований (фазовий) характер і залежить від сили і тривалості діючого чинника. [8]. Зрушення редокс-рівноваги можна розглядати як ознаку її

активації і виснаження, що свідчить про окислювальне пошкодження білкових молекул і відображає загальну динаміку адаптивного процесу. Вивчення редокс-баланса тіолдисульфідної системи створює хорошу базу для дослідження нових, оригінальних шляхів і способів лабораторної діагностики, профілактики і терапії захворювань.

Разом з цим, тіоли є мішенню для окислювальної модифікації активними формами кисню й активними метаболітами NO [14, 32]. При інтенсифікації вільнорадикальних процесів відмічено збільшення вмісту дисульфідних груп і зменшення тіолових, тобто зменшення тіолдисульфідного співвідношення.

Співвідношення прооксидантів і антиоксидантів і визначає, чи розвинеться і чи прогресуватиме оксидативний та нітрозуючий стрес і в результаті - вільно-радикальна патологія [92, 95, 195]. Наприклад, пероксинітрит і синглетний кисень, реагуючи із залишками триптофану і тирозину в білках, можуть перешкоджати їх фосфорилуванню відповідними тирозиновими і триптофановими кіназами, що створює перешкоди для нормального функціонування внутрішньоклітинних сигнальних систем [149, 170, 200].

При значному накопиченні в організмі активних форм кисню і реактивних форм азоту їх медіаторна функція трансформується в ушкоджувальну, обумовлену окислювальною модифікацією різноманітних молекул, включаючи ДНК, білки, ліпіди і цукор, потенційно ведучи до цитотоксичності [128, 174, 221, 232]. Це призводить до пероксидації ліпідів, а також до переривання нормальних сигнальних процесів з причини оборотної і необоротної окислювальної модифікації білків, приводячи до органної дисфункції [53, 207]. Ця концепція узгоджується з численними клінічними відомостями, що у хворих на ГХ, атеросклероз, ІХС та інфаркт міокарда тканинний і плазмовий рівень активних форм кисню і продуктів окислювального пошкодження клітинних біополімерів у багато разів вище за величини, які спостерігаються у здорових осіб навіть в період екстремальних ситуацій, причому патогенетично значущою в даному випадку виступає

локальна і/або системна гіперпродукція супероксидного і гідроксильного радикалів, гідропероксиду, NO, пероксинітриту й інших активних форм кисню [100, 101, 102, 155].

Підвищення рівня утворення активних форм кисню та азоту може бути обумовлене такими чинниками [211]:

- дискоординацією електронно-транспортних ланцюгів мітохондрій і мікросом;
- зниженням концентрації кисню в тканинах організму (гіпоксія) і накопиченням відновлених форм піридиннуклеотидів;
- накопиченням катехоламінів, їх попередників і продуктів метаболізму;
- посиленням метаболізму аденілових нуклеотидів та активацією ксантинооксидази;
- дисбалансом мікроелементів;
- посиленням метаболізму арахідонової кислоти;
- активацією мієлопероксидази у фагоцитах;
- активацією індуцибельної форми синтази NO (i-NOS), особливо при дефіциті L-аргініну;
- зниженням активності антиоксидантної системи.

В даний час вважається загально визнаним, що надмірна продукція вільних радикалів і обумовлений нею оксидативний і нітрозуючий стрес є найважливішими механізмами ініціації і прогресу різних ССЗ, зокрема атеросклеротичного процесу та ІХС [113, 130, 141, 213, 222, 235].

Останніми роками в літературі накопичені численні дані про активацію процесів перекисного окислення ліпідів при різних видах ССЗ [24]. Значно менше уваги приділяється питанню про роль окислювальної модифікації білків у формуванні наслідків оксидативного і нітрозуючого стресу на рівні цілісного організму в умовах ССЗ [179, 190, 228]. Разом з тим, як свідчать дослідження останніх років, вплив активних форм кисню разом з ліпідами може розповсюджуватися і на білки, зокрема на білкові компоненти ферментів, рецепторів, іонних каналів плазматичних мембран, що визначають можливість

нормального функціонування різних клітин і тканин в цілісному організмі [135]. Підтвердженням цього може служити феномен, названий Бергельсоном "молекулярна пам'ять ліпідів", при цьому найбільш виражені зміни спостерігаються в зоні анулярних ліпідів, що говорить про провідну роль модифікації білків в окислювальній деструкції клітинної мембрани [132, 135]. При інкубації арахідонової кислоти з окислювально-модифікованими білками *in vitro* спостерігалось утворення малонового діальдегіду і 4-гідроксиноненаля, що характеризує модифікований білок як потенційний стимулятор перекисного окислення ліпідів [189, 190].

Негативний ефект окислювальної модифікації білків в клітині, на думку ряду авторів, пов'язаний з тим, що окислені білки здатні виступати як джерело вільних радикалів, виснажувати запаси клітинних антиоксидантів, таких як аскорбінова кислота і глутатіон [150]. Також окислювальна модифікація білків призводить до зниження їх функції в ланцюгу переносників електронів, активності АТФ-ази, вибіркості дії транспортних іонних каналів, що приводить до порушень рецепторних, медіаторних, енергетичних, секреторних і метаболічних систем [88, 130].

Оскільки окислювальна модифікація білків носить специфічний характер, а її продукти є маркерами раннього оксидативного та нітрозуючого стресу, то подальше дослідження цього процесу сприятиме вдосконаленню методик діагностики і лікування ССЗ. Проте в літературі практично відсутні відомості про можливу роль окислювальної модифікації білків в біохімічних механізмах становлення і прогресу ГХ, коронарного атеросклерозу [31, 189].

Таким чином, вільнорадикальне окислення визначає рівень діяльності функціональної системи регуляції клітинного гомеостазу. У здорової людини воно необхідне для збереження оптимальної клітинної маси як важливої умови нормального функціонування органів і систем організму. При патологічних станах вільнорадикальне окислення впливає на діяльність організму, змінює структуру і функцію тканинних структур, активність функціональних систем. Клінічне тестування фізіологічного і патологічного вільнорадикального

окислення відкриває можливості виявлення цього важливого фактора формування патологічного процесу.

Таким чином, окислювальна модифікація білків є одним з ранніх індикаторів пошкодження тканини, що обґрунтовує вивчення динаміки утворення продуктів окислювальної модифікації білків при різних патологічних станах організму як в експериментальних, так і клінічних дослідженнях. Окислювальна модифікація білків може бути пусковим механізмом патологічних процесів, що відбуваються при стресі, а також є найбільш раннім маркером нітрузуючого та оксидантного стресів. З динаміки зміни продуктів окислювальної модифікації білків можна судити про ступінь ураження клітини в умовах нітрузуючого і оксидативного стресу, а також про резервно-адаптаційні можливості організму.

1.2. Роль нітрузуючого стресу в розвитку гіпертонічної хвороби в поєднанні зі стенокардією напруги

Дані численних досліджень останніх років вказують на те, що неконтрольована фізіологічними антиоксидантними ферментами продукція супероксидних радикалів та інших активних форм кисню може розглядатися як потенційне джерело порушення функцій судин, окремим проявом якого є ГХ [109, 187].

Однією з патогенетичних ланок ГХ є активація симпато-адреналової системи [113, 116, 121, 224]. Накопичення катехоламінів потенціює процеси перекисного окислення ліпідів за рахунок утворення активних форм кисню і приводить до пригнічення антиоксидантних ферментів [99, 107, 115, 231].

Наявність нітрозилізованих білків була виявлена при ряді ССЗ і, як вважають, вона є маркером вищезгаданого оксидантного дисбалансу [91, 103, 230]. Недавні клінічні випробування показали, що плазмовий рівень 3-нітротирозину корелював з тяжкістю ГХ і зменшувався після лікування статинами, відомими як непрямі антиоксиданти [91]. Крім того, 3-нітротирозин

може використовуватися як непрямий маркер нітрузуючого стресу в трайлах у людей для контролю ефективності антиоксидантної терапії [79, 153]. Рівень нітрозилізованих білків корелював із ступенем дисфункції ендотелію і знижувався при призначенні тетрагідробіоптерину [87, 136, 217].

Єльчанінова С.О. та співавтори вивчали активність оксидантних процесів і функціональний стан клітинної антиоксидантної системи у хворих на ГХ до і після стандартної терапії [25]. Вони дійшли висновку, що у пацієнтів спостерігається виражений оксидативний стрес як наслідок дисбалансу між адаптивними можливостями внутрішньоклітинного ферментативного антиоксидантного захисту й активністю вільнорадикального окислення. Клінічно ефективна терапія базисними препаратами не усуває відносну ферментну недостатність, що й визначає хронізацію ГХ.

О. М Ковальова, С. А. Шаповалова, вивчаючи особливості оксидантно-антиоксидантної системи при ГХ на різних стадіях формування гіпертензивного серця, дійшли висновку, що в міру прогресування ГХ і збільшення маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) підвищується інтенсивність перекисного окислення ліпідів і ступінь пригнічення антиоксидантної системи, що зумовлює ушкодження продуктами ліпопероксидації біомембран гладком'язових клітин судин і підвищення їх тонуусу [35].

Ряд вчених стверджують, що збільшення продукції активних форм кисню, особливо супероксид-аніона, відіграє провідну роль у структурно-функціональних змінах при ГХ. Фермент NAD(P)H оксидаза є головним джерелом супероксид-аніона в клітинах судин. Припускається наявність спадкової схильності до активації цього ферменту [81, 82, 84, 125].

Підвищення артеріального тиску (АТ) пов'язане з утворенням супероксид-радикалів, які разом з NO запускають механізм напруження стінок судин і підвищення загального периферичного опору [67, 236].

Висунуто теорію, що ангіотензин II викликає збільшення АТ через стимуляцію оксидативного стресу [116, 191]. Супероксид-радикали

взаємодіють з NO, утворюючи пероксинітрит, який окислює арахідонову кислоту, спричиняючи продукування сполук, що характеризуються потужним вазоконстрикторним і антинатрійуретичним ефектами.

Отже, на сьогодні встановлено, що у хворих на ГХ спостерігається порушення вільнорадикальних процесів, яке залежить від багатьох факторів (різноманітних стресів, гемодинамічних показників, ступеня ураження ендотелію судин, наявності ІХС). Але залишався поза увагою той факт, що визначення перекисного окислення ліпідів характеризує лише один із проявів вільнорадикальних процесів і не охоплює проблеми в цілому.

1.3. Ремоделювання серця і судин, ендотеліальна дисфункція при гіпертонічній хворобі в поєднанні зі стенокардією напруги

Широкий спектр біорегуляторних ефектів судинного NO указує на те, що зниження його біодоступності під впливом тих або інших чинників повинне викликати істотні зміни їх функцій і системи кровообігу в цілому. Це торкається, зокрема, і механізмів розвитку дисфункції ендотелію - провідного патогенетичного чинника багатьох захворювань серця і судин [95, 122, 177].

За останнє десятиріччя накопичений значний обсяг клінічних і експериментальних даних, що свідчать про те, що одним з провідних патофізіологічних механізмів, сприяючих становленню, прогресу ГХ і виникненню її ускладнень, є дисфункція ендотелію [191, 217]. Патогенетичним наслідком розвитку дисфункції ендотелію є не тільки порушення ендотеліюпосередкованих вазомоторних реакцій, але і цілий комплекс патологічних змін, що включає дисбаланс між процесами синтезу й інгібування чинників проліферації, фібринолізу та агрегації тромбоцитів, про- і протизапальних чинників [6, 77, 177].

Механізми, які сприяють формуванню дисфункції ендотелію у хворих на ГХ в поєднанні зі стенокардією напруги, на сьогоднішній день остаточно не досліджені, проте встановлено, що важлива роль належить зниженню

бідоступності NO, яка супроводжує розвиток нітروزуючого й оксидативного стресу [63, 67, 118]. Збільшення концентрації продуктів вільнорадикального окислення можна вважати універсальним механізмом пошкодження клітинних мембран [80]. Фізіологічну активність має не тільки NO, але і численні продукти його перетворення [85, 86]. Серед них особливе місце займають пероксинітрит, нітрити і нітрати, а також нітрозотіол, гемові і негемові нітрозильні комплекси. За винятком пероксинітриту, всі вони здатні за певних умов виділяти NO у вільному вигляді і, таким чином, є депо NO.

Існує два основні шляхи утворення NO *in vivo*: ферментативний (NO-синтазний) і неферментативний (нітритредуктазний) [154, 156]. Метаболічний шлях NO схильний до впливу різних ко-факторів: гомоцистеїну, асиметричного диметиларгініну, супероксиданіону, супероксиддисмутази і NOS. Так, експресія й активність тієї або іншої ізоформи може обумовлювати здатність NO виступати як фізіологічний регулятор або ж токсичний агент [123, 129, 198]. NO вступає у взаємодію з різними молекулярними мішенями в стінці і просвіті судин [163, 165]. Дії NO носять прямий або непрямий характер [164, 192]. Пряма дія обумовлена реакціями самого NO з мішенями. Непрямі ефекти NO визначаються як хімічні реакції, опосередковані активними формами NO, які утворюються при взаємодії з супероксидом або киснем.

Основною його мішенню в клітині є гуанілатциклаза. NO зв'язується із залізом каталітичної субодиниці ферменту, що приводить до зростання активності гуанілатциклази і накопичення всередині клітини циклічного гуанілатмонофосфату [165, 232]. Розслабляючий ефект циклічних гуанілатмонофосфат-залежних протеїнкіназ на гладкі м'язи реалізується за допомогою контролю концентрації Ca^{2+} в цитозолі завдяки їх впливу на продукцію інозитол 1,4,5-трифосфата, активність кальцієвих АТФ-аз і активації Ca^{2+} -залежних K^+ каналів. NO бере участь в процесах мобілізації внутрішньоклітинного кальцію за допомогою стимуляції продукції циклічної АДФ-рибози і подальшої активації ріанодинових рецепторів [139]. Є також дані

про те, що NO може знижувати вхід Ca^{2+} в гладком'язові клітини через L-тип кальцієвих каналів [160, 171, 178].

Важливою мішенню для NO в клітині є білки, що містять SH-групи [23]. Очевидно, саме механізм нітрузування скоротливих регуляторних білків і білків іонних каналів лежить в основі прямої циклічної гуанілатмонофосфат-незалежної і поки що маловивченої дії NO. Було встановлено, що NO має здатність знижувати Ca^{2+} -чутливість скоротливих білків і цей феномен обумовлений активацією внутрішньоклітинних фосфатаз, відповідальних за дефосфорилування легких ланцюгів міозину [107, 138]. NO може модулювати судинну функцію також за допомогою контролю за експресією генів, відповідальних за синтез ряду вазоактивних білків, наприклад, ендотелінів, фактору зростання судинних клітин та ін [90, 138]. NO, через його взаємодії з компонентами мітохондріального дихального ланцюга, може функціонувати як фізіологічний регулятор клітинного дихання і модулятор генерації активних форм кисню в мітохондріях, таким чином впливаючи на механізми виживання або смерті клітини [96, 197, 221].

NO породжує різноманітні біологічні дії через посттрансляційне нітрузування специфічних тільних залишків цистеїну. S-нітрузування - це оборотна ковалентна модифікація, схожа в принципі з фосфорилуванням, яка впливає на білки всіх класів. Ця модифікація є відповідальною за більшу частину біологічної активності NO і забезпечує механізм для редокс-основного регулювання білкової функції. Наприклад, в кардіоміоцитах S-нітрузування моделює функцію іонних каналів, тим самим регулює нормальну систолічну і діастолічну функцію, коронарну вазодилатацію, інгібує тромбоцитарну і нейтрофільну активацію і адгезію, інгібує кардіальне споживання кисню шляхом стимуляції розчинної гуанілатциклази для зменшення внутрішньоклітинного Ca^{2+} через активацію циклічної гуанілатмонофосфат-залежної протеїнкінази, а також NO може інгібувати перекисне окислення ліпідів, в результаті відновлення перекисних радикалів до гідропероксидів [209].

Біологічна активність NO *in vivo* визначається не тільки рівнем синтезу, але і рівнем розщеплювання і/або взаємодії з іншими компонентами крові [92, 109, 117, 209]. При достатньому надходженні в клітини пластичного і енергетичного матеріалу NO надає різнобічні ефекти, направлені на поліпшення умов протікання внутрішньоклітинного метаболізму, включаючи зв'язування вільних радикалів кисню, в першу чергу супероксиданіону. Як вільний радикал NO бере участь в регуляції окислювально-відновного балансу клітин судин, виконуючи функцію антиоксиданту. Антиапоптотична дія NO зберігається до тих пір, поки:

1) кон'югація з супероксиданіоном не приводить до утворення дуже великих кількостей пероксинітриту, що відбивається на співвідношенні тіолдисульфідних рівноваг і гальмуванні дихального ланцюга в мітохондріях;

2) не відбувається утворення NO при зниженні енергозабезпечення клітин відповідними метаболітами глюкози або інших джерел проміжних метаболітів циклу трикарбонових кислот і гексододифосфатного шляху окислення вуглеводів;

3) не наростає ацидоз, зокрема метаболічний;

4) не вичерпується можливість переводити високореакційноздатні форми NO в нітрозотіоли [176].

Паралельно із зростанням числа клітинних функцій, регульованих NO, збільшувався і список захворювань, пов'язаних з порушенням синтезу і/або виділення NO: ГХ, ІХС, бронхіальна астма, первинна легенева гіпертензія, невротична депресія, імпотенція, діабет — все це далеко не повний перелік патологічних процесів, в тому або іншому ступені пов'язаних із змінами в метаболізмі NO [202, 235]. Дослідженнями останніх років встановлено, що NO і, особливо, продукти його метаболізму є найбільш важливими чинниками цитотоксичності. Цитотоксичність NO визначається переважно здатністю перетворюватися на агресивніші оксиданти і з цієї миті в клітині розвивається так званий «нітрозуючий стрес» [98, 113].

Нітрузуючий стрес – це порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу зі зрушенням від сигнальної трансдукції до окислювальної патофізіології, зв'язані із збільшеною продукцією реактивних форм азоту і/або супероксид-похідних оксидантів та асоційовані з порушеннями редокс-статусу клітини [98, 167]. В ході нітрузуючого стресу спостерігається розвиток нітрузуючих реакцій (утворення нітрузоамінів, дезамінування основ ДНК й інших дериватів) [141, 167]. Нітрузування біомолекул, таких як білки і ліпіди, має велике біологічне значення і в значній мірі залежить від реактивних форм азоту [194]. Таким чином, можна стверджувати, що нітрузування, по суті, окислювальна модифікація, а нітрузуючий стрес є складовою оксидативного стресу.

Наслідком нітрузуючого стресу є інгібування SH-груп ферментів і їх інактивація, гідроксилювання основ дезоксирибонуклеїнових кислот, їх фрагментація і розвиток різних мутацій, зниження рівня АТФ, підвищення вмісту гіпоксантину, перетворення ксантиндегідрогенази на утворюючу прооксиданти ксантиоксидазу [128, 133]. Це оксидантне середовище генерує розвиток реакцій перекисного окислення ліпідів. Збільшується проникність клітинної мембрани для кальцію і активується фосфоліпаза А2. У свою чергу, ці події запускають експресію іNOS, адгезивних молекул і виділення чинника, що активує тромбоцити, лейкотрієни, тромбоксан А2 й інші. В результаті настає дестабілізація мембран, відокремлення окислювального фосфорилування, а також деполіаризація полісахаридів і порушення структури міжклітинного матриксу з накопиченням вторинних продуктів, які мають виражену цитотоксичність [193]. Таким чином, перетворення NO з фізіологічного регулятора в токсичний агент відбувається в результаті незбалансованого утворення NO і супероксиданіона з формуванням пероксинітриду, що може викликати істотне пошкодження клітинних структур. Отже, NO є однією з ключових ланок в патофізіології оксидативного і нітрузуючого стресу [167, 206].

В умовах неефективного енергетичного метаболізму мітохондрій, зниження обороту і пулу нікотинамідних коферментів, падіння концентрації вільних тіолових груп, зниження ефективності синтезу АТФ в мітохондріях, підвищення синтезу NO супроводжується зростанням перенесення електронів до цитохром оксидази, що істотно підвищує витік електронів з дихального ланцюга, приводячи до підвищеного формування супероксиду в межах матриксу мітохондрій і генерації значних кількостей пероксинітриду з розвитком нітрозуючих реакцій [133]. При цьому пероксинітрид виступає сполучною ланкою між NO і системою генерації в клітині і тканинах перекисного окислення ліпідів [181, 229]. Цитотоксичні дії пероксинітриду носять прямий і радикально-опосередкований (реакції гідроксилювання, окислення, нітрації) характер [174, 181, 182]. Пероксинітрид може безпосередньо реагувати з тіолами, з утворенням проміжної сульфонові кислоти, тільних радикалів, дисульфідів, нітрозотіолів, які роблять істотний внесок до ініціації і підтримки нітрозуючого й окисативного стресу [80, 94, 161]. Пероксинітрид взаємодіє із залізосірчаними комплексами геммістких простетичних груп ряду білків і ферментів (гемоглобіну, міоглобіну, мітохондріальної аконітази, креатинкінази), з тіолатом цинку, з тетрагідробіоптерином, окисляючи їх, що веде до змін енергетичного обміну в клітині, до відокремлення й інактивації ендотеліальної NOS [14, 214].

Пероксинітрид викликає інактивацію супероксиддисмутази шляхом окислення гістидину, а в ході взаємодії діоксиду азоту з міддю, що входить в активний центр супероксиддисмутази, відбувається фрагментація й інактивація останньої [32, 108]. Пероксинітрид бере участь в ініціації процесів перекисного окислення ліпідів [101, 185]. Окислювані, а головним чином нітрозуючі ліпопротеїди низької щільності, захоплені макрофагами, ведуть до утворення пінястих клітин. Таким чином, дані зміни пов'язані з розвитком нітрозуючого стресу при ССЗ. Пероксинітрид чинить пошкоджувальну дію на ліпідне оточення натрієвих і калієвих каналів сарколеми кардіоміоцитів, обумовлює порушення нормального розподілу іонів натрію і калію між міоплазмою і

позаклітинним простором, сприяючи інактивації кальцій-залежних калієвих каналів. Ймовірно, пероксинітрит має також здатність прямо впливати на функцію іонних каналів сарколеми за допомогою нітрузування і/або окислень відповідних канальних білків, а також структурних білків кардіоміоцитів (десміну, важких ланцюгів актин-міозинового комплексу), що знижує скоротливу функцію міокарда [183, 186, 228].

Шляхом окислення, нітрації й інактивації нікотинаміднуклеотид трансгідрогенази пероксинітрит вичерпує ендотеліальні запаси NADPH, важливого кофактора NOS, що знижує здатність мітохондрій відновлювати глутатіон і, таким чином, підтримує розвиток оксидативного стресу на тлі утворення тільних радикалів глутатіону й ініціації перекисного окислення ліпідів [210].

Окрім інактивації ферментів, пероксинітрит може активувати, наприклад, матрична металопротеїназа, що лежить в основі розвитку пероксинітрит-залежної цитотоксичності при ІХС [140, 151, 162]. У даних умовах відбувається каталіз пероксинітрит-залежної нітрації тирозину. Нітрація тирозину обумовлює інактивацію простагландин-2-синтази, яка приводить до недостатнього формування простацикліну і вторинного формування вазоконстрикторних простагландинів шляхом трансформації арахідонової кислоти в тромбоксан-А₂, із зсувом фізіологічного балансу у бік протромботичного статусу клітини [126, 131, 132, 134].

Таким чином, можна стверджувати, що дані зміни безпосередньо пов'язують розвиток нітрузуючого стресу з молекулярними змінами в становленні хвороби.

В умовах розвитку нітрузуючого стресу відбувається нітрація тільних груп білкових молекул, низькомолекулярних антиоксидантів (глутатіон, метіонін), утворення білкових карбонілів по кінцевих NH₂-групах, а також нітрація фенолів і різке підвищення такого маркера нітрузуючого стресу, як 3-нітротирозин [91, 147, 167, 228].

Іншим об'єктом деструктивної дії нітрузуючого стресу є антиоксидантні ферменти, активність яких пригнічується внаслідок утворення нітрозольних комплексів з металами, що входять до складу активного центру ферментів [128, 205].

Наслідком зниження біодоступності NO є зниження ефектів ендотелійзалежних вазодилататорів і підвищення вазоконстрикторних впливів, зростання АТ, порушення системної і регіональної гемодинаміки, функцій серця, збільшення експресії адгезивних молекул ендотелію, агрегації тромбоцитів; прилипання їх і лейкоцитів до судинної стінки; проліферація і міграція гладком'язових клітин з утворенням неоінтими, синтез позаклітинного матриксу й ін. Потовщення судинної стінки, лейкоцитарне просякнення робить судини схильними до розвитку і прогресу атеросклерозу [129, 197]. Зміна структури судин з порушенням функції веде до таких ускладнень, як ішемія міокарда, інсульт, ниркова недостатність тощо. Зниження біодоступності NO в плазмі крові є не тільки наслідком, але і, можливо, причиною підвищення активності симпатичної нервової системи у хворих на ГХ. Існує гіпотеза, що гіперсимпатикотонія в умовах окислювального стресу пов'язана з пригніченням активності NOS в клітинах центральної нервової системи [126]. Біодоступність NO зменшується, тоді як експресія ангіотензинперетворюючого ферменту, ангіотензину II та інших локальних медіаторів збільшується, що зумовлює надалі посилення нітрузуючого та оксидантного стресу [130]. Дослідження останніх років переконливо показали, що в різних комбінаціях відмічені порушення, які складають дисфункцію ендотелію в цілому, мають місце при багатьох ССЗ (ГХ, атеросклероз, ІХС, СН, порушення кровообігу в нирках, легенях, головному мозку, кінцівках, кишечнику), а також їх чинниках ризику (гіперхолестеринемія, куріння тютюну, цукровий діабет, резистентність до інсуліну, ожиріння, гіпокінезія, старіння організму, спадкова обтяженість) [196, 201, 202, 206, 211].

Гальмування експресії і активності ендотеліальної NOS, що супроводжується дисфункцією ендотелію, можуть викликати ряд чинників:

гіпоксія, тумор-некротизуючий чинник, інтерлейкін 1b, активні форми кисню, зниження рівня кофакторів ендотеліальної NOS й ін [93, 159, 224, 225]. В деяких випадках може мати місце і генетична природа зниження експресії ендотеліальної NOS, про що свідчать структурні зміни (поліморфізм) NOS-гену у хворих на ГХ японців, а також зниження синтезу NO в судинах і їх ЕЗВД у підлітків з ГХ задовго до початкових проявів хвороби [31, 86, 136, 212, 223]. Супероксид-аніон має здатність гальмувати експресію й активність ендотеліальної NOS, а також зв'язувати та інактивувати NO, зменшуючи його концентрацію в ендотеліоцитах [143, 152]. Завдяки цьому супероксид-аніон пригнічує опосередковану NO судинорозширювальну дію ендотелійзалежних вазодилататорів. Разом з прямим вазоконстрикторним ефектом, а також підвищенням синтезу ендотеліну, він в ще більшому ступені збільшує скоротність артерій, як це має місце при ГХ та інших судинних захворюваннях [173].

Тривала інфузія ангіотензину II гіпертензивним щурам збільшувала продукцію супероксид-аніону, активізувала NADH/NADPH-оксидази і зменшувала ЕЗВД [145, 146, 184]. Дані зміни не спостерігаються у гіпертензивних щурів на тлі тривалої інфузії норадреналіну, що вказує на те, що сама гіпертензія не є причиною їх виникнення. Дане положення підкріплюється додатковими дослідженнями, в яких інфузія низьких концентрацій ангіотензину II викликала лише незначне підвищення АТ. Проте у таких тварин мала місце збільшена продукція супероксиду, підвищена активність NADH/NADPH-оксидаз, зниження рівня NO в ендотеліоцитах, аналогічні тим, які спостерігаються у щурів з ангіотензиновою гіпертензією. Встановлено, що введення тварині з такою гіпертензією ліпосомальної супероксиддисмутази підвищувало рівень NO і знижувало АТ [182, 196, 204]. Підвищене утворення супероксиду NADH-оксидазою і участь при цьому ренін-ангіотензинової системи мають місце і на ранній стадії атеросклерозу, а також при інших ССЗ [144, 166, 216].

На сьогоднішній день вважається загальноприйнятою запропонована в 1991 р. V. Dzau і E. Braunwald концепція “серцево-судинного континууму”, під яким розуміється сукупність зв'язаних між собою патологічних процесів в серцево-судинній системі (артеріальна гіпертензія, атеросклероз, цукровий діабет) і варіантів їх результатів (інфаркт міокарда, інсульт, серцева недостатність), що розвиваються на єдиній патофізіологічній основі (нейроендокринна дисрегуляція, дисфункція ендотелію, ремоделювання серця і судин) [6]. Дана концепція позиціонувала дисфункцію ендотелію як одну з ключових ланок патогенезу найбільш поширених ССЗ. У клінічних й експериментальних дослідженнях доведена провідна роль дисфункції ендотелію в патогенезі ІХС і ГБ [57, 199]. Проте зміни ендотеліальної регуляції судинного тону у даної категорії хворих не однозначні. Вважають, що дисфункція ендотелію у хворих на ГХ викликана одночасним пошкодженням в системі L-аргінін– NO і дискоординацією окислювальних процесів на тлі продукції констрикторних простагландинів, причому порушення біодоступності NO первинне. Встановлено порушення L-аргінін-залежної продукції NO у нормотензивних осіб і це розцінили як первинний генетичний дефект, який лежить в основі дисфункції ендотелію [13, 93, 217]. Встановлено, що порушення активності ендотеліальної NOS асоційоване з дефектом генома ендотеліоцитів [57]. Так, існує спадково обумовлене зниження продукції ендотелієм NO, наприклад, у спонтанно-гіпертензивних щурів лінії SHR і SHRSP. Є лінії тварин з підвищеною продукцією NO, наприклад, щури лінії Август [172, 212].

Ряд авторів стверджує, що в розвитку дисфункції ендотелію має місце конкурентне пригнічення і зниження активності ендотеліальної NOS. Так, ендогенний конкурентний інгібітор NOS, асиметричний диметиларгінін може знижувати продукцію NO [93]. Модифіковані ліпопротеїди низької щільності також є потужним чинником пошкодження ендотелію, знижують транскрипцію і збільшують руйнування NOS [135, 211].

Відзначено індукцію ендотеліальної NOS при артеріальній гіпертензії [85, 150]. Порухення ЕЗВД проявляється у нащадків хворих на ГХ з нормальним рівнем АТ [119,189]. Також не виявлено зв'язки між ступенем дисфункції ендотелію і рівнем АТ. Крім того, нормалізація АТ не завжди супроводжується відновленням ЕЗВД [175]. Встановлено, що виділення NO ендотеліоцитами при дисфункції ендотелію не знижується. Зменшується біодоступність NO через його швидко інактивацію і перехід в пероксинітрит, а також супутні порушення умов дифузії NO в судинній стінці [192]. Було продемонстровано, що ангіотензин-II в експерименті здатний індукувати дисфункцію ендотелію шляхом накопичення в ендотелії ендоперекисів, в основному через активацію АДФ [113, 126, 224]. Таким чином, автори переконливо показали, що порушення функції ендотелію є вторинним по відношенню до активації оксидази.

В експерименті було встановлено, що дисфункція ендотелію при ГХ більше залежить від підвищеної деградації NO, ніж від зниження його продукції в ендотеліоцитах. Причиною вказаного феномена є оксидантний стрес і накопичення в ендотелії ендоперекисів [233].

Ряд авторів повідомили про те, що дисфункція ендотелію існує вже у нормотензивних осіб з обтяженим щодо ГХ анамнезом і вважають, що оксидантний стрес, що розвивається в ендотелії судин, переважно пов'язаний із збільшенням продукції циклооксигеназа-залежних чинників, таких як простаноїди і вільні радикали, які мають детергентну дію відносно структури молекули NO, приводячи до її деградації, з розвитком ремоделювання судинної стінки внаслідок оксидативного стресу [217]. Ряд авторів показали, що у пацієнтів з ГХ спостерігається виражена судинозвужувальна відповідь коронарних артерій на ацетилхолін [148]. Автори припускають, що неадекватне регулювання коронарного судинного тонуусу первинно пов'язане з гіпертензією і може сприяти розвитку коронарного атеросклерозу.

Експресія гена деяких субодиниць NAD(P)H-оксидаз, ендотеліальної NOS, формування супероксиду і 3-нітротирозину були помітно збільшені в

аортальному сегменті експериментальної тварини при коарктації аорти (гіпертензивна зона) [46, 204]. Цікаво, що істотні зміни в функції ендотелію спостерігалися тільки тоді, коли експресія NOS і продукція супероксиду були одночасно збільшені й асоційовані з підвищеним формуванням 3-нітротирозину, вказуючи на те, що одного лише підвищення продукції супероксиду недостатньо для розвитку дисфункції ендотелію.

Накопичені дані підтверджують, що зміни процесів синтезу NO, зниження біодоступності NO на тлі підвищеного нітрозуючого і оксидативного стресу - ключові компоненти патогенезу ГХ [226]. Згідно з даними літератури, у хворих на ГХ із синдромом гіперхолестеринемії активність NOS підвищується [66, 177]. Дослідження показують пряму залежність між накопиченням в сироватці крові вільних радикалів, зниженням антиоксидантного захисту і підвищенням системного АТ.

Таким чином, природа первинного чинника, сприяючого розвитку дисфункції ендотелію, повністю не досліджена.

В даний час при дослідженні ГХ і ІХС серйозну увагу почали приділяти метаболічним чинникам, число яких збільшується в міру накопичення знань і можливостей лабораторної діагностики (глюкоза, ліпопротеїди, С-реактивний білок, тканинний активатор плазміногена, інсулін, гомоцистеїн та інші) [106]. Методи дослідження функції ендотелію периферичних артерій ґрунтуються на проведенні біохімічних, молекулярно-генетичних тестів, а також використанні інвазивних і неінвазивних методик [46]. Проте оптимальна методика все ще не розроблена.

Наслідки дисфункції ендотелію при ГХ є істотними не тільки з погляду підвищення судинного тонуусу. Ендотелій причетний як до підтримки й наростання АТ, так і до розвитку ураження органів-мішеней [235].

Розвиток і прогресування ремоделювання серця і судин мають спільні гемодинамічні й негемодинамічні детермінанти. Паралелізм структурних змін міокарда і судин, а також дисфункція ендотелію при ГХ зумовлені спільністю патогенетичних та етіологічних чинників. Останнім часом широко

обговорюється питання про роль оксидативного і нітрозуючого стресу в розвитку ремоделювання серця і судин у хворих на ГХ [203, 236].

Молекулярні механізми, які лежать в основі індукованого надмірним синтезом NO порушення скоротливої здатності і ремоделювання міокарда, до кінця не з'ясовані. Можливо, гіперсекреція NO пояснюється надекспресією iNOS в кардіоміоцитах і макрофагах, що виникає внаслідок активації цитокінів, вільнорадикального окислення і пригнічення активності антиоксидантних ферментів: супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази на тлі нітрозуючого стресу [157, 218]. Продукований iNOS надлишок NO на ранніх етапах може служити компенсаторним чинником, сприяючим підтримці тканинної перфузії і коронарного кровотоку. Проте пізніше гіперпродукція NO індукує апоптичні механізми в кардіоміоцитах і приводить до стійкої дисфункції серця. Кардіальна гіпертрофія, викликана стимуляцією адренергічних рецепторів, була асоційована з окислювальною модифікацією білка [45, 224].

Гіпертрофія лівого шлуночка при ГХ в поєднанні зі стенокардією напруги супроводжується морфологічною перебудовою міокарда з гіпертрофією кардіоміоцитів, мітохондрій і периваскулярним фіброзом коронарних артерій [65, 104]. Окрім цього, паралельно відбуваються структурні зміни в судинах (потовщення судинної стінки за рахунок збільшення колагену і зниження еластину, звуження просвіту судин з причини збільшення співвідношення медіа/просвіт, що приводять до підвищення загального периферичного судинного опору навіть при максимальній дилатації судин.

В даний час як тригерні механізми і чинники, що ініціюють структурно-функціональну перебудову серцевого м'яза, крім гемодинамічних стимулів, розглядаються активація "immediate early"-генів (c-myc, c-jun), неспецифічних факторів зростання і поява дисфункції ендотелію [90, 97]. Ці ж механізми детермінують такі процеси, як вазоконстрикція, проліферація гладком'язових клітин судин, активація тромбоцитів.

Наявність гіпертрофії лівого шлуночка збільшує смертність в 4 рази, а смертність від ССЗ - в 7-9 разів, порівняно з особами без гіпертрофії лівого

шлуночка [26, 36, 104]. Ряд авторів вважає, що порушення функції діастолі міокарда у хворих на ГХ має позитивну кореляцію з тяжкістю дисфункції ендотелію [70, 81]

Можливості добового монітування артеріального тиску, пік впровадження якого в клінічну практику припав на 80-і роки, показали істотний патологічний внесок порушеної добової варіабельності АТ й особливостей його добових ритмів, зокрема, передранкового підйому, високих добових градієнтів і відсутність нічного зниження, що багато в чому зв'язувалося з коливаннями судинного тону [31, 72].

Розвиток медичних діагностичних технологій і використання амбулаторного добового моніторингу артеріального тиску і ЕКГ дозволили виявити значну варіабельність рівнів АТ і частоти скорочень серця (ЧСС) у хворих на ГХ протягом доби. Доведено, що різні порушення циркадних ритмів АТ і ЧСС є предикторами розвитку уражень органів-мішеней при ГХ і ІХС. Так, висока варіабельність АТ, порушення співвідношень денного і нічного АТ, високе “навантаження тиском” протягом доби є самостійними чинниками ризику інфаркту міокарда, церебральних ускладнень, ретинопатії, різних аритмій [28, 68].

Показники варіабельності серцевого ритму – зниження загальної потужності, значне підвищення симпато-вагального індексу (більше 2,5), переважання в структурі ритму серця дуже низької частоти (VLF), зниження високочастотної потужності й індексу SDNN (стандартного відхилення тривалості інтервалів R-R) – можуть бути самостійними і незалежними предикторами серцево-судинних ускладнень [33, 58].

Представляє інтерес вивчення ролі нітрузуючого стресу в розвитку структурно-функціональної зміни серця і його вплив на добовий профіль артеріального тиску і ВСР у хворих на ГХ в поєднанні із стенокардією напруги.

1.4. Метаболітотропні кардіопротектори у фармакотерапії хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги

Незважаючи на досягнуті в останні десятиліття успіхи в профілактиці і лікуванні ГХ і ІХС, оптимізація лікування даних захворювань залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної кардіології. У 1998 році нобелівськими лауреатами в галузі медицини Ф. Мурадом, Робертом Фуршготом і Луїсом Ігнаро була сформована теоретична основа для нового напрямку фундаментальних і клінічних досліджень ГХ й інших ССЗ - розробки участі ендотелію в патогенезі серцево-судинного континуума, а також способів ефективною корекції його дисфункції [112]. Тому основою одного з нових клінічних напрямів стала теза про необхідність корекції дисфункції ендотелію (тобто нормалізації функції ендотелію) як показника адекватності антигіпертензивної та антиангінальної терапії. Фактично це означає, що зниження артеріального тиску і поліпшення гемодинаміки без корекції дисфункції ендотелію не можуть вважатися успішно вирішеним клінічним завданням. Припускають, що метаболітотропні кардіопротектори на тлі традиційної терапії може ефективно впливати на патогенетичні чинники, що приводять до розвитку дисфункції серця у хворих на ГХ в поєднанні зі стенокардією напруги, і, таким чином, сприятимуть у них зниженню серцево-судинної летальності і розвитку судинних катастроф [3].

Поняття «метаболічна терапія» включає направлені дії на обмін речовин в клітинах і тканинах природними медіаторами нервової і гуморальної регуляції метаболізму, самими метаболітами і їх аналогами. Їх підрозділяють на засоби регуляції метаболізму, що реалізують свій ефект через посередники, і препарати, ідентичні або близькі за структурою до біосубстратів - постійних учасників обміну речовин [18]. Група засобів, що впливають на енергетичний і пластичний обмін в мембранних структурах, цитоплазмі і органелі клітини на молекулярному рівні, може бути позначена як метаболіти і їх аналоги [61].

Достатньо тривалий час антиангінальну ефективність метаболітотропних кардіопротекторів заперечували і лікування стенокардії напруги розглядали тільки з точки зору поліпшення гемодинаміки [21]. Дія традиційних лікарських засобів була направлена в основному на зниження потреби міокарда в кисні або на збільшення його надходження. Проте препарати, що впливають на гемодинамічні параметри, ефективні, переважно, коли мова йде про профілактику нападів стенокардії, але фактично не захищають клітину міокарда від метаболічних змін, які складають основу прогресу патологічного процесу [62, 63, 78, 114, 216]. Клітинний ацидоз, пероксидація, порушення іонної рівноваги, зменшення синтезу АТФ і лежать в основі розвитку електрофізіологічної і функціональної дисфункції кардіоміоцитів. Клінічні прояви захворювання в даному випадку є, по суті, верхівкою айсберга, в основі якого лежать виниклі через порушення перфузії зміни метаболізму в клітинах [219, 220]. У зв'язку з цим препарати, дія яких направлена на стабілізацію метаболізму, повинні бути обов'язковим компонентом базисної терапії ГХ і ІХС.

Можна виділити два основні напрями метаболічної терапії ССЗ:

- оптимізацію процесів утворення і витрати енергії;
- нормалізацію балансу між інтенсивністю вільнорадикального окислення й антиоксидантним захистом.

Першими препаратами, покликаними поліпшити стан енергообміну при ССЗ, були засоби, сприяючі використанню й анаболізму макроергічних сполук [29]. На певному етапі розвитку медичної науки ці препарати були достатньо популярні, проте досвід їх клінічного застосування показав низьку ефективність такої терапії через фармакологічну необґрунтованість використання даного класу лікарських засобів.

Новим етапом метаболічної терапії стало створення триметазидину, який на даний момент визнаний еталонним кардіопротектором [10, 76, 219].

Триметазидин вибірково блокує (шляхом пригнічення ферменту 3-кетואцил-коензим А-тіолази) останній етап 4-ступінчастого ланцюга реакцій β -

окислення вільних жирних кислот [76, 220]. В результаті зниження інтенсивності утворення з вільних жирних кислот ацетил СоА зменшується інгібуюча дія підвищених концентрацій останнього на активність піруватдегідрогенази, внаслідок чого зростає «внесок» аеробного шляху перетворення глюкози в синтез АТФ. Оскільки окислення глюкози вимагає менше молекул кисню, ніж окислення вільних жирних кислот, створюються передумови для зростання енергетичної стійкості клітини до умов ішемії. Одночасно, внаслідок активації, під впливом триметазидину, біохімічного перетворення пірувату пригнічується перетворення останнього в лактат, внаслідок чого зменшується концентрація іонів H^+ в клітині і пригнічується механізм надмірного накопичення іонів Ca^{2+} в цитозолі з подальшим пригніченням патогенних ефектів, властивих ішемії і реперфузійному пошкодженню кардіоміоцитів.

В умовах ішемії і реперфузії триметазидин прискорює метаболізм, а отже, стимулює синтез фосфоліпідів, внаслідок чого зростає споживання активованих довголанцюжкових форм вільних жирних кислот (використовуваних як субстрат для утворення мембранних фосфоліпідів) і тому накопичення їх в клітині не відбувається [10, 59]. Є дані, що за вираженістю антиангінального ефекту триметазидин прирівнюється до пропранололу, а також ніфедипіну [75, 78]. На відміну від вищезгаданих антиангінальних засобів, що є гемодинамічно активними, триметазидин надає свою терапевтичну дію без впливу на величину ЧСС і АТ, що відображає «первинно-метаболічну» природу його впливу на міокард. На сьогодні препарат досить добре вивчений і широко використовується в клінічній практиці. Недавно проведений метааналіз 12 клінічних досліджень застосування триметазидину показав значне зменшення частоти ангінозних нападів у пацієнтів із стабільною стенокардією [59, 110].

Проте, хоча на тлі зменшення інтенсивності бета-окислення вільних жирних кислот і відбувається відносне зростання ролі аеробного гліколізу, через збереження стану гіпоксії останній може бути не цілком спроможний. Реалізація позитивних ефектів триметазидину можлива тільки при помірній

гіпоксії, коли ступінь оксигенації кардіоміоцитів й утилізація вільних жирних кислот знижені лише частково. При більш вираженій гіпоксії клітина перестає утилізувати вільних жирних кислот, що в умовах блокади їх транспорту і бета-окислення триметазидином сприяє накопиченню вільних жирних кислот в кардіоміоцитах. Відсутність бажаного ефекту від стимуляції альтернативних шляхів синтезу макроергів в значній мірі обумовлена некомпенсованою активацією вільнорадикального окислення – універсального механізму пошкодження клітинних систем в умовах гіперперфузії [14, 73].

На сьогодні здатні протистояти оксидантному стресу такі основні групи препаратів [76]:

- антиоксидантні засоби, які інактивують вільні радикали і перешкоджають їхньому утворенню;
- препарати, що беруть участь у відновленні антиоксидантів;
- препарати, що мають опосередковану антиоксидантну активність.

Слід зазначити, що антиоксиданти достатньо рідко включаються в схему лікування хворих з коронарним атеросклерозом [61]. Ставлення до цих препаратів у лікарів вельми двозначне. З одного боку, патогенетична обумовленість застосування даного класу препаратів при ГХ і стенокардії напруги не викликає сумнівів, а з іншого – в проведених організованих дослідженнях (в основному вони стосувалися ІХС) не вдалося переконливо довести їх ефективність [44, 55, 71].

Таким чином, перспективним напрямом фармакологічного пошуку нових ефективних схем медикаментозного лікування є пошук лікарських форм, які мають протиішемічну, метаболічну й антиоксидантну активність і при цьому - мінімальну кількість побічних ефектів.

З вітчизняних кардіопротекторів з вираженими антиоксидантними властивостями синтетичного походження в клінічну практику все більше впроваджується тіотриазолін, який має антиоксидантну, мембраностабілізуючу, протиішемічну, антиаритмічну, протизапальну, гепато-, кардіо-, нейро- та

нефропротекторну, імуномодулюючу дію, покращує ефективність антиангінальних й антигіпертензивних препаратів [71].

Проведені дослідження показали, що введення 2,5% розчину тіотриазоліну по 2 мл внутрішньом'язово 2 рази на добу нормалізує процеси перекисного окислення ліпідів і підвищує активність антиоксидантної системи у хворих з СН, обумовленою ГХ [71]. В основі ефективності препарату лежить його здатність знижувати ступінь пригнічення окислювальних процесів в циклі Кребса, підсилювати компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, збільшувати внутрішньоклітинний фонд АТФ (за рахунок збереження окислювальної продукції енергії на трикарбоновій ділянці і впливу на активацію дикарбонової ділянки), стабілізувати метаболізм клітини. В умовах експериментального моделювання *in vivo* і *in vitro* було встановлено ряд важливих властивостей тіотриазоліну: його низька токсичність, висока цитопротекторна активність, незалежно від типу клітин (кардіоміоцити, гепатоцити, нейроцити й ін.), яка модулює дію в умовах норми і розвитку патології, що є віддзеркаленням універсалізму механізму дії препарату [16, 34, 43]. При ішемічному пошкодженні тканин тіотриазолін нормалізує утилізацію запасів глюкози і глікогену в клітині, що приводить до активації окислювального фосфолірирування і до підвищення рівня АТФ на тлі збільшення фонду АДФ і, що принципово важливо, — зниження рівня АМФ [43].

Тіотриазолін при розвитку ішемії сприяє утилізації відновлених піридин-нуклеотидів в малат-аспартатному шунті мітохондрій, що забезпечує протонами електронно-транспортний ланцюг. Компенсаторне нарощування потужності малатного шунта супроводжується гальмуванням утворення з вуглеводів ацетил-КоА (піруватдегідрогеназна реакція), який при ішемії використовується на синтез вільних жирних кислот. Активація малат-аспартатного шунту під дією тіотриазоліну сприяє не тільки продукції АТФ, але і гальмуванню патологічного синтезу ліпідів. В ішемізованих клітинах і тканинах тіотриазолін істотно гальмує процес накопичення вільних

амінокислот, підвищує рівень РНК, активує процеси протеїнсинтезу, що вказує на ініціацію реакцій адаптації в клітинах, які забезпечують перебудову метаболізму тканини в умовах гіпоксії без підвищення потреби в кисні і утворення вільних радикалів [74].

Тіотриазолін активує окислення піридин-нуклеотидів в лактатдегідрогеназній реакції в цитозолі, позитивно впливаючи на утилізацію відновлених форм піридин-нуклеотидів, значно гальмує шляхи утворення активних форм кисню [5]. Антиоксидантна дія тіотриазоліну, на думку ряду дослідників, полягає в тому, що препарат активує антиоксидантні ферменти - супероксиддисмутазу, каталазу, глутатіонпероксидазу; сприяє економнішому витрачання ендogenous антиоксиданту - альфа-токоферолу; гальмує утворення проміжних і кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів - дієнових кон'югатів, трієнкетонів і малонового діальдегіду [5]. Останнім часом з'явилися публікації про інгібуючу дію тіотриазоліну на процеси окислювальної модифікації білків рецепторів, іонних каналів, ферментів, чинників транскрипції тощо [55]. Така висока антиоксидантна активність препарату, що реалізовується на ініціальних етапах вільнорадикального окислення, реєстрована в умовах моделювання різних патологічних процесів, дозволила зробити припущення про наявність в механізмі антиоксидантної дії тіотриазоліну здатності «уловлювати» активні форми кисню. Дослідженнями *in vitro* було показано, що тіотриазолін знижує концентрацію таких активних форм кисню, як супероксидрадикал і пероксинітрит [55]. Подібну дію тіотриазолін проявляє завдяки тому, що в його структурі міститься тіольна група, що надає всій молекулі високих відновних властивостей і здатності приймати від активних форм кисню та азоту електрони. В результаті сіра в тіольній групі переходить від двох до чотиривалентного стану. Тіотриазолін не тільки уловлює активні форми кисню завдяки сильним відновним властивостям тіольної групи, але і гальмує основні шляхи їх утворення. [8]

Краще всього вивчена протекторна дія тіотриазоліну відносно сульфгідрильних груп цистеїнових і метіонінових фрагментів білкових

молекул. Тіотриазолін конкурує з цими структурами за супероксидрадикал, внаслідок чого запобігає як оборотній, так і необоротній їх модифікації, що перешкоджає утворенню -S-S-зв'язку в цистеїнових ділянках Na/ K – АТФази і підвищує сприйнятливості ферменту до регулюючої дії АТФ [64]. Зниження утворення -S-S-зв'язків у молекулі ксантиндегідрогенази під дією тіотриазоліну попереджає її перетворення в ксантиноксидазу і перешкоджає утворенню активних форм кисню під дією оксидативного і нітрозуючого стресу. Відносно необоротної модифікації сульфгідрильних груп ряду білкових молекул, наприклад цистеїнових фрагментів, тіотриазолін гальмує утворення необоротних сульфоксидів і сульфонових груп, які надалі легко піддаються окисленню, тим самим нормалізує зрушення red-oxi-регуляції в умовах оксидативного стресу. Тіотриазолін попереджає розвиток порушень рівноваги тіосульфідної системи при гіперпродукції активних форм кисню за допомогою прямої конкуренції з сульфгідрильними сполуками за супероксидрадикал і пероксинітрит, а також, за рахунок активуючої дії на систему глутатіонпероксидаза-глутатіонредуктаза, сприяє збереженню рівноваги пари тіоредоксин окислений-тіоредоксин відновлений, забезпечуючи тим самим передачу клітинного сигналу через рецепторно-іоноформний комплекс, зберігаючи активність білків, ферментів, чинників транскрипції і цілісність клітинних мембран.

Тіотриазолін, зменшуючи накопичення окисленого тіоредоксину, можливо, гальмує MAP-кіназний каскад, знижуючи тим самим ініціацію апоптозу [64].

Дослідами *in vitro* при моделюванні оксидативного і нітрозуючого стресу реактивом Фентона і надлишком нітропрусиду було встановлено, що тіотриазолін перешкоджає окисленню цистеїну і утворенню цистеїнсульфоксиду, а також гальмує утворення ніротирозину. Виходячи з цього, можна вважати, що тіотриазолін перешкоджає необоротній інактивації фактора транскрипції NF-карра В, захищаючи від надлишку активних форм кисню чутливі залишки цистеїну — Cys 252, Cys 154 і Cys 61 в його ДНК-

зв'язуючих доменах. Гальмуючи окислювальну інактивацію фактора транскрипції NF-карра В при надлишку активних форм кисню, тіотриазолін, можливо, підсилює активацію експресії редокс-чутливих генів, які необхідні для захисту клітин від токсичних ефектів оксидативного і нітрозуючого стресу. Серед цих генів є гени, відповідальні за синтез супероксиддисмутази. Іншим механізмом підвищення активності цього ферменту може бути прямий захист тіотриазоліном металопротеїнового комплексу супероксиддисмутази, що містить мідь, цинк або марганець, від надлишку пероксинітриту [30, 42, 43, 61].

У роботах О.А. Яковлевої і співавт. показано взаємозв'язок між позитивним впливом тіотриазоліну на показники перекисного окислення ліпідів, стан антиоксидантної системи і дисфункції ендотелію у хворих на ІХС як в поєднанні з ГХ, так і без такої [15].

Таким чином, включення метаболітотропних кардіопротекторів в базисну фармакотерапію хворих на ГХ в поєднанні зі стенокардією напруги може бути актуальним і перспективним для сучасної кардіології за рахунок пригнічення інактивації NO і, тим самим, відновлення порушеної функції ендотелію, що може мати сприятливий вплив на найближчий і віддалений прогноз [15, 59, 71].

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб

Матеріалом проведеного дослідження були дані клінічного обстеження і динамічного спостереження за 106 хворими на гіпертонічну хворобу II стадії з артеріальною гіпертензією першого-другого ступеня, з них 78 - в поєднанні з ішемічною хворобою серця виключно зі стенокардією напруги I-II ФК (за класифікацією Європейського товариства гіпертензії, Європейського товариства кардіологів (2007р.) та Українського товариства кардіологів (2008р.), які знаходилися на стаціонарному обстеженні і лікуванні в кардіологічному відділенні комунальної установи «Запорізька обласна клінічна лікарня» або звертались амбулаторно в поліклініку Запорізької обласної клінічної лікарні. Контрольну групу склали 30 здорових осіб, віком від 33 до 70 років. Всі досліджувані пройшли загально клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження з метою верифікації діагнозу, визначення ускладнень і супутньої патології. Критерії включення пацієнтів в дослідження:

1. Особи обох статей у віці від 18 до 70 років включно;
2. Наявність встановленого діагнозу ГХ II стадії 1 - 2 ступеня тяжкості;
3. Наявність встановленого діагнозу ІХС, стенокардії напруги I-II ФК (діагноз верифікований раніше під час попередніх госпіталізацій і досліджень і підтверджений відповідною документацією);
4. Наявність підписаної інформованої згоди на участь у дослідженні.

Пацієнти не включалися в дослідження при наявності хоча б одного з нижчеперелічених критеріїв виключення:

1. Наявність в анамнезі інфаркту міокарда, ГКС, гострої серцевої недостатності впродовж 6 місяців до включення в дослідження;
2. Аортокоронарне шунтування, стентування в анамнезі, імплантований дефібрилятор / кардіовертер або штучний водій ритму;

3. Симптоматична АГ;
4. Наявність серцевої недостатності II-IV функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської серцевої асоціації;
5. Фракція викиду нижче 45%;
6. Фібриляція і тріпотіння передсердь;
7. Наявність в анамнезі транзиторних ішемічних атак та мозкового інсульту за 6 місяців перед скринінгом;
8. Вроджені та набуті вади серця;
9. Наявність важкої патології легень в поєднанні з легеневою недостатністю (в тому числі, з хронічним легеневим серцем);
10. Наявність гострих інфекційних захворювань;
11. Наявність інших захворювань внутрішніх органів у період загострення та у стадії декомпенсації;
12. Дилатаційна кардіоміопатія, перикардит;
13. Ревматична хвороба серця в анамнезі;
14. Цукровий діабет I та II типу;
15. Тяжкі оклюзійні ураження магістральних судин;
16. Наявність аутоімунних захворювань та злоякісних новоутворень;
17. Нездатність та неготовність пацієнтів виконувати протокол цього дослідження

Діагноз ГХ верифікувався за даними анамнезу, фізикального обстеження (у тому числі аускультатії серця, судин шиї, точок проекції ниркових артерій), додаткових методів обстеження (вимір АТ на обох руках, в осіб до 45 років - на ногах, загальний аналіз крові, сечі, аналіз сечі за Нечипоренком, визначення рівня креатиніну плазми, рівня калію і натрію в плазмі крові, рівня цукру в плазмі крові, рівня холестерину і тригліцеридів у плазмі крові, ЕКГ, офтальмоскопія очного дна, ультразвукове дослідження серця і нирок. ІХС діагностувалася на підставі анамнезу (з детальною характеристикою больового синдрому), ЕКГ у спокої, даних добового моніторингу ЕКГ.

Усім пацієнтам проводилося загальноклінічне, а також спеціальне

обстеження.

Загальноклінічне дослідження здійснювалося у відповідності зі стандартами якості лікувально-діагностичного процесу, прийнятими в Запорізькій обласній клінічній лікарні. Проводився збір скарг пацієнтів, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження, лабораторних (розгорнутий аналіз крові, біохімічний аналіз крові, функціональні проби печінки, аналіз крові на вміст глюкози, електролітів, показників згортальної й антизгортальної системи крові; загальний аналіз сечі, аналіз сечі за Нечипоренком й ін.) й інструментальних (ЕКГ, ехокардіографія, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини й ін.) методів дослідження.

Дизайн дослідження включав кілька етапів. Проводився скринінг хворих на ГХ. Відповідно до критеріїв включення / виключення залучено до дослідження 106 пацієнтів із документованою ГХ, серед котрих у 28 осіб верифіковано ізольовану ГХ без ІХС, а у 78 хворих - поєднання ГХ із ІХС.

На момент включення в дослідження пацієнти одержували систематизовану, ефективну фармакотерапію з використанням рекомендованих доз бета-адреноблокаторів, інгібіторів АПФ, статинів, ацетилсаліцилової кислоти. Хворі, які на момент включення в дослідження не мали контрольованої артеріальної гіпертензії та цільової величини ЧСС, не брали участь у подальшому спостереженні.

Із 78 пацієнтів, зіставлених з критеріями включення / виключення, відібрано 38 осіб, які розподілені у 2-і групи лікування по 19 осіб у кожній. Рандомізація здійснювалась за методом «несиметричної монети» [60]. До 1-ї групи увійшли пацієнти, які отримували традиційну антигіпертензивну та антиангінальну терапію і яким додавався триметазидин («предуктал MR» виробництва Servier, Франція) в дозі 70 мг на добу. До 2-ї групи увійшли особи, які отримували комбінацію триметазидину та тіотриазоліну (100-300 мг/доб) на тлі базисної терапії.

Весь період лікування склав 12 тижнів. Всі пацієнти, дані яких були враховані у дослідженні, завершили лікування.

Після підписання інформованої згоди щодо участі у дослідженні усім пацієнтам проводились комбіноване добове моніторування АТ і ЕКГ, ехокардіографія, доплерографія, дослідження кровотоку в брахіальній артерії з визначенням ЕЗВД та ЕНВД вазодилатації, визначення рівня стабільних метаболітів NO у сироватці крові, ОМБ, активність каталази, глутатіонредуктази; рівень L-аргініну, а також пул 3-нітротирозину за допомогою імуноферментного аналізу.

Загальна характеристика пацієнтів, включених у дослідження, подана у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Загальна характеристика пацієнтів, включених у дослідження

Групи пацієнтів	Усього обстежених осіб	
	n	%
Усього	136	100
Здорові особи	30	22,1
Хворі	106	77,9

Основні характеристики усіх хворих на ГХ II стадії, що були залучені до участі у дослідженні, представлені в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Характеристика хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця та без неї ($M \pm m$, $n=106$)

Групи пацієнтів	Вік (років)	Стать		Тривалість стенокардії напруги I-II ФК (років)	Тривалість ГХ (років)
		Ч	Ж		
У цілому по групі (n=106)	55,8±1,2	36	70	2,9±0,3	5,6±0,8
ГХ (n=28)	54,9±1,0	7	21	-	5,5±0,7
ГХ та ІХС (n=78)	57,3±0,8	29	49	2,9±0,3	5,7±0,5

Групу контролю склали 30 практично здорових осіб, які проходили обстеження на базі поліклініки комунальної установи «Запорізька обласна клінічна лікарня», з них 12 чоловіків і 18 жінок. Середній вік склав $55,5 \pm 1,3$ років.

Серед суб'єктивних симптомів, які відзначалися у хворих на ГХ, переважали скарги загального характеру: на загальну слабкість (у 43,21 % обстежених), стомлюваність (у 50,56 %), зниження працездатності (у 59,61 %), емоційну лабільність (у 25,91 %), порушення сну (19,60 %).

З боку серцево-судинної системи у 75,63 % обстежених були відмічені скарги на біль в ділянці серця стенокардитичного характеру, 34,51 % осіб відзначали наявність серцебиття, 17,05 % - наявність перебоїв у серцевій діяльності; у 62,57 % від загального числа хворих спостерігалися головні болі, у 27,94 % - запаморочення, у 36,28 % - шум у голові. При об'єктивному обстеженні задовільний стан був верифікований у всіх хворих. У всіх пацієнтів грудна клітка була звичайної конфігурації. Над легеньми у 96,2 % випадків визначався ясний легеневої звук, а у 3,8 % пацієнтів мав місце перкуторний звук із коробковим відтінком. При аускультатії везикулярне дихання вислуховувалось у 44,4 % хворих, тоді як жорстке і послаблене дихання - у 46,8 % і 8,8 % пацієнтів відповідно. Вільної рідини в плевральній порожнині та хрипів не виявлено. За допомогою пальпації відзначене посилення верхівкового поштовху у 63 (59,43 %) пацієнтів, а також його зсув ліворуч - у 81 (76,41 %). Розширення меж відносної серцевої тупості ліворуч від середньоключичної лінії на 1,5-2 см перкуторно визначено у 48 (45,28 %) хворих. Патологічну пульсацію в прекардіальній ділянці не виявлено. При аускультатії серця ослаблення першого і другого тонів відзначалося в усіх пацієнтів, тоді як акцент II тону на аорті і легеневій артерії виявлений у 20,6 % і 38,8 % пацієнтів відповідно. Появу III тону і формування ритму галопа не було визначено. Систолічний шум на верхівці був верифікований у 67 (63,2 %) пацієнтів, при цьому він проводився в аксиллярну ділянку у 22 (20,8 %) хворих. За даними електрокардіографічного й ехокардіографічного дослідження, ознаки

гіпертрофії лівого шлуночка відзначені у 77 (72,64 %) хворих. Серед інших змін електрокардіограми слід зазначити порушення провідності (неповна блокада лівої ніжки, правої ніжки і передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса) відзначалися у 7,12 % хворих, у 8,46 % обстежених зареєстровані різні порушення серцевого ритму (поодинокі суправентрикулярні і шлуночкові екстрасистоли, міграція водія ритму). При рентгенографії органів грудної клітки, у 54,71 % хворих на ГХ відзначалося розширення меж серця вліво. В усіх обстежених хворих живіт при пальпації був м'яким і брав участь в акті дихання. Збільшення розмірів печінки та/або селезінки не було документовано. Симптом Пастернацького був завжди негативним. Набряки кінцівок відсутні. Клінічних ознак серцевої недостатності, аритмій серця не виявлено. Групи хворих на ГХ в поєднанні з ІХС, хворих на ГХ без ІХС і практично здорових осіб були зіставними за статтю, віком, а групи хворих - за тривалістю перебігу артеріальної гіпертензії.

В табл. 2.3 подані дані щодо характеристики пацієнтів за відмінностями базисного лікування. Як свідчать отримані дані, пацієнти всіх груп були зіставлені за складом базисної терапії.

Таблиця 2.3

Характеристика пацієнтів за відмінностями базисного лікування

Характер лікування	Групи пацієнтів			
	1-а (n=19) Триметазидин + базисна терапія		2-а (n=19) Тіотриазолін + Триметазидин + базисна терапія	
	n	%	n	%
Бісопролол	19	100	19	100
Периндоприл	16	84,2	17	89,3
Аторвастатин	15	78,9	14	73,7
Ацетилсаліцилова кислота	19	100	19	100

В таблиці 2.4 подані дані щодо клінічної та гемодинамічної характеристики груп хворих, які отримували метаболічно-активні лікарські засоби.

**Клінічні та гемодинамічні характеристики груп хворих, які
отримували метаболітотропні кардіопротектори (M±m)**

Показники	Триметазидин + базисна терапія (n=19)	Тіотриазолін+ Триметазидин + базисна терапія (n=19)
ЧСС, уд/хв	72,63±2,15	73,77±3,19
АТ _{сист.} , мм. рт.ст	141,17±2,19	148,10±2,18
АТ _{діаст.} , мм. рт. ст.	86,90±2,11	89,25±2,12
ІМТ, кг/м ²	20,1±0,90	19,9±0,80
Ld, см	8,86±0,24	8,86±0,28
Ls, см	6,34±0,25	6,41±0,33
Rd, см	6,20±0,15	6,22±0,18
КДО ЛШ, мл	164,9±4,80	165,7±3,51
КСО ЛШ, мл	88,6±2,20	90,2±2,14
УО, мл	76,3±1,2	73,5±1,7
АТ _{діаст.} , мм. рт. ст.	86,90±2,11	89,25±2,12
ІМТ, кг/м ²	20,1±0,90	19,9±0,80
Ld, см	8,86±0,24	8,86±0,28
Ls, см	6,34±0,25	6,41±0,33
Rd, см	6,20±0,15	6,22±0,18
КДО ЛШ, мл	164,9±4,80	165,7±3,51
КСО ЛШ, мл	88,6±2,20	90,2±2,14
УО, мл	76,3±1,2	73,5±1,7
ЗПСО, кПа/с л	1962,18±145,72	2031,74±141,50
ФВ ЛШ, %	46,2±0,7	45,6±0,5
ІСd, ум.од	0,700±0,023	0,702±0,035
ІСs, ум.од	0,82±0,015	0,83±0,021
ІММ ЛШ, г/м ²	153,5±8,7	152,0±11,0
ВТС, ум.од.	0,282±0,016	0,285±0,018
МС, дін×см ⁻⁵	274,0±13,2	281,5±16,3
ЛП, см	4,28±0,07	4,24±0,2
ТЗСЛШ, мм	11,1±0,1	12,4±0,7
ТМШП, мм	11,4±0,1	12,9±0,5
IVRT, мс	122,3±1,1	132,27±2,5
E, м/с	0,55±0,04	0,43±0,031
A, м/с	0,62±0,03	0,51±0,034
E/A, ум.од	0,85±0,02	0,85±0,06

Як свідчать отримані дані, групи хворих на гіпертонічну хворобу без стенокардії напруги та в поєднанні з нею були зіставлені за основними кардіогемодинамічними показниками.

2.2. Методи дослідження

“Офісний” АТ реєстрували за допомогою механічного сфігмоманометра, каліброваного за ртутним сфігмоманометром. Безпосередньо перед дослідженням пацієнт відпочивав сидячи протягом 5 хвилин. При першому візиті до лікаря АТ вимірювали на обох руках, надалі - на правій руці, розташованій на столі на рівні серця. При діаметрі плеча менше 42 см використовували стандартну манжетку, більше 42 см – спеціальну манжетку. Манжетку накладали на плечі так, щоб її нижній край був на 2-3 см вище внутрішньої складки ліктьового вигину. Центр гумового мішка знаходився на рівні плечової артерії. Гумова трубка, що з'єднує манжетку з апаратом і грушею, знаходилася щодо обстежуваного латерально. Нагнітаючи повітря в манжетку, дослідник пальпував пульс обстежуваного на променевої артерії і стежив за стрілкою приладу. При відповідному тиску в манжетці пульс зникав. Після цього тиск у манжетці збільшували на 20 мм рт. ст. Далі, підтримуючи однакову швидкість випускання повітря (приблизно 2 мм рт.ст./с), вислуховували артерію, поки стрілка не опускалася на 20 мм нижче рівня діастолічного тиску. Систолічний АТ фіксували з появою тонів Короткова, діастолічний - при їхньому повному зникненні. Відлік рівня АТ здійснювався від найближчого парного числа, тобто з інтервалом 2 мм рт.ст. Якщо після виміру АТ стрілка знаходилася між двома значеннями, враховували найближче верхнє парне число. АТ вимірювали двічі з інтервалом 3 хвилини і фіксували середнє число. Якщо розходження між результатами двох вимірів складало більше 5 мм рт.ст., вимір проводили ще раз.

ДМАТ здійснювали за допомогою системи «CardioTens 01» (“Meditech”, Угорщина). Апарат давав можливість вимірювати осцилометричним методом і зберігати в пам'яті величини АТ і ЧСС протягом доби з наступною

комп'ютерною обробкою і побудовою сумарних протоколів у вигляді таблиць, абсолютних величин і графічного зображення добового профілю АТ, ЧСС за допомогою програми "Medibase". Протягом доби, коли відбувалася процедура ДМАТ і ЕКГ, усі пацієнти вели щоденники, у яких вони відзначали: наявність і час виникнення фізичного, емоційного, розумового навантаження, суб'єктивних відчуттів (головний біль, біль чи важкість в ділянці серця, серцебиття, запаморочення і т.п.), а також час прийому їжі, кількість чашок випитої кави, кількість викурених сигарет, час відходу до сну і пробудження, якість сну, час і причину пробуджень уночі, час прийому медикаментів. Реєстрація АТ в період неспання (6-22год) проводилася кожні 15 хв, уночі (22-6год) – кожні 30 хв. Перед початком проведення моніторингу накладали манжету, причому «правшам» на ліву руку, «лівшам» - на праву. Пацієнтам був проведений інструктаж щодо поводження під час реєстрації приладом АТ: у цей час заборонялося знімати прилад, напружувати кінцівку з манжетою, проводити фізіотерапевтичні процедури, знаходитися в зоні надвисокочастотного випромінювання, що могло вплинути на роботу приладу. Після закінчення моніторингу дані аналізувалися за допомогою програми «Medibase». Розраховувалися і аналізувалися такі показники:

1. Середній добовий, денний, нічний САТ (САТ₂₄, САТ_д, САТ_н) - середня величина САТ за 24 год., періоди неспання та сну відповідно у мм рт. ст.
2. Середній добовий, денний, нічний ДАТ (ДАТ₂₄, ДАТ_д, ДАТ_н) - середня величина ДАТ за 24 год., періоди неспання та сну відповідно у мм рт. ст.
3. Середній добовий, денний, нічний СрАТ (СрАТ₂₄, СрАТ_д, СрАТ_н) - середня величина СрАТ за 24 год., періоди неспання та сну відповідно у мм рт. ст.
4. Середній добовий, денний, нічний ПАТ (ПАТ₂₄, ПАТ_д, ПАТ_н) - середня величина ПАТ за 24 год., періоди неспання та сну відповідно у мм рт. ст.
5. Індекс часу гіпертензії САТ₂₄ (ІЧГ САТ₂₄) - відсоток вимірювань САТ, що перевищують 130 мм рт.ст. за добу у %.

6. Індекс часу гіпертензії ДАТ₂₄ (ІЧГ ДАТ₂₄) - відсоток вимірювань ДАТ, що перевищують 80 мм рт. ст. за добу %.

7. Індекс часу гіпертензії САТд (ІЧГ САТд) - відсоток вимірювань САТ, що перевищують 140 мм рт.ст. в денний період %.

8. Індекс часу гіпертензії ДАТд (ІЧГ ДАТд) - відсоток вимірювань ДАТ, що перевищують 90 мм рт. ст. в денний період %.

9. Індекс часу гіпертензії САТн (ІЧГ САТн) - відсоток вимірювань, що перевищують 120 мм рт. ст. в період сну %.

10. Індекс часу гіпертензії ДАТн (ІЧГ ДАТн) - відсоток вимірювань, що перевищують 80 мм рт. ст. в період сну %.

У здорових осіб ІЧГ САТ за добу, день та ніч не перевищує 20%, ІЧГ ДАТ за добу, день та ніч не перевищує 15% [31].

11. Індекс «навантаження тиском» (площі) САТ₂₄, САТд, САТн (ІІ САТ₂₄, ІІ САТд, ІІ САТн) – площа під кривою графіків САТ добового, денного, нічного періодів відповідно, яка вище нормальних або «безпечних» величин АТ у мм рт.ст. х год./24 год.

12. Індекс «навантаження тиском» (площі) ДАТ₂₄, ДАТд, ДАТн (ІІ ДАТ₂₄, ІІ ДАТд, ІІ ДАТн) – площа під кривою графіків ДАТ добового, денного, нічного періодів відповідно, яка вище нормальних або «безпечних» величин АТ мм рт.ст. х год./24 год.

13. Варіабельність САТд (ВСАТд) - стандартне відхилення середньої величини САТ періоду неспанья. У нормі ВСАТд не перевищує 15 мм рт. ст. [72].

14. Варіабельність ДАТд (ВДАТд) - стандартне відхилення середньої величини ДАТ періоду неспанья у мм рт. ст. У нормі ВДАТд не перевищує 14 мм рт. ст.

15. Варіабельність САТн (ВСАТн) - стандартне відхилення середньої величини САТ періоду сну у мм рт. ст. У нормі ВСАТн не перевищує 15 мм рт. ст.

16. Варіабельність ДАТ_Н (ВДАТ_Н) - стандартне відхилення середньої величини ДАТ періоду сну у мм рт. ст. У нормі В ДАТ_Н не перевищує 12мм рт. ст.

17. Добовий індекс САТ (ДІ САТ) визначався відповідно до формули (2.1):

$$\frac{\text{САТ}_{\text{д.}} - \text{САТ}_{\text{н}}}{\text{САТ}_{\text{д}}} \times 100\%. \quad (2.1)$$

де САТ_д – систолічний артеріальний тиск вдень,

САТ_н - систолічний артеріальний тиск вночі.

Виділяють такі типи добових кривих: «dipper» - хворі з нормальним зниженням АТ вночі, у яких ДІ складає 10-20%, «non-dipper» - хворі з недостатнім зниженням АТ вночі (ДІ менше 10%), «night-peaker» - хворі з парадоксальною нічною гіпертензією (ДІ має негативні значення), «over-dipper» - хворі з надмірним зниженням АТ вночі, ДІ перевищує 20%.

18. Добовий індекс ДАТ (ДІ ДАТ) визначався відповідно до формули (2.2):

$$\frac{\text{ДАТ}_{\text{д.}} - \text{ДАТ}_{\text{н}}}{\text{ДАТ}_{\text{д}}} \times 100\% \quad (2.2)$$

де ДАД_д - діастолічний артеріальний тиск вдень,

ДАД_н - діастолічний артеріальний тиск вночі

19. Величина ранкового підйому САТ визначалася в період з 6:00 до 10:00 год. по різниці між максимальним (САТ макс.) і мінімальним (САТ мін.) значеннями САТ.

Величина ранкового підйому ДАТ визначалася в період з 6:00 до 10:00 ч по різниці між максимальним (ДАТ макс.) і мінімальним (ДАТ мін.) значеннями ДАТ.

20. Швидкість ранкового підйому САТ (мм рт. ст./год.) визначалася за формулою (2.3):

$$\frac{\text{САТ}_{\text{макс.}} - \text{САТ}_{\text{мін}}}{t_{\text{макс.}} - t_{\text{мін}}} \quad (2.3)$$

де $t_{\text{макс.}}$ - час САТ макс., $t_{\text{мін.}}$ - час САТ мін.

21. Швидкість ранкового підйому ДАТ (мм рт. ст./год.) визначалася за формулою:

$$\frac{\text{ДАТ макс.} - \text{ДАТ мін}}{t_{\text{макс.}} - t_{\text{мін.}}} \quad (2.4)$$

де $t_{\text{макс.}}$ - час ДАТ макс. ,

$t_{\text{мін.}}$ - час ДАТ мін.

Використання апарату дозволяло паралельно з вимірюванням параметрів АТ отримати запис ЕКГ в двох біполярних відведеннях, близьких до відведень V2 і V5 стандартної ЕКГ. ЕКГ реєструвалася кожні 2 хвилини протягом 20 секунд упродовж 24 год. При відхиленні сегмента ST більше 1 мм від початкового рівня програма дослідження передбачала збільшення тривалості безперервної реєстрації ЕКГ до 20 хв. При цьому проводилось позачергове вимірювання АТ. В той же час, при підйомі АТ (САТ або ДАТ) на 30 мм рт. ст. і більше в порівнянні з попереднім значенням програма дослідження передбачала позачерговий безперервний запис ЕКГ протягом двох хвилин.

Методика вимірювання й аналізу варіабельності серцевого ритму відповідала стандартам, запропонованим Робочою групою Європейського кардіологічного товариства (European Society of Cardiology) і Північноамериканського товариства стимуляції й електрофізіології (North American Society of Pacing and Electrophysiology) [169]. Визначалися такі показники (табл. 2.5):

Таблиця 2.5

Часові та спектральні показники ВСР, що вивчалися

Потужність спектру частот дуже низького діапазону (0,0033-0,04Гц) варіабельності інтервалів R-R (за добу, день, ніч), мс^2	VLF
Потужність спектру частот низького діапазону (0,04 - 0,15 Гц) варіабельності інтервалів R-R (за добу, день, ніч), мс^2	LF

(Продовження табл.2.5)

Нормалізована потужність спектру частот низького діапазону (0,04 - 0,15 Гц) варіабельності інтервалів R-R (за добу, день, ніч), мс ²	LFn
Потужність спектру частот високого діапазону (0,15 - 0,4 (0,5) Гц) варіабельності інтервалів R-R (за добу, день, ніч), мс ²	HF
Нормалізована потужність спектру частот високого діапазону (0,15 - 0,4 (0,5) Гц) варіабельності інтервалів R-R (за добу, день, ніч), мс ²	HFn
Загальна потужність спектру варіабельності інтервалів R-R (за добу, день, ніч), мс ²	TP
Корінь квадратний з середньої суми квадратів різниць між черговими інтервалами R-R (за добу, день, ніч), мс	RMSSD
Відсоток різниць між черговими інтервалами R-R, що перевищують 50 мс (за добу, день, ніч)	pNN ₅₀
Середнє стандартне відхилення тривалості інтервалів R-R в чергових 5 - хвилинних фрагментах(за добу, день, ніч), мс	SDNN index
Стандартне відхилення від середнього арифметичного тривалості чергових інтервалів R-R за період спостереження (доба), мс	SDNN
Стандартне відхилення від середнього значення інтервалів R-R в чергових 5 - хвилинних інтервалах (за добу), мс	SDANN
Середня частота серцевих скорочень за добу, хв ⁻¹	ЧСС доба
Середня частота серцевих скорочень у денні часи, хв ⁻¹	ЧСС вдень
Середня частота серцевих скорочень під час нічного сну, хв ⁻¹	ЧСС вночі
Циркадний індекс (відношення ЧСС вдень до ЧСС вночі)	ЦІ

Епізоди ішемії міокарда оцінювали за даними запису ЕКГ за допомогою двох біполярних відведень СМ-5 (електрод “-“ установлюється праворуч від рукоятки грудини, електрод “+” – відповідно відведенню V₅ стандартної ЕКГ), для діагностики епізодів ішемії міокарда нижньої і бічної стінок лівого шлуночка, і CS-2 (електрод “-“ встановлюється в лівій підключичній ділянці по

передньо-пахвовій лінії, електрод “+” – відповідно відведенню V₂ стандартної ЕКГ), для діагностики епізодів ішемії міокарда передньої стінки лівого шлуночка [205]. ЕКГ реєструвалася кожні 2 хвилини по 2 хвилини протягом усього періоду дослідження. При відхиленні сегмента ST більше 1 мм від вихідного рівня під час чергового запису ЕКГ програма дослідження передбачала позачерговий вимір АТ.

Критерієм ішемії міокарда за ЕКГ служило горизонтальне чи косонисхідне зниження сегмента ST на 1мм і більше від вихідного рівня, що супроводжується (больова ішемія) чи не супроводжується (безбольова ішемія) ангінозним синдромом і/або його еквівалентами (задишкою, почуттям серцебиття, іррадіацією болю в ліву лопатку, ліву руку й ін.), що було оцінено за щоденниками пацієнтів. Визначалися показники:

- Максимальний рівень елевації ST, мкв;
- Максимальний рівень депресії ST, мкв;
- Середня кількість епізодів ішемії міокарда за добу (ЕІМсер.);
- Середня тривалість епізодів ішемії міокарда з больовим синдромом(ТЕБІМ), хвилин;
- Середня тривалість епізодів ішемії міокарда без больового синдрому (ТЕББІМ), хвилин
- Кількість шлуночкових екстрасистол за добу;
- Кількість надшлуночкових екстрасистол за добу.

Підготовку пацієнтів до добового моніторингу ЕКГ, аналіз отриманих результатів проводили в лабораторії інструментальних досліджень кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології Запорізького державного медичного університету на базі Запорізької обласної клінічної лікарні.

Ехокардіографію здійснювали на ультразвуковому сканері Ultima PRO 30 ("Radmir", Україна), використовуючи лінійний датчик 5-8 МГц.

Після візуалізації порожнини лівого шлуночка у діастолу і систолу здійснювався вимір таких параметрів:

- Ld - подовжній розмір порожнини лівого шлуночка у діастолу в апікальній позиції датчика (см);
- Ls - подовжній розмір порожнини лівого шлуночка у систолу в апікальній позиції датчика (см);
- Rd - поперечний розмір порожнини лівого шлуночка у діастолу, що відповідає кінцево-діастолічному розміру (КДР) (см)
- Rs - поперечний розмір порожнини лівого шлуночка у систолу, що відповідає кінцево-систолічному розміру (КСР) (см);
- Тзслш - товщина задньої стінки лівого шлуночка у систолу (см);
- Тдзслш - товщина задньої стінки лівого шлуночка у діастолу (см);
- Тсмшп - товщина міжшлуночкової перетинки в систолу (см);
- Тдмшп - товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (см);
- Тспспш - товщина передньої стінки правого шлуночка у систолу (см);
- Тдпспш - товщина передньої стінки правого шлуночка у діастолу (см);

При цьому кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка реєстрували при найбільшому зближенні задньої стінки лівого шлуночка та міжшлуночкової перетинки, кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка вимірювали на рівні хорд мітрального клапана. Реєстрували товщину міокарда задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ, см) та міжшлуночкової перетинки (ТМШП, см) у діастолу.

Розраховували такі показники:

-кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка (КСО, мл), кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО, мл) за формулою L.Teichholz:

$$КСО = \frac{7 \times КСР}{(24 + КСР)} \quad (2.5)$$

де КСО – кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка, мл

КСР – кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка, см

$$KDO = \frac{7 \times KDP}{(24 + KDP)} \quad (2.6)$$

де КДО – кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка, мл

КДР – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка, см

-ударний об'єм (УО, мл):

$$UO = KDO - KCO \quad (2.7)$$

де УО – ударний об'єм, мл

КДО – кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка, мл

КСО - кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка, мл

-хвилинний об'єм кровообігу (ХОК) у мл/хв:

$$XOK = UO \times ЧСС \quad (2.8)$$

де ХОК – хвилинний об'єм кровообігу, мл/хв

УО – ударний об'єм, мл

ЧСС – частота серцевих скорочень у хвилину

-серцевий індекс (СІ) у л/хв/м²:

$$CI = \frac{XOK}{ППТ} \quad (2.9)$$

де СІ – серцевий індекс, л/хв/м²:

ХОК – хвилинний об'єм кровообігу, л/хв.;

ППТ - площа поверхні тіла, м².

-фракція викиду лівого шлуночка (ФВ), у %:

$$FB = \frac{(KDO - KCO)}{KDO} \times 100 \quad (2.10)$$

де ФВ – фракція викиду лівого шлуночка, %;

КДО – кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка, мл;

КСО - кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка, мл.

Розраховували величину маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) за формулою:

$$\text{ММЛШ} = 1,04 \times ((\text{КДР} + \text{ТЗСЛШ} + \text{ТМШП})^3 - (\text{КДР})^3) - 13,6 \quad (2.11)$$

а також індекс маси міокарда лівого шлуночка за формулою:

$$\text{ІММЛШ} = \text{ММЛШ} / \text{ППТ} \quad (2.12)$$

Окрім того, визначали відносну товщину стінок лівого шлуночка (ВТС) за традиційною формулою, запропонованою А. Ganau та співавт.:

$$\text{ВТС} = (\text{ТМШП} + \text{ТЗСЛШ}) / \text{КДР} \quad (2.13)$$

де ВТС - відносна товщина стінок лівого шлуночка;

ТМШП - товщина міжшлуночкової перегородки, виражена в см;

ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка, виражена в см;

КДР - кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка, виражений в см.

При значенні ІММЛШ вище 134 г/м² у чоловіків і 110 г/м² у жінок діагностували наявність гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. Крім того, при розподілі пацієнтів на групи в залежності від типу ремоделювання лівого шлуночка використовували такі класифікуючі критерії: пацієнти з наявністю гіпертрофії міокарда лівого шлуночка і величиною ВТС > 0,45 були віднесені до групи з концентричною гіпертрофією міокарда лівого шлуночка, пацієнти з наявністю гіпертрофії міокарда лівого шлуночка і величиною ВТС < 0,45 були віднесені до групи з ексцентричною гіпертрофією міокарда лівого шлуночка, пацієнти з нормальним ІММЛШ і ВТС > 0,45 склали групу осіб з концентричним ремоделюванням лівого шлуночка, а пацієнти з нормальним ІММЛШ і ВТС < 0,45 були віднесені до групи з нормальною геометрією лівого шлуночка.

Індекс міокардіального стресу (МС) розраховували за формулою:

$$\text{МС} = \text{АТсист} \times \text{Rs} / \text{Ls} \times \text{ТЗСЛШ} \times (1 + \text{ТЗСЛШ} / \text{Rs}) \text{ (ум. од.)} \quad (2.14)$$

де АТсист. - систолічний артеріальний тиск

R_s - поперечний розмір порожнини лівого шлуночка у систолу

L_s - подовжній розмір порожнини лівого шлуночка у систолу

Індекс діастолічної сферичності лівого шлуночка (ICd) розраховували за формулою:

$$ICd = R_d / L_d \text{ (од.)} \quad (2.15)$$

де R_d - поперечний розмір порожнини лівого шлуночка у діастолу

L_d - подовжній розмір порожнини лівого шлуночка у діастолу.

Індекс систолічної сферичності лівого шлуночка (ICs) розраховували за формулою:

$$ICs = R_s / L_s \text{ (од.)} \quad (2.16)$$

де R_s - поперечний розмір порожнини лівого шлуночка у систолу

L_s - подовжній розмір порожнини лівого шлуночка у систолу.

При значенні ІММЛШ вище, ніж 134 г/м^2 у чоловіків та 110 г/м^2 у жінок, діагностували наявність гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.

Фазову структуру діастолічного потоку лівого шлуночка серця оцінювали за допомогою імпульсно-хвильової доплерографії [142]. Після візуалізації кривої діастолічного потоку проводилися виміри основних параметрів трансмітрального кровотоку не менше, ніж у 3 сусідніх кардіоциклах із наступним обчисленням середніх значень:

IVRT - час ізовольомічного розслаблення (с);

DecT - час уповільнення потоку в період раннього діастолічного наповнення (декселераційний час) (с);

E - максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення (см / с);

A - максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення (см / с);

На підставі отриманих даних розраховувався доплерографічний індекс (ДІ) за формулою:

$$ДІ = E / A \text{ (од.)} \quad (2.17)$$

де E - максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка

A - максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка.

Товщина інтимо-медіального сегмента загальної сонної артерії (ТІМС) у мм вимірювалася у В-режимі ехолокації лінійним датчиком 5-8 МГц. Дослідження проводилось трикратно зразу нижче біфуркації загальної сонної артерії з подальшим розрахунком середнього значення за методом [137]. Дослідження ТІМС у динаміці було виконано одним дослідником без суттєвих змін у напрямку локації.

Оцінка ендотеліальної функції артерій. Для вивчення ендотеліальної функції використовували ехолокацію високого вирішення і доплерографію плечової артерії, що проводилася за методом Celermajer D.S. із застосуванням комп'ютерної діагностичної системи ReoCom (Україна) [168] до і після тимчасової оклюзії артерії манжетою тонометра і сублінгвального прийому 2 таб. нітрогліцерину. Локація плечової артерії асоціювалася з візуалізацією її внутрішнього діаметра і здійснювалася в середній третині плеча. Запис ехограм у В-режимі ехолокації і спектра потоків крові за допомогою імпульсно-хвильової доплерографії виконували протягом перших 15 сек після декомпресії манжетки манометра (реактивна гіперемія) і через 5-7 хв після сублінгвального прийому нітрогліцерину. Всі виміри ендотеліальної релаксації проводилися з 8 до 10 годин ранку в стандартних умовах. Розраховувалися такі показники:

d - вихідний внутрішній діаметр плечової артерії в стані спокою (мм);

d1 - внутрішній діаметр плечової артерії після прийому нітрогліцерину (мм);

d2 - внутрішній діаметр плечової артерії після її тимчасової компресії манжеткою тонометра (мм);

% вазодилатації - відносне збільшення (зменшення) внутрішнього діаметра плечової артерії після прийому нітрогліцерину (%);

% гіперемії - відносне збільшення (зменшення) внутрішнього діаметра плечової артерії після тимчасової компресії (%);

V_{\max} - максимальна швидкість потоку крові в плечової артерії в стані спокою (см/с);

$V_{\max 1}$ - максимальна швидкість потоку крові в плечової артерії після прийому нітрогліцерину (см/с);

$V_{\max 2}$ - максимальна швидкість потоку крові в плечової артерії після тимчасової компресії (см/с).

На підставі отриманих даних проведений розрахунок таких параметрів:

- Величина напруги зсуву на ендотелії в спокої (τ) за формулою Іванової О.В. і співавт [55]:

$$\tau = 4 \times \eta \times V_{\max} \times d \text{ (дін/см}^2\text{)} \quad (2.18)$$

де η -в'язкість крові

V_{\max} - максимальна швидкість потоку крові в плечової артерії в стані спокою

d - вихідний внутрішній діаметр плечової артерії.

- Величина напруги зсуву на ендотелії після прийому нітрогліцерину (τ_1) за формулою:

$$\tau_1 = 4 \times \eta \times V_{\max 1} \times d_1 \text{ (дін/см}^2\text{)} \quad (2.19)$$

де η - в'язкість крові

$V_{\max 1}$ - максимальна швидкість потоку крові в плечової артерії після прийому нітрогліцерину

d_1 - внутрішній діаметр плечової артерії після прийому нітрогліцерину.

- Величина напруги зсуву на ендотелії в перші секунди реактивної гіперемії (τ_2) за формулою:

$$\tau_2 = 4 \times \eta \times V_{\max 2} \times d_2 \text{ (дін/см}^2\text{)} \quad (2.20)$$

де η - в'язкість крові

$V_{\max 2}$ - максимальна швидкість потоку крові в плечовій артерії в перші секунди реактивної гіперемії

d_2 - внутрішній діаметр плечової артерії в перші секунди реактивної гіперемії.

- Здатність плечової артерії до вазодилатації (K) за формулою:

$$K = [(d_2 - d) / d_2] / [(\tau_2 - \tau) / \tau_2] \quad (\text{од.}) \quad (2.21)$$

де d - вихідний внутрішній діаметр плечової артерії

d_2 - внутрішній діаметр плечової артерії в перші секунди реактивної гіперемії

τ - величина напруги зсуву на ендотелії в стані спокою

τ_2 - величина напруги зсуву на ендотелії в перші секунди реактивної гіперемії.

Визначення рівня стабільних метаболітів NO за Грисом у сироватці крові. Вміст рівня стабільних метаболітів NO у сироватці крові визначали за допомогою оригінальної методики за Грисом згідно з доданою інструкцією [28]. Вміст стабільних метаболітів NO в сироватці крові виражали в мкмоль/л.

Визначення рівня окислювальної модифікації та ступеня фрагментації білків у сироватці крові. Вміст окислювальної модифікації та ступені фрагментації білків у сироватці крові визначали згідно з доданою інструкцією, яка ґрунтується на визначенні ступеня спонтанної та металкаталізованої модифікації білка у сироватці крові [127]. Вміст спонтанних та метал-каталізованих АФГ та КФГ у сироватці крові виражали в ум.од/мг білка.

Визначення активності каталази у сироватці крові. Активність каталази у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом згідно з доданою інструкцією. Активність каталази вражали в мкат/мг/білка/хв.

Визначення активності глутатіонредуктази в сироватці крові. Вміст активності глутатіонредуктази в сироватці крові визначали спектрофотометричним методом за допомогою оригінальної методики згідно з

інструкцією [30]. Активність глутатіонредуктази в сироватці крові виражали в нмоль / мг білка / хв.

Визначення рівня L-аргініну в сироватці крові. Вміст рівня L-аргініну в сироватці крові визначали за допомогою хроматографії згідно з доданою інструкцією. Вміст рівня L-аргініну в сироватці крові виражали в мкмоль/л.

Визначення рівня 3-нітротирозину в сироватці крові. Рівень 3-нітротирозину в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою оригінального набору «Nitrotyrosine» фірми «HyCult biotechnology b.v.» (Голандія) згідно з доданою інструкцією. Рівень 3-нітротирозину в сироватці крові виражали в нМ.

2.2.1. Статистичний аналіз результатів дослідження. Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням пакету прикладних програм «Microsoft Excel 2003» і «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., №AXXR12D833214FAN5). Проводився аналіз розподілу по кожному вивченому критерію [46.]. Тестування параметрів розподілу проводили за допомогою тестів Лілліфора (Lilliefor) або Шапіро-Уїлкса (Shapiro-Wilks). При «нормальному» розподілі отримані дані були представлені у вигляді середнього \pm стандартної помилки середнього ($M \pm m$). При розподілі, що відрізняється від «нормального», отримані дані представлені у вигляді медіани і міжквартильного діапазону (Me (25-75 процентиль)). При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості (p) нижче 0,05. Для оцінки розбіжностей вибірових сукупностей, що мали «нормальний» розподіл, був використаний t-тест Стьюдента (Student) для парних та t-тест для залежних вибірок. Для сукупностей, розподіл яких відрізнявся від «нормального», були використані U-тест за методом Манна-Уїтні (Mann-Withney) для порівняння двох незалежних вибірок, для оцінки динамічних змін усередині груп застосовували непараметричний тест Уїлкоксона (Wilcoxon) для парних величин. При порівнянні дискретних змінних використовували критерій χ^2 за Пірсоном (Pearson) та за методом МакНемара (McNemar). Кореляційний зв'язок

між різними показниками визначали шляхом однофакторного кореляційного аналізу, залежно від виду розподілу – при відповідності «нормальному» розподілу використовувався коефіцієнт кореляції Пірсона (Pearson), при непараметричному розподілі оцінювався ранговий коефіцієнт кореляції за Спірменом (Spearman). Оцінку вірогідності коефіцієнтів кореляції проводили, порівнюючи розраховані коефіцієнти – r – із критичними, обчисленими виходячи з властивостей коефіцієнтів кореляції і числа ступенів волі, нульову гіпотезу про рівність коефіцієнтів кореляції нулеві відкидали при рівні значущості менше 0,05 (якщо не зазначено інакше). Для оцінки виду зв'язку та прогнозування значень змінних використовували регресійний аналіз.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ, ХАРАКТЕРУ ІШЕМІЧНИХ ЗМІН МІОКАРДА, КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ ТА АКТИВНОСТІ НІТРОЗУЮЧОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ ЗІ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУГИ

Гіпертонічна хвороба зберігає своє значення як один з найбільш потужних факторів кардіоваскулярного ризику як у загальній популяції, так і у пацієнтів з раніше документованими кардіоваскулярними і метаболічними захворюваннями. Тим не менш, загальна величина індивідуального кардіоваскулярного ризику модулюється не тільки абсолютними значеннями АТ, а й супутніми факторами. Для пацієнтів з ГХ цими факторами можуть бути, зокрема, гіперліпідемія, напруженість оксидативного стресу, генетичні особливості, які модулюють інтенсивність кардіоваскулярного ремоделювання. У когорті хворих з ГХ і ІХС додатковим фактором є персистуюча ішемія міокарда, яка погіршує нейрогуморальну і прозапальну активацію, синтез вільних радикалів і компонентів оксидативного / нітрозуючого, що знижують біодоступність оксиду азоту. Дисфункція ендотелію погіршує адаптаційні можливості серцево-судинної системи. У цьому розділі розглядаються особливості кардіогемодинаміки, ВСР, механо-еластичних якостей ендотелію артерій, інтенсивності нітрозуючого стресу у пацієнтів з ГХ в поєднанні з ІХС і без неї в порівнянні зі здоровими особами.

3.1. Показники моніторингово спостереження артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу

Статистично значущі зміни показників добового моніторування АТ у хворих на ГХ полягали в збільшенні середніх значень систолічного, діастолічного і середнього АТ за добу та вдень, пульсового АТ за добу, денний

та нічний час (табл. 3.1).

Індекси часу та площі гіпертензії за величинами систолічного та діастолічного АТ були статистично значуще вищими цих показників в групі практично здорових осіб. Інші параметри ДМАТ не виявили статистично значущих відхилень (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Показники добового моніторування артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу і здорових осіб (середні величини за добу, день та ніч)
(M±m)**

Показник	Хворі на ГХ			Здорові особи		
	(n=28)			(n=30)		
	доба	день	ніч	доба	день	ніч
САТ, мм.рт.ст.	137,7±2,8*	140,6±3,0 3*	125,7±6,2 3	111,9±1,2 2	116,35±1,4	104,32±1,5
ДАТ мм.рт.ст.	82,2±1,7*	84,7±1,83 *	73,93 ±3,78	67,24±1,01	71,54±1,2	59,76±1,16
СрАТ мм.рт.ст.	100,7±1,8*	103,3±2,0 1*	91,18±4,48	87,9±1,9	86,48±1,16	74,61±1,12
ПАТ мм.рт.ст.	55,6±2,3*	55,86±2,3 6*	51,74±3,27 *	44,66±1,09	44,81±1,09	44,56±1,28
ВСАТ, мм.рт.ст	-	13,49±0,8 5	12,86±0,86	-	12,55±0,7	9,67±0,56
ВДАТ, мм.рт.ст	-	10,49±0,8 4	9,46±0,7	-	10,61±0,68	7,97±0,43
ІЧГ САТ, %	59,5±5,7*	49,17±7,0 2*	68,0±6,27 *	7,27±1,62	5,6±1,2	10,19±2,8
ІЧГ ДАТ, %	34,8±5,4*	29,18±5,4 1*	38,48±6,17 *	4,5±1,09	5,82±1,31	2,54±1,2
ІП САТ, мм.рт.ст* год	250,4±41,6*	191,5±40, 22*	305,29±50, 29*	13,48±3,56	11,47±3,19	16,56±6,03
ІП ДАТ, мм.рт.ст. *год	86,7±18,0*	77,03±19, 07*	83,45±20,4 6*	10,2±2,58	13,99±3,54	3,7±2,22

(Продовження табл.3.1)

Ді %	САТ,	5,5±1,4	-	-	10,26±1,01	-	-
Ді %	ДАТ,	8,0±1,6	-	-	16,33±1,29	-	-

Примітки: * - статистично значущі відмінності між групами ($p < 0,05$).

Недостатнє зниження нічного систолічного АТ за показником добового індексу було виявлено у 60,87 % хворих на ГХ, а підвищення нічного систолічного АТ за показником добового індексу мали 8,7 % пацієнтів з ГХ.

Нами встановлено статистично значуще збільшення середніх значень АТ у хворих на гіпертонічну хворобу без супутньої ІХС. Найбільш виражені зміни має середній пульсовий АТ, а саме добові і денні його показники. Іншими важливими ознаками ГХ були індекси часу і площі артеріальної гіпертензії, за якими встановлені статистично значущі відмінності між хворими на ГХ і практично здоровими особами. У великому відсотку випадків добовий індекс не відповідав оптимальному добовому ритму АТ.

Таким чином, у порівнянні зі здоровими особами у пацієнтів з ГХ добовий профіль АТ або відповідав фізіологічному, або виявляв тенденцію до зміни в напрямку формування профілю non-dipper. У цьому зв'язку необхідно зазначити, що в ранніх дослідженнях також було відзначено збереження для більшості хворих з неускладненою АГ фізіологічного профілю АТ. У нашому дослідженні ми демонструємо узгодженість даних з цього питання.

3.2. Показники моніторингово спостереження артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги

За середніми показниками ДМАТ за добу, денний і нічні час були виявлені статистично значущі відмінності від групи здорових осіб (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця і здорових осіб (середні величини за добу, день та ніч) (M±m)

Показник	Хворі на ГХ з ІХС			Здорові особи		
	(n=78)			(n=30)		
	доба	день	ніч	доба	день	ніч
САТ, мм.рт.ст.	137,3±1,45*	138,3±4,2*	130,4±4,5*	111,9±1,2 2	116,35±1,4	104,32±1,5
ДАТ, мм.рт.ст.	80,3±1,1*	81,0±2,2*	72,9±2,4*	67,24±1,01	71,54±1,2	59,76±1,16
СрАТ, мм.рт.ст.	99,3±1,11*	100,1±2,5*	92,0±2,9*	87,9±1,9	86,48±1,16	74,61±1,12
ПАТ, мм.рт.ст.	56,9±1,09*	56,1±1,1*	57,3±1,2*	44,66±1,09	44,81±1,09	44,56±1,28
ВСАТ, мм.рт.ст	-	13,4±0,6	11,5±0,8*	-	12,55±0,7	9,67±0,56
ВДАТ, мм.рт.ст	-	9,2±0,5	14,4±5,4*	-	10,61±0,68	7,97±0,43
ІЧГ САТ, %	54,4±2,73*	44,8±8,6*	64,5±8,7*	7,27±1,62	5,6±1,2	10,19±2,8
ІЧГ ДАТ, %	28,2±2,48*	26,7±7,5*	28,9±7,4*	4,5±1,09	5,82±1,31	2,54±1,2
ІП САТ, мм.рт.ст* год	226,4±24,1*	206,2±57, 4*	351,1±89*	13,48±3,56	11,47±3,19	16,56±6,03
ІП ДАТ, мм.рт.ст. *год	64,3±8,59*	52,5±16,2*	64,0±20,8*	10,2±2,58	13,99±3,54	3,7±2,22
ДІ САТ, %	5,86±0,82*	-	-	10,26±1,01	-	-
ДІ ДАТ, %	10,6±0,99	-	-	16,33±1,29	-	-

Примітки: * - статистично значущі відмінності між групами (p<0,05).

У хворих на ГХ в поєднанні зі стенокардією напруги І-ІІ ФК спостерігається велика варіабельність систолічного та діастолічного АТ вночі в порівнянні з практично здоровими особами, що, разом зі статистично значущим

підвищенням в цій групі хворих усіх індексів «навантаження» органів-мішеней тиском, може бути одною з причин набагато вищого ризику кардіоваскулярних ускладнень у хворих цієї категорії (табл. 3.2).

Вивчення добового ритму коливання АТ у хворих на ГХ в поєднанні зі стенокардією напруги I-I ФК показали, що в абсолютному вимірі ДІ статистично значуще ($p < 0,05$) відрізнявся від здорових осіб за показником систолічного АТ. При аналізі групової приналежності за типом добового ритму коливання АТ у великому відсотку випадків (59 %) мало місце недостатнє зниження АТ вночі. У 19,3% випадків виявлена спотворена реакція - нічне збільшення систолічного АТ («night-peaker»). Тільки у двох хворих відмічено надмірне зниження нічного АТ. Ці дані вказують на значні відмінності хворих на ГХ та ІХС від здорових осіб. У 78,32 % хворих на ГХ і ІХС відсутнє достатнє зниження АТ вночі.

Таким чином, в когорті пацієнтів з ІХС і ГХ мала місце тенденція до порушення добового профілю артеріального тиску з формуванням типу «non-dipper». Отримані дані свідчать про те, що порушення добового профілю артеріального тиску у цій когорті пацієнтів поряд з самим фактом підвищення рівня артеріального тиску є ще одним фактором ризику виникнення уражень органів-мішеней і погіршення клінічних результатів захворювання.

3.3. Порівняльна характеристика показників моніторингово спостереження артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні та без ішемічної хвороби серця

Порівняння показників моніторингово спостереження АТ хворих на ГХ в поєднанні з ІХС і хворими на ГХ, які не мають ІХС, показав, що обидві групи були майже порівняними за показниками рівня АТ та його «навантаження» на органи-мішені.

У хворих на ГХ без ІХС виявлено статистично значуще підвищення показника індексу часу гіпертензії САТ вдень по відношенню до хворих на ГХ

в поєднанні з ІХС. За іншим показником "гіпертензивного навантаження" в обох групах визначалися практично однакові значення (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Показники ДМАТ у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні та без ішемічної хвороби серця (середні величини за добу, день та ніч) ($M \pm m$)

Показники	Хворі на ГХ з ІХС			Хворі на ГХ		
	(n=78)			(n=28)		
	доба	день	ніч	доба	день	ніч
САТ, мм.рт.ст	137,3±1,45	138,3±4,2	130,4±4,5	137,7±2,8	140,6±3,03	125,7±6,23
ДАТ, мм.рт.ст	80,3±1,1	81,0±2,2	72,9±2,4	82,2±1,7	84,7±1,83	73,93±3,78
СрАТ, мм.рт.ст.	99,3±1,11	100,1±2,5	92,0±2,9	100,7±1,8	103,3±2,01	91,18±4,48
ПАТ, мм.рт.ст.	56,9±1,09	56,1±1,1	57,3±1,2	55,6±2,3	55,86±2,36	51,74±3,27
ВСАТ, мм.рт.ст	-	13,4±0,6	11,5±0,8	-	13,49±0,85	12,86±0,86
ВДАТ, мм.рт.ст	-	9,2±0,5	14,4±5,4	-	10,49±0,84	9,46±0,7
ГЧГ САТ, %	54,4±2,73	44,8±8,6	64,5±8,7	59,5±5,7	49,17±7,02*	68,0±6,27
ГЧГ ДАТ, %	28,2±2,48	26,7±7,5	28,9±7,4	34,8±5,4	29,18±5,41	38,48±6,17
ПІ САТ, мм.рт.ст* год	226,4±24,06	206,2±57,4	351,1±89	250,4±41,6	191,5±40,22	305,29±50,3
ПІ ДАТ, мм.рт.ст* год	64,3±8,59	52,5±16,2	64,0±20,8	86,7±18,0	77,03±19,07	83,45±20,46
ДІ САТ,%	5,86±0,82	-	-	5,5±1,4	-	-
ДІ ДАТ,%	10,6±0,99	-	-	8,0±1,6	-	-

Примітка: * - статистично значущі відмінності між групами ($p < 0,05$).

Можна вважати, що обидві групи були практично зіставленими за характером порушень регуляції АТ. Хворих на ГХ в поєднанні з ІХС відрізняє від здорових осіб і від хворих на ГХ велика частота порушення добового ритму АТ (78,32 %, $p < 0,05$).

Таким чином, підвищення індексів часу гіпертензії має найбільше значення для пацієнтів з ГХ в поєднанні з ІХС. Зазначимо, що отримані дані свідчать про недостатнє зниження рівня середнього нічного АТ саме в цій групі пацієнтів. В цілому можна припустити, що, на відміну від пацієнтів з ГХ, у когорті осіб з ГХ і ІХС надлишкові коливання середньодобового, середнього денного і середнього нічного АТ можуть мати більш виражений вплив на кардіоваскулярне ремоделювання. При цьому добовий профіль АТ у пацієнтів з ГХ в цілому нагадує такий у здорових осіб, що ще раз демонструє існування стійкої тенденції у пацієнтів з ГХ та ІХС до порушення фізіологічного профілю АТ і підвищення індексу часу гіпертензії, що опосередковує підвищення ризику ураження органів-мішеней.

3.4. Стан варіабельності серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу

У хворих на ГХ без ІХС в порівнянні з групою практично здорових осіб виявлено статистично значуще зниження циркадного індексу, що свідчить про недостатнє зниження ЧСС вночі (табл. 3.4 - 3.6). Це може бути пов'язано з підвищенням активності симпатичної ланки регуляції серцевого ритму. Серед показників ВСР встановлена статистично значуща зміна усіх показників, окрім співвідношення LF/HF вночі, однак менш вираженого, ніж в групі хворих на ГХ в поєднанні з ІХС (табл. 3.4 - 3.6). Направленість змін показників, які відображають співвідношення симпатичних і парасимпатичних впливів на серцеву діяльність (LFn, HFn, LF/HF), дійсно свідчить про значуще переважання симпатичної ланки регуляції над парасимпатичною, незважаючи на зниження абсолютних значень частотних показників (LF, HF) (табл. 3.4 - 3.6).

Необхідно зазначити, що, на відміну від здорових осіб, у когорті пацієнтів з ГХ превалювання активності симпатичної ланки регуляції серцевої діяльності

реєструвалося як у денний, так і в нічний час, що позначалося негативним чином на середніх показниках за добу.

Таблиця 3.4

Показники варіабельності ритму серця у хворих на гіпертонічну хворобу та здорових осіб (середні добові величини) (Me (25-75), M \pm m)

Показники	Хворі на ГХ	Здорові особи
	(n=28)	(n=30)
VLF, мс ²	1335 (988-2003)*	1991 (1333-2970)
LF, мс ²	475 (374-721)*	868 (599-1520)
LFn, н.од.	80 (76-81)*	64 (59-77)
HF, мс ²	121 (98-256)*	389 (195-815)
HFn, н.од.	20 (19-24)*	36 (23-41)
LF/HF, ум.од	4,0 (3,2-4,4)*	1,8 (1,4-3,3)
TP, мс ²	2088 (1464-2707)*	3180 (2091-4818)
SDNN index, мс	51 (39-63)*	62 (51-78)
pNN50 %, %	2,3 (0,9-5,6)*	10,0 (3,9-16,1)
rMSSD, мс	22 (18-34)*	39 (26-47)
SDNN, мс	99 (79-143)*	142 (124-163)
SDANN, мс	117 (102-137)*	141 (118-170)
Циркадний індекс, ум.од	1,14 \pm 0,02*	1,23 \pm 0,02

Примітка: * - статистично значущі відмінності між групами (p<0,05).

Таблиця 3.5

Показники варіабельності ритму серця у хворих на гіпертонічну хворобу та здорових осіб (середні денні величини) (Me (25-75), M \pm m)

Показники	Хворі на ГХ	Здорові
	(n=28)	(n=30)
VLF, мс ²	1299 (836-1917)*	1631 (1332-1846)
LF, мс ²	399 (303-537)*	847 (545-1032)
LFn, н.од	82 (78-84)*	70 (65-77)
HF, мс ²	99 (70-182)*	283 (173-521)

(Продовження табл.3.5)

HFn, н.од	18 (17-22)*	30 (23-35)
LF/HF, ум.од	4,4 (3,6-5,0)*	2,4 (1,9-3,4)
TP,мс ²	1886 (1229-2536)*	2907 (2062-3492)
SDNN index, мс	45 (38-59)*	62 (51-78)
pNN50 %, %	1,8 (0,8-5,1)*	6,2 (3,7-10,3)
RMSSD, мс	22 (16-28)*	34 (24-41)
ЧСС, уд. в 1 хв.	77,0±2,5	79,9±1,9

Примітки: * - статистично значущі відмінності між групами (p<0,05).

Таблиця 3.6

Показники варіабельності ритму серця у хворих на гіпертонічну хворобу та здорових осіб (середні нічні величини) (Me (25-75), M±m)

Показники	Хворі на ГХ	Здорові
	(n=28)	(n=30)
VLF, мс ²	1882 (1102-2372)	2170 (1378-3937)
LF, мс ²	497 (309-1048)*	1021 (545-1397)
LFn, н.од	77 (70-79)*	63 (56-76)
HF, мс ²	155 (132-332)*	521 (258-1104)
HFn, н.од	23 (21-30)*	38 (24-44)
LF/HF, ум.од	3,3 (2,3-3,8)	1,7 (1,3-3,2)
TP,мс ²	2529 (1574-4219)*	3218 (2410-7077)
SDNN index, мс	51 (42-67)*	71 (59-89)
pNN50 %, %	2,6 (1,7-9,2)*	16,4 (4,3-30,7)
RMSSD, мс	23 (20-41)*	47 (28-58)
ЧСС, уд. в 1 хв.	64,6±3,5	65,4±1,6

Примітка: * - статистично значущі відмінності між групами (p<0,05).

Разом з тим необхідно мати на увазі, що початкове зниження значення TP при ГХ свідчить про превалювання функціональних розладів вегетативної регуляції серцевого ритму.

У цілому, порушення співвідношення індексів LFn, HFn, LF/HF в групах порівняння з групою здорових осіб свідчить про дисбаланс симпатичної і парасимпатичної регуляції в напрямку переважно зниження активності парасимпатичної ланки, що закономірно позначилося на відносному підвищенні рівня симпатичної активності. Проте у хворих на ГХ і здорових осіб вегетативну регуляцію серцевого ритму можна вважати відносно стабільною.

Таким чином, у хворих на ГХ виявлені менш виражені порушення ВСР, які полягають в переважанні симпатичної складової і пригніченні парасимпатичної вегетативної регуляції серцевого ритму.

3.5. Стан варіабельності серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця

По відношенню до групи практично здорових осіб у хворих на ГХ в поєднанні з ІХС виявлено статистично значуще зниження величини циркадного індексу, що свідчить про "вирівнювання" ЧСС вдень і вночі (табл. 3.7 - 3.9). Можна припустити, що виявлений феномен є особливістю пацієнтів з ГХ, оскільки не ідентифікується у здорових осіб і пацієнтів з поєднанням ГХ і ІХС.

Величина середнього стандартного відхилення тривалості інтервалів R-R в чергових 5-хвилинних фрагментах (SDNN index), що відображає ВСР у хворих на ГХ і ІХС, знижена, що супроводжується низькими середніми величинами потужності спектру дуже низьких і низьких частот. Це відображає зниження рівня регуляції центрального контуру управління, що відбиває вплив гуморально-метаболических чинників на активність синусового вузла, загального рівня вегетативної регуляції і симпатичного відділу в групі хворих на ГХ в поєднанні з ІХС. Причому такі зміни виявлені як в денний, так і в нічний час (табл. 3.7 - 3.9).

Окрім цього, значуще знижені загальна потужність спектру ВСР, стандартне відхилення від середнього арифметичного (SDNN) і стандартне відхилення від середнього значення інтервалів R-R в чергових 5-хвилинних інтервалах (SDANN) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Показники варіабельності ритму серця у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця та здорових осіб (середні денні величини) (Me (25-75), M±m)

Показники	Хворі на ГХ та ІХС	Здорові
	(n=78)	(n=30)
VLF, мс ²	819 (592-1404)*	1631 (1332-1846)
LF, мс ²	266 (149-424)*	847 (545-1032)
LFn, н.од	77 (64-82)	70 (65-77)
HF, мс ²	86 (39-170)*	283 (173-521)
HFn, н.од	23 (17-36)	30 (23-35)
LF/HF, ум.од	3,4 (1,8-4,7)	2,4 (1,9-3,4)
TP, мс ²	1322 (852-1837)*	2907 (2062-3492)
SDNN index, мс	38 (29-45)*	62 (51-78)
pNN50 %, %	0,9 (0,4-2,9)*	6,2 (3,7-10,3)
RMSSD, мс	16 (14-27)*	34 (24-41)
ЧСС, уд. в 1 хв.	80,1±1,1	79,9±1,9

Примітка: * - статистично значущі відмінності між групами (p<0,05).

Встановлені статистично значуще зниження середньої величини кореня квадратного з середньої суми квадратів різниць між черговими інтервалами R-R, середньої величини відсотка різниць між черговими інтервалами R-R, що перевищують 50 мс, середніх величин потужності спектру високих частот за усі періоди спостереження, зокрема вночі. Вказані зміни свідчать про значні порушення обох ланок вегетативної регуляції ритму серця у хворих на ГХ в поєднанні з ІХС, що проявляється значним зниженням парасимпатичного та симпатичного впливів.

Таблиця 3.8

Показники варіабельності ритму серця у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця та здорових осіб (середні добові величини) (Me (25-75), M±m)

Показники	Хворі на ГХ та ІХС	Здорові
	(n=78)	(n=30)
VLF, мс ²	1045 (634-1554)*	1991 (1333-2970)
LF, мс ²	317 (188-513)*	868 (599-1520)
LFn, н.од.	74 (59-83)	64 (59-77)
HF, мс ²	114 (61-234)*	389 (195-815)
HFn, н.од.	26 (19-38)	36 (23-41)
LF/HF, ум.од	2,8 (1,7-4,2)	1,8 (1,4-3,3)
TP, мс ²	1512 (969-2332)*	3180 (2091-4818)
SDNN index, мс	40 (32-51)*	62 (51-78)
pNN50 %, %	1,3 (0,5-5)*	10,0 (3,9-16,1)
rMSSD, мс	18 (15-28)*	39 (26-47)
SDNN, мс	94 (67-126)*	142 (124-163)
SDANN, мс	100 (80-142)*	141 (118-170)
Циркадний індекс, ум.од	1,17±0,01*	1,23±0,02

Примітка: * - статистично значущі відмінності між групами (p<0,05).

В той же час, по відношенню до здорових осіб, баланс впливу цих ланок на серцеву діяльність у хворих на ГХ в поєднанні з ІХС значущих змін за показниками LFn, HFn, LF/HF не зазнав (табл.3.9).

З вищевказаного випливає, що у хворих на ГХ в поєднанні з ІХС наявні порушення парасимпатичного відділу вегетативної регуляції ритму серця, на що вказує значуще зниження таких показників, як RMSSD, pNN50, HF, симпатичної складової VCP, що проявляється зниженням LF, а також зниженням рівня регуляції центрального контуру управління, що відображає вплив гуморально-метаболических чинників на активність синусового вузла (VLF) і сумарних критеріїв порушення VCP - TP, SDNN index, SDNN, SDANN.

Таблиця 3.9

Показники варіабельності ритму серця у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця та здорових осіб (середні нічні величини) (Me (25-75), M±m)

Показники	Хворі на ГХ та ІХС	Здорові
	(n=78)	(n=30)
VLF, мс ²	1160 (767-2003)*	2170 (1378-3937)
LF, мс ²	384 (222-609)*	1021 (545-1397)
LFn, н.од	69 (59-80)	62 (56-76)
HF, мс ²	156 (80-339)*	521 (258-1104)
HFn, н.од	31 (20-41)	38 (24-44)
LF/HF, ум.од	2,3 (1,4-4,0)	1,7 (1,3-3,2)
TP, мс ²	1774 (1107-3085)*	3218 (2410-7077)
SDNN index, мс	43 (33-57)*	71 (59-89)
pNN50 %, %	1,7 (0,7-6,4)*	16,4 (4,3-30,7)
RMSSD, мс	21 (17-34)*	47 (28-58)
ЧСС, уд. в 1 хв.	68,7±1,1	65,4±1,6

Примітка: * - статистично значущі відмінності між групами (p<0,05).

Таким чином, в порівнянні зі здоровими особами, у хворих на ГХ в поєднанні з ІХС мало місце переважання порушень симпатичної ланки регуляції серцевого ритму з компонентом парасимпатичної вегетативної дисфункції. У зв'язку з цим, можна зробити висновок, що дисрегуляція симпатичної і парасимпатичної ланок контролю над діяльністю серця може лежати в основі глибокої дезадаптації до стресу факторів, таких як персистуюча ішемія або коливання артеріального тиску. Можна також припустити, що саме останні можуть вносити свій внесок у формування зазначених особливостей вегетативної регуляції серцевої діяльності, замикаючи порочне коло. Тим самим, симпатична і парасимпатична дисрегуляція, ймовірно, можуть розглядатися як предиктори негативної

еволюції нейрогуморального забезпечення збалансованості регуляції ритму серця.

3.6. Порівняльна характеристика показників варіабельності серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні та без ішемічної хвороби серця

Порівняльна оцінка середніх величин ЧСС і циркадного індексу у хворих на ГХ в поєднанні з ІХС і на ГХ без ІХС не виявила відмінностей між цими показниками (табл. 3.10 - 3.12).

У хворих на ГХ в поєднанні з ІХС привертає увагу «псевдонормалізація» співвідношення симпатичних і парасимпатичних впливів на ВСП в порівнянні з хворими на ГХ. Це відбувається за рахунок більш вираженого ураження симпатичної ланки регуляції серцевої діяльності (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Порівняльна характеристика показників варіабельності серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні та без ішемічної хвороби серця (середні добові величини) (Me (25-75), M±m)

Показники	Хворі на ГХ та ІХС	Хворі на ГХ
	(n=78)	(n=28)
VLF, мс ²	1045 (634-1554)	1335 (988-2003)
LF, мс ²	317 (188-513)*	475 (374-721)
LFn, н.од.	74 (59-83)*	80 (76-81)
HF, мс ²	114 (61-234)	121 (98-256)
HFn, н.од.	26 (19-38)*	20 (19-24)
LF/HF, ум.од	2,8 (1,7-4,2)	4,0 (3,2-4,4)
TP, мс ²	1512 (969-2332)*	2088 (1464-2707)
SDNN index, мс	40 (32-51)*	51 (39-63)
pNN50 %, %	1,3 (0,5-5)	2,3 (0,9-5,6)
rMSSD, мс	18 (15-28)*	22 (18-34)

(Продовження табл.3.10)

SDNN, мс	94 (67-126)	99 (79-143)
SDANN, мс	100 (80-142)	117 (102-137)
Циркадний індекс, ум.од	1,17±0,01	1,14±0,02

Примітка: * - статистично значущі відмінності між групами ($p < 0,05$).

Разом з тим, парасимпатична ланка регуляції ВСР у когорті хворих на ГХ робить істотно менший внесок у формування вегетативної дисфункції у порівнянні з хворими на ГХ і ІХС. Зниження SDNN index менше, ніж 50 мс у хворих на ГХ і ІХС по відношенню до хворих на ГХ без ІХС свідчить про значне зростання частоти несприятливих подій в цій групі хворих. Майже половина з хворих на ГХ і ІХС мала значення показника RMSSD за добу менше, ніж 17 мс або на межі, тоді як в групі пацієнтів з ГХ без ІХС таких хворих значно менше (табл. 3.10). Також привертає увагу і значуще падіння загальної потужності спектру ВСР у хворих на ГХ і ІХС, що дає підставу говорити про загальне пригнічення ВСР у цієї категорії хворих. При цьому величина циркадного індексу істотних змін не зазнала.

Ці зміни встановлені тільки відносно середніх значень за весь період спостереження, але не показників, зареєстрованих в денний або нічний час (табл. 3.10 - 3.12). У обох групах спостереження виявлено значуще зниження відсотка різниць між черговими інтервалами R-R, що перевищують 50 мс по відношенню до групи практично здорових осіб, що вказує на порушення парасимпатичної регуляції серцевого ритму. Причому в групі хворих на ГХ ці зміни простежувалися як в денний, так і нічний час, а у хворих на ГХ і ІХС - за середньодобовим і середньонічним значеннями показника.

Відповідно до вищезазначеного впливає, що хворі на ГХ і ІХС мають більш виражені порушення ВСР в порівнянні з хворими на ізолювану ГХ, що проявляється в пригніченні як загальної ВСР, так і симпатичної і парасимпатичної її ланок, що в свою чергу свідчить про підвищення

кардіоваскулярного ризику і більш істотну напруженість системи адаптації до функціонування в умовах АГ.

Таким чином, в ході дослідження вдалося встановити, що більшість показників ВСР у здорових осіб, хворих на ГХ без та з ІХС досить важко інтерпретувати роздільно. Більш ефективно сформувані так звані кластери факторів, взаємозв'язок між якими доведено і інтерпретація яких менш складна. Так, на нашу думку можна об'єднати в одну групу SDNN, SDANN і загальну потужність спектра, в другу - SDNNindex і потужності в діапазонах VLF і LF, а в третю - RMSSD, pNN50 і потужність в діапазоні HF. Дане співвідношення вказує на відображення одно груповими показниками близьких за своєю природою процесів. Використовуючи кластерні ознаки, можна виявити деякі закономірності. Дані спектрального аналізу свідчать про підвищення симпатичної активності у пацієнтів з ГХ в порівнянні зі здоровими особами на тлі помірного зниження потужності парасимпатичної активності. Причому для пацієнтів з ГХ властиве домінування симпатичних впливів протягом доби з переважним підвищенням інтенсивності останніх у нічний час. У хворих на ГХ з супутньою ІХС спостерігається втрата збалансованості між симпатичним і парасимпатичним тонусом, в результаті чого спостерігається формування грубої вегетативної дисфункції з ознаками «псевдонормалізації» спектра і втратою TP. Це свідчить про те, що дисбаланс між компонентами системи вегетативної регуляції серцевого ритму у пацієнтів з ГХ та ІХС носить більш виразний прогностично несприятливий характер, ніж у хворих на ГХ і здорових осіб.

3.7. Порівняльна характеристика ішемічних змін міокарда у обстежених осіб

Добове моніторування електрокардіограми дозволяє одержувати інформацію про ішемічні зміни міокарда та порушення ритму серця за період реєстрації запису. У таблиці 3.11 показано ряд характерних рис, що дозволяють

описати вираженість ішемії міокарда в обстежених осіб.

При аналізі запису добової електрокардіограми зафіксовано наявність ішемічних змін у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця, що підтверджується високими показниками елевації та депресії сегмента ST. Зареєстровано достовірне збільшення загальної тривалості та кількості епізодів елевації та депресії сегмента ST у хворих на гіпертонічну хворобу в порівнянні з групою контролю, більш виражене при супутній ішемічній хворобі серця. Ступінь підйому сегмента ST та його тривалість у хворих на гіпертонічну хворобу достовірно перевищувала аналогічні показники групи контролю на 50,96 % та 72,13 % відповідно. У хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця мало місце достовірне збільшення елевації сегмента ST в порівнянні з групою контролю та хворими на гіпертонічну хворобу на 61,57 % та 21,64 % відповідно, а також збільшення тривалості елевації сегмента ST на 82,14 % та 35,94 % відповідно.

Аналогічних змін зазнали показники депресії сегмента ST у обстежених осіб. Мало місце достовірне збільшення глибини депресії сегмента ST, її тривалості у хворих на гіпертонічну хворобу, більшою мірою - у пацієнтів з супутньою ІХС в порівнянні з групою контролю. Ступінь зниження сегмента ST та його тривалість у хворих на гіпертонічну хворобу на 41,68 % та 86,93 % перевищували аналогічні показники в групі контролю, а у пацієнтів з супутньою ІХС вони були на 62,14 % і 90,5 % більше даних показників контрольної групи та на 35,08 % і 27,33 % в порівнянні з групою хворих на гіпертонічну хворобу.

Також за даними холтеровського моніторування кількість епізодів елевації та депресії сегмента ST у хворих на гіпертонічну хворобу була достовірно вище, ніж в контрольній групі на 19,14 % та 37,62 % відповідно.

Таблиця 3.11

**Порівняльна характеристика ішемічних змін міокарда за даними добового моніторингу електрокардіограми
в обстежених осіб (M±m)**

Показник	Контрольна група			Хворі на ГХ			Хворі на ГХ та ІХС		
	(n=30)			(n=28)			(n=78)		
	Тривалість, хв	Ступінь, мкВ	Кількість епізодів, п	Тривалість, хв	Ступінь, мкВ	Кількість епізодів, п	Тривалість, хв	Ступінь, мкВ	Кількість епізодів, п
Елевація сегмента ST	14,24± 1,58	79,41± 3,17	32,14±0,05	51,09±5, 40*	161,92± 4,15*	39,75±8,04*	79,75±8, 04*#	206,63± 15,07*#	50,75±4,6 *#
Депресія сегмента ST	8,23± 2,01	84,47± 4,34	30,41±4,06	62,96±4, 11*	144,84± 10,82*	48,75±3,32*	86,64±6, 17*#	223,11± 8,51*#	65,83±7,6 1*#

Примітки:

- 1.*-вірогідність розходжень у порівнянні з контрольною групою при $p < 0,05$;
- 2.#-вірогідність розходжень у порівнянні з першою групою хворих на ГХ $p < 0,05$.

Дані показники в групі хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця були значуще вище на 36,67 % та 53,81 % в порівнянні з групою контролю та на 21,67 % і 25,94 % в порівнянні з групою хворих на гіпертонічну хворобу.

В таблиці 3.12 наведена порівняльна характеристика показників ішемії міокарда та порушень ритму серця в обстежених осіб.

Таблиця 3.12

Порівняльна характеристика показників ішемії міокарда та порушень ритму серця в обстежених осіб за даними добового моніторингу електрокардіограми (M±m)

Показник	Контрольна група	Хворі на ГХ	Хворі на ГХ з ІХС
	(n=30)	(n=28)	(n=78)
ЕІМсер, n	-	-	166,39±0,25
ТЕБІМ, хв	-	-	28,32±3,26
ТЕББІМ, хв	-	-	32,3±0,16
Надшлуночкова екстрасистоля, n	15,01±6,04	53,4±0,28*	121,8±11,2*#
Шлуночкова екстрасистоля, n	6,05±4,12	29,13±11,6*	79,52±3,58*#

Примітки:

- 1.*-вірогідність розходжень у порівнянні з контрольною групою при $p < 0,05$;
- 2.#-вірогідність розходжень у порівнянні з групою хворих на гіпертонічну хворобу при $p < 0,05$.

В групі хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги були зареєстровані епізоди ішемії міокарда. В контрольній групі та в групі хворих на гіпертонічну хворобу епізодів ішемії міокарда за даними добового моніторингу ЕКГ не було зареєстровано. У хворих з поєднанням ГХ

та ІХС тільки в 23% випадків епізоди ішемії міокарда супроводжувались суб'єктивними скаргами по типу ангінозного нападу, що було зафіксовано в щоденниках пацієнтів. Середня кількість епізодів ішемії міокарда за добу у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги склала $166,39 \pm 0,25$ епізодів (табл.3.12). Епізоди ішемії міокарда з больовим синдромом відзначалися в групі хворих на ГХ в поєднанні з ІХС із середньою тривалістю $28,32 \pm 3,26$ хвилин. Епізоди ішемії міокарда без больового синдрому в групі хворих з поєднанням ГХ та ІХС мали середню тривалість $32,3 \pm 0,16$ хвилин.

В групі хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги було зареєстровано максимальну кількість надшлуночкових та шлуночкових екстрасистол. Так, кількість надшлуночкових екстрасистол на 87,68 % перевищувала даний показник в групі контролю та на 56,16 % - в порівнянні з групою хворих на гіпертонічну хворобу. Кількість шлуночкових екстрасистол у хворих з поєднанням гіпертонічної хвороби і ішемічної хвороби серця на 92,39 % та 63,37 % перевищувала даний показник в групі здорових осіб та серед хворих на гіпертонічну хворобу відповідно.

Таким чином, за даними аналізу добового моніторування ЕКГ, у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця зустрічалися епізоди больової і безбольової ішемії міокарда, визначені суб'єктивними відчуттями пацієнтів, внесеними ними у щоденники, причому більшість епізодів ішемії міокарда не супроводжувалася больовим синдромом. У хворих на гіпертонічну хворобу та в контрольній групі, за даними добового моніторування ЕКГ, не було зареєстровано епізодів ішемії міокарда.

3.8. Порівняльна характеристика ехокардіографічних показників у хворих на гіпертонічну хворобу і здорових осіб

При аналізі кардіометричних показників, отриманих за даними ехокардіографії, у хворих на ГХ була виявлена низка статистично значущих змін в порівнянні зі здоровими особами. Тип ремоделювання міокарда лівого

шлуночка в групах хворих, який визначали відповідно до критеріїв, запропонованих A. Ganau et al. [27], представлений в таблиці 3.13.

Таблиця 3.13

Тип ремоделювання міокарда лівого шлуночка в групах хворих

Тип ремоделювання ЛШ	Хворі на ГХ	Хворі на ГХ та ІХС
	(n=28)	(n=78)
Нормальна геометрія ЛШ, %	10,71	6,41
Концентричне ремоделювання ЛШ, %	21,43	17,95
Концентрична гіпертрофія ЛШ, %	53,57	20,51
Ексцентрична гіпертрофія ЛШ, %	14,29	55,12

Звертає на себе увагу, що у більшості хворих на ГХ при ехокардіографічному дослідженні була зареєстрована концентрична гіпертрофія лівого шлуночка. Серед пацієнтів з ГХ та ІХС превалювала ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка.

Показники, які відповідають за ступінь і характер серцевого ремоделювання, представлені в таблиці 3.13.

Таблиця 3.14

Порівняльна характеристика ехокардіографічних показників у хворих на гіпертонічну хворобу та здорових осіб (M±m)

Показники	Хворі на ГХ	Здорові особи
	(n=28)	(n=30)
КДР, см	5,06±0,12	4,69±0,51
КДО, мл	124,1±7,71	102,3±2,61
КСР, см	3,5±0,12	3,17±0,66
КСО, мл	52,71±4,47*	40,5±1,93
ФВ, %	57,87±1,95	60,58±1,48

(Продовження табл.3.14)

ТМШП, см	1,24±0,05*	0,93±0,01
ТЗСЛШ, см	1,21±0,06*	0,92±0,01
ІММЛШ,	153,7±14,08*	89,45±2,07

Примітка: * - статистично значущі відмінності між групами (p<0,05).

Так, у хворих на ГХ відмічається значне підвищення значень показників ТМШП на 25 %, ТЗСЛШ на 24 % (p<0,05 у всіх випадках). Також статистично значущої зміни зазнав КСО, який підвищився на 23,2 % (p<0,05).

Всі інші показники, що характеризують розміри порожнин серця не відрізнялися між собою у здорових осіб і хворих на ГХ. Разом з тим, вже тенденція до підвищення рівня КСО і маси міокарда лівого шлуночка негативно відбилися на стані діастолічної функції лівого шлуночка.

Це знайшло відображення в статистично значущому збільшенні в порівнянні зі здоровими особами DecT на 10 %, IVRT на 25,8 % (p<0,05) (табл. 3.15). Крім того, у хворих на ГХ мало місце достовірне збільшення ТІМС порівняно зі здоровими особами, що свідчить про формування асимптомних ознак васкулярного ремоделювання.

Таблиця 3.15

Порівняльна характеристика показників діастолічної функції і ТІМС у хворих на гіпертонічну хворобу і здорових осіб (M±m)

Показник	Хворі на ГХ	Здорові особи
	(n=28)	(n=30)
Е, см/с	72,27±2,48	77,21±1,48
А, см/с	69,27±1,73*	61,17±2,13
Е/А, ум.од	1,05±0,04*	1,3±0,06
DecT, с	201,82±11,41*	181,7±6,19
IVRT, с	107,27±6,39*	79,58±2,29
ТІМС, мм	1,11±0,02*	0,81±0,02

Примітка: * - статистично значущі відмінності між групами (p<0,05).

Таким чином, хворі на ГХ мають значні порушення геометрії міокарда лівого шлуночка, обумовлені ремоделюванням серця, що також зумовлює порушення діастолічної функції міокарда лівого шлуночка з формуванням 1-го типу діастолічної дисфункції, який, на думку дослідників, які вивчали цю проблему раніше, має відносно сприятливий перебіг.

3.9. Порівняльна характеристика ехокардіографічних показників у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця і здорових осіб

Порівняння ехокардіографічних показників у хворих на ГХ і ІХС з практично здоровими особами продемонструвало, що у хворих на ГХ і ІХС насамперед статистично значуще підвищені показники, які обумовлюють геометричну модель міокарда лівого шлуночка (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

Порівняльна характеристика ехокардіографічних показників у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця і здорових осіб (M±m)

Показники	Хворі на ГХ та ІХС	Здорові особи
	(n=78)	(n=30)
КДР, см	5,26±0,05*	4,69±0,51
КДО, мл	134,5±3,13*	102,3±2,61
КСР, см	3,7±0,05	3,17±0,66
КСО, мл	59,41±1,83*	40,5±1,93
ФВ, %	55,76±1,0	60,58±1,48
ТМШП, см	1,24±0,03*	0,93±0,01
ТЗСЛШ, см	1,24±0,03*	0,92±0,01
ІММЛШ, г/м ²	161,5±5,26*	89,45±2,07

Примітка: * - статистично значущі відмінності між групами (p<0,05).

Так, ТМШП більше на 25 %, ТЗСЛШ - на 25,8 % ($p < 0,05$ у всіх випадках). Також статистично значуще більше КДР та КСО, але без перевищення нормальних меж для цих показників. Враховуючи характер змін, які були отримані за допомогою ехокардіографії, можна зробити висновок, що у хворих на ГХ і ІХС основні порушення з боку серця полягають переважно в формуванні більш вираженої гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.

Таблиця 3.17

Порівняльна характеристика показників діастолічної функції і ТІМС у хворих на гіпертонічну хворобу серця в поєднанні з ішемічною хворобою серця та здорових осіб ($M \pm m$)

Показник	Хворі на ГХ з ІХС	Здорові
	(n=78)	(n=30)
E, см/с	67,1±2,07*	77,21±1,48
A, см/с	69,27±2,36*	61,17±2,13
E/A, ум.од	0,98±0,03*	1,3±0,06
DecT, с	218,1±7,43*	181,7±6,19
IVRT, с	108,1±3,24*	79,58±2,29
ТІМС, мм	1,13±0,02*	0,81±0,02

Примітка: * - статистично значущі відмінності між групами ($p < 0,05$).

Вказані порушення обумовили також зміни профілю діастолічного наповнення у хворих на ГХ в поєднанні з ІХС в порівнянні з практично здоровими особами. Час уповільнення потоку в період раннього діастолічного наповнення (DecT) був збільшеним на 16,7 % ($p < 0,05$), час ізволемічного розслаблення (IVRT) був збільшеним на 26,4 % ($p < 0,05$) (табл. 3.17). Також хворі на ГХ і ІХС мали патологічно збільшену ТІМС, що свідчить про виражене судинне ремоделювання.

3.10. Порівняльна характеристика ехокардіографічних показників у хворих на гіпертонічну хворобу з та без ішемічної хвороби серця

При порівняльній характеристиці отриманих ехокардіографічних даних у хворих на ГХ з та без ІХС було з'ясовано, що за основними показниками статистично значущих різниць не було виявлено (табл. 3.18 - 3.19).

Для обох груп хворих на ГХ, незалежно від наявності ІХС, було властиве підвищення маси міокарда лівого шлуночка, зміни геометрії порожнини лівого шлуночка у вигляді дилатації переважно за рахунок збільшення КСО, при збереженні величини тотальної контрактильної здатності міокарда.

Таблиця 3.18

Порівняльна характеристика ехокардіографічних показників у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні та без ішемічної хвороби серця (M±m)

Показники	Хворі на ГХ та ІХС	Хворі на ГХ
	(n=78)	(n=28)
КДР, см	5,26±0,05	5,06±0,12
КСР, см	134,5±3,13	124,1±7,71
КСР, см	3,7±0,05	3,5±0,12
КСО, мл	59,41±1,83	52,71±4,47
ФВ, %	55,76±1,0	57,87±1,95
ТМШП, см	1,24±0,03	1,24±0,05
ТЗСЛШ, см	1,24±0,03	1,21±0,06
ІММЛШ, г/м ²	161,5±5,26	153,7±14,08

Примітка: * - статистично значущі відмінності між групами (p<0,05).

В обох групах хворих була зареєстрована діастолічна дисфункція, асоційована з пролонгацією IVRT і DecT, зниженням співвідношення E/A на фоні зменшення амплітуди показника E і підвищення амплітуди показника A (табл.3.19). Все це свідчить про існування у обстежених хворих 1-го типу діастолічної дисфункції.

Таблиця 3.19

Порівняльна характеристика показників діастолічної функції і ТІМС у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні та без ішемічної хвороби серця (M±m)

Показники	Хворі на ГХ з ІХС	Хворі на ГХ
	(n=78)	(n=28)
Е, см/с	67,1±2,07	72,27±2,48
А, см/с	69,27±2,36	69,27±1,73
Е/А, ум.од	0,98±0,03	1,05±0,04
DecT, с	218,1±7,43	201,82±11,41
IVRT, с	108,05±3,24	107,27±6,39
ТІМС, мм	1,13±0,02	1,11±0,02

Примітка: * - статистично значущі відмінності між групами (p<0,05).

Таким чином, за основними ехокардіографічними показниками обидві групи хворих були порівняні між собою.

3.11 Порівняльна характеристика стану ендотеліальної функції у хворих на гіпертонічну хворобу і здорових осіб

У таблиці 3.20 наведені дані, які відображають стан ендотеліальної функції у здорових осіб і хворих на ГХ.

Таблиця 3.20

Стан ендотеліальної функції у здорових осіб і хворих на гіпертонічну хворобу (M±m)

Показники	Здорові особи	Хворі на ГХ
	(n=30)	(n=28)
d, мм	4,075±0,29	4,28±0,15
d ₁ , мм	4,89±0,25	5,10±0,20
d ₂ , мм	4,43±0,18	4,27±0,13
% вазодилатації	16,67±0,82	16,10±0,75
% гіперемії	8,01±0,21	-0,23±0,12*

(Продовження табл.3.20)

V_{\max} , см/с	88,10±26,21	93,52±16,10
V_{\max_1} , см/с	248,40±21,60	183,6±13,55*
V_{\max_2} , см/с	146,03±18,90	140,25±17,22
τ , дін/см ²	43,22±2,83	43,7±2,05
τ_1 , дін/см ²	101,61±4,18	187,27±5,16*
τ_2 , дін/см ²	88,5±6,37	119,99±7,36*
K, ум.од.	0,157±0,009	-0,0037±0,007*

Примітка: * - статистично значущі відмінності між групами ($p < 0,05$).

У порівнянні зі здоровими особами у хворих на ГХ має місце тенденція до прогресивного підвищення діаметра плечової артерії і лінійної швидкості кровотоку в ній. При цьому у всіх хворих на ГХ при проведенні проби з реактивною гіперемією була виявлена дисфункція ендотелію, про що свідчить формування вазоконстрикторної реакції.

Крім порушення ендотелійзалежної вазодилатації в когорті хворих на ГХ вдалося виявити порушення ендотелійнезалежної вазодилатації, про що свідчать достовірне підвищення індексів напруги зсуву на ендотелії. Ймовірно, в якості однієї з можливих причин цього феномену можна розглянути надмірність нітрозуючого стресу та зниження біодоступності оксиду азоту, особливо при реалізації стимулів, не модульованих активованими ендотеліоцитами.

Таким чином, у пацієнтів з ГХ в порівнянні зі здоровими особами основною відмінністю в стані ендотеліальної функції плечової артерії стала верифікація вазоконстрикторної реакції у відповідь на проведення проби з реактивною гіперемією, чим і пояснюється достовірне зниження загальної вазодилатуючої здатності артерій.

3.12. Порівняльна характеристика стану ендотеліальної функції у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ішемічною хворобою серця і здорових осіб

У таблиці 3.21 наведені дані, які відображають стан ендотеліальної функції у здорових осіб і пацієнтів з ГХ з ІХС.

В когорті хворих на ГХ і ІХС має місце достовірне погіршення вазомоторних властивостей ендотелію плечової артерії, що проявилось в прогресуючому підвищенні індексів напруги зсуву на ендотелії на тлі збільшення вихідного діаметра плечової артерії і кінетичних складових потоку крові. При цьому у всіх хворих на ГХ і ІХС була верифікована ендотелійзалежна дисфункція, документована як вазоконстрикторна реакція при проведенні проби з реактивною гіперемією.

Таблиця 3.21

Стан ендотеліальної функції у хворих на гіпертонічну хворобу і ішемічну хворобу серця та здорових осіб (M±m)

Показники	Здорові особи	Хворі на ГХ і ІХС
	(n=30)	(n=78)
d, мм	4,075±0,29	4,49±0,14
d ₁ , мм	4,89±0,25	5,13±0,18
d ₂ , мм	4,43±0,18	4,30±0,15
% вазодилатації	16,67±0,82	12,47±0,51*
% гіперемії	8,01±0,21	-4,20±0,17*
V _{max} , см/с	88,10±26,21	101,5±13,67
V _{max1} , см/с	248,40±21,60	162,5±11,87*
V _{max2} , см/с	146,03±18,90	145,10±13,47
τ, дін/см ²	43,22±2,83	45,20±1,55
τ ₁ , дін/см ²	101,61±4,18	166,73±5,11*
τ ₂ , дін/см ²	88,5±6,37	124,79±6,15*
K, ум.од.	0,157±0,009	-0,066±0,008*

Примітка: * - статистично значущі відмінності між групами (p<0,05).

Звертає на себе увагу той факт, що і ендотелійнезалежні компоненти механічної здатності стінки артерії також мали тенденцію до погіршення в порівнянні зі здоровими особами. В цілому, в обстеженій групі хворих глобальний показник "коефіцієнт вазодилатації» виявився достовірно нижче, ніж у здорових осіб, що було розглянуто нами як свідчення дезадаптивного зсуву аутовазорегуляції.

3.13. Порівняльна характеристика стану ендотеліальної функції у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця

Необхідно відзначити, що порівняно зі здоровими особами, у хворих на ГХ незалежно від наявності ІХС відзначається збільшення внутрішнього діаметра плечової артерії на тлі істотного приросту кінетичних характеристик лінійної швидкості кровотоку. Це побічно відображає напруженість лінійної деформації на ендотелії у хворих на ГХ. Разом з тим, відсутність достовірних відмінностей між групами щодо показників величини зсуву на ендотелії свідчить про існування інших механізмів, які адаптують плечову артерію до підвищення лінійної швидкості кровотоку. Так, дані, які подані у таблиці 3.22, свідчать про наявність дисфункції ендотелію у хворих на ГХ незалежно від ІХС. З іншого боку, вазоконстрикторна реакція плечової артерії більш виражена у хворих з поєднанням ГХ та ІХС.

Таблиця 3.22

Порівняльна характеристика стану ендотеліальної функції у хворих на гіпертонічну хворобу без та в поєднанні з ішемічною хворобою серця

(M±m)

Показники	Хворі на ГХ	Хворі на ГХ та ІХС
	(n=28)	(n=78)
d, мм	4,28±0,15	4,49±0,14
d ₁ , мм	5,10±0,20	5,13±0,18
d ₂ , мм	4,27±0,13	4,30±0,15
% вазодилатації	16,10±0,75	12,47±0,51*

(Продовження табл.3.22)

% гіперемії	-0,23±0,12	-4,20±0,17*
V _{max} , см/с	93,52±16,10	101,5±13,67
V _{max1} , см/с	183,6±13,55	162,5±11,87*
V _{max2} , см/с	140,25±17,22	145,10±13,47
τ, дін/см ²	43,7±2,05	45,20±1,55
τ ₁ , дін/см ²	187,27±5,16	166,73±5,11*
τ ₂ , дін/см ²	119,99±7,36	124,79±6,15*
K, ум.од.	-0,0037±0,0007	-0,066±0,008*

Примітка: * - статистично значущі відмінності між групами (p<0,05).

Можна припустити, що формування дисфункції ендотелію, з одного боку, може розглядатися як елемент, опосередковуючий генералізоване погіршення вазомоторних якостей стінки артерій, а з іншого - як структурна складова, протидіюча неконтрольованому підвищенню лінійної деформації внаслідок збільшення АТ. Однак для всіх пацієнтів з ГХ досить істотне зниження вазодилатуючої здатності плечової артерії розглядається як свідчення генералізованої ендотеліальної дисфункції в контексті ураження органів-мішеней. При цьому цілком очікуваним став отриманий нами результат, що відображає достовірне порушення загальної вазодилатуючої здатності плечової артерії в когорті хворих на ГХ в поєднанні з ІХС. Це ще раз свідчить про більш інтенсивне ураження органів-мішеней при поєднанні ГХ і ІХС.

3.14. Порівняльна характеристика інтенсивності нітрузуючого стресу у хворих на гіпертонічну хворобу і здорових осіб

Нітрузуючий стрес розглядається як самопрогресуючий процес, асоційований з окисленням термінальних фрагментів нуклеїнових кислот і білків з утворенням 3-нітротирозину, опосередковуючого інтенсифікацію ліпідної пероксидації, що зв'язує різні сторони процесів пероксидації незалежно від вихідного субстрату. Інтенсивність нітрузуючого стресу у хворих на ГХ без

та з ІХС було оцінено шляхом визначення рівня стабільних метаболітів NO, активності каталази та глутатіонредуктази, рівня L-аргініну, а також пулу 3-нітротирозину в сироватці крові (табл. 3.23).

Таблиця 3.23

Порівняльна характеристика інтенсивності нітрузуючого стресу у хворих на гіпертонічну хворобу та здорових осіб (M±m)

Показники	Здорові особи	Хворі на ГХ
	(n=30)	(n=28)
Нітрити, мкмоль/л	20,61±5,18	15,03±3,09*
Каталаза, мкат/мгбілка/хв	0,008±0,01	0,0031±0,003*
Глутатіонредуктаза, нмоль/мг білка/хв	0,28±0,09	0,2±0,05
L-аргінін, мкмоль/л	131,82±19,53	123,38±15,07
3-нітротирозин, нМ	7,38±2,64	10,81±6,49*
АФГсп, ум.од/мг білка	0,051±0,03	0,081±0,009
КФГсп, ум.од/мг білка	0,038±0,01	0,052±0,009*
АФГст., ум.од/мг білка	0,132±0,005	0,148±0,008*
КФГст., ум.од/мг білка	0,049±0,049	0,057±0,013

Примітка. Різниці показників статистично значущі в порівнянні:

* - у здорових; # - у хворих на ГХ (p<0,05).

У хворих на ГХ в порівнянні зі здоровими особами, має місце достовірне підвищення вмісту в сироватці крові 3-нітротирозину на тлі зниження активності антиоксидантних ферментів (каталази, глутатіонредуктази), що асоціювалося зі збільшенням рівня стимульованої фракції АФГ і спонтанної фракції КФГ, а також редукцією рівня стабільних метаболітів оксиду азоту. Ці дані свідчать про втрату протективної здатності антиоксидантних систем щодо контролю за продукцією активних радикалів, акцептором яких виступає 3-нітротирозин. При цьому зниження концентрації стабільних метаболітів оксиду

азоту, ймовірно, може відображати зменшення біодоступності оксиду азоту в цих умовах, переважно за рахунок його активної деградації, оскільки вміст L-аргініну у хворих з ГХ не відрізнялося від референтних значень.

3.15. Порівняльна характеристика інтенсивності нітрузуючого стресу у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця та здорових осіб

Порівняльна характеристика інтенсивності нітрузуючого стресу у хворих на гіпертонічну хворобу з ІХС та здорових осіб подана в табл. 3.24.

Таблиця 3.24

Порівняльна характеристика інтенсивності нітрузуючого стресу у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця та здорових осіб (M±m)

Показники	Здорові особи	Хворі на ГХ та ІХС
	(n=30)	(n=78)
Нітрити, мкмоль/л	20,61±5,18	14,71±2,8*2
Каталаза, мкат/мгбілка/хв	0,008±0,01	0,0024±0,006*#
Глутатіонредуктаза, нмоль/мг білка/хв	0,28±0,09	0,19±0,06
L-аргінін, мкмоль/л	131,82±19,53	113,00±9,20
3-нітротирозин, нМ	7,38±2,64	37,56±24,86*#
АФГ спонт, ум.од/мг білка	0,051±0,03	0,082±0,007*
КФГ спонт, ум.од/мг білка	0,038±0,01	0,056±0,01*
АФГ стимул., ум.од/мг білка	0,132±0,005	0,156±0,003*
КФГ стимул./, ум.од/мг білка	0,049±0,049	0,068±0,007*#

Примітка. Різниця показників статистично значущі в порівнянні зі здоровими особами (p<0,05).

Підвищення рівня стабільних метаболітів оксиду азоту в сироватці крові хворих на ГХ і ІХС порівняно зі здоровими особами супроводжується зниженням активності антиоксидантних ферментів, а саме каталази та глутатіонредуктази; підвищенням вмісту 3-нітротирозину на тлі надмірного рівня спонтанної і стимульованої фракції АФГ і КФГ. Це свідчить про активацію процесів деградації оксиду азоту, ймовірно, як за рахунок надлишкової продукції акцепторів вільних радикалів, таких як 3-нітротирозин, так і зниження активності антиоксидантних ферментів.

Таким чином, у пацієнтів з ГХ та ІХС напруженість нітрузуючого стресу обумовлює зниження біодоступності оксиду азоту, не впливаючи на джерела його синтезу. При цьому спостерігається істотна депресія активності антиоксидантних ферментних систем і втрата їх здатності до утилізації активних форм кисню та азоту.

3.16. Порівняльна характеристика інтенсивності нітрузуючого стресу у хворих на гіпертонічну хворобу з та без ішемічної хвороби серця

Порівняльна характеристика інтенсивності нітрузуючого стресу у хворих на гіпертонічну хворобу з та без ІХС подана у таблиці 3.25. Отримані дані свідчать про наявність достовірного зниження рівня стабільних метаболітів оксиду азоту в сироватці крові хворих з ГХ незалежно від наявності ІХС ($P < 0,05$). При цьому цей показник прогресивно знижується і досягає найменшого рівня у пацієнтів із ГХ і ІХС, що свідчить про певний дефіцит продукції оксиду азоту у цієї когорти пацієнтів.

З іншого боку, концентрація L-аргініну у хворих на ГХ недостовірно вище за таку у здорових осіб і достовірно нижче у порівнянні із пацієнтами, які мали ГХ та ІХС. Все це свідчить про напругу процесів надлишкової продукції NO при ГХ та розвиток дефіциту NO у пацієнтів із ГХ та ІХС.

Необхідно відзначити, що цей механізм має утворюватися при втраті антиоксидативних властивостей крові, про що й свідчить прогресивне

зниження активності глутатіонредуктази та каталази в сироватці крові, які досягають найменших значень в групі хворих із поєднанням ГХ і ІХС.

Таблиця 3.25

Порівняльна характеристика інтенсивності нітрузуючого стресу у хворих на гіпертонічну хворобу з та без ішемічної хвороби серця (M±m)

Показники	Хворі на ГХ	Хворі на ГХ та ІХС
	n=28	n=78
Нітрити, мкмоль/л	15,03±3,09	14,71±2,82
Каталаза, мкат/мгбілка/хв	0,0031±0,003	0,0024±0,006#
Глутатіонредуктаза, нмоль/мг білка/хв	0,2±0,05	0,19±0,06
L-аргінін, мкмоль/л	123,38±15,07	113,00±9,20
3-нітротирозин, нМ	10,81±6,49	37,56±24,86#
АФГспонт, ум.од/мг білка	0,081±0,009	0,082±0,007
КФГспонт, ум.од/мг білка	0,052±0,009	0,056±0,01
АФГстимул., ум.од/мг білка	0,148±0,008	0,156±0,003
КФГстимул/, ум.од/мг білка	0,057±0,013	0,068±0,007#

Примітка. Різниці показників статистично значущі в порівнянні з: # - хворими на ГХ (p<0,05).

Все це вказує на можливість підвищеної деградації NO у хворих на ГХ в поєднанні з ІХС. Надмірна активність оксидантного стресу не тільки негативно впливає на рівень продукції NO із L-аргініну, а й прискорює пероксидацію протеїнів, на що вказує надмірний рівень 3-нітротирозину у когорті хворих із поєднанням ГХ і ІХС.

Кореляційний аналіз показав наявність статистично значущих інверсійних зв'язків між рівнями стабільних метаболітів NO в сироватці крові та рівнями АТсист., АТ діаст., АТ сер. (r=-0,45; r=-0,47; r=-0,5; p<0,05 відповідно), а також величиною ЗПСО (r=-0,41; p<0,05), ТдЗСЛШ (r=-0,50;

$p < 0,05$), ТдМЖП ($r = -0,42$; $p < 0,05$), КДР ($r = 0,32$; $p < 0,05$), КДО ($r = 0,32$; $p < 0,05$), КСР ($r = 0,44$; $p < 0,05$), КСО ($r = 0,48$; $p < 0,05$), ТІМС ($r = 0,52$; $p < 0,05$).

Достовірні взаємозв'язки було верифіковано між вмістом каталази у сироватці крові та деякими кардіогемодинамічними показниками, а саме: ТдЗСЛШ ($r = -0,38$; $P < 0,05$), ТдМЖП ($r = -0,30$; $p < 0,05$), КДР ($r = -0,29$; $p < 0,05$), КДО ($r = -0,44$; $p < 0,05$), КСР ($r = -0,40$; $p < 0,05$), КСО ($r = -0,42$; $p < 0,05$), ТІМС ($r = 0,56$; $p < 0,05$).

При зіставленні рівня 3-нітротирозину та параметрів, які відображають структурно-функціональні характеристики міокарда лівого шлуночка, було встановлено такі кореляційні зв'язки: ТдЗСЛШ ($r = +0,31$; $P < 0,05$), ТдМЖП ($r = +0,32$; $p < 0,05$), КДР ($r = 0,25$; $p < 0,05$), КДО ($r = 0,3$; $p < 0,05$), КСР ($r = 0,38$; $p < 0,05$), КСО ($r = 0,43$; $p < 0,05$), ТІМС ($r = 0,48$; $p < 0,05$). Крім того, було встановлено кореляційний зв'язок між ТІМС та концентрацією L-аргініну ($r = -0,42$; $p < 0,05$), активністю каталази ($r = -0,32$; $p < 0,05$) та величиною спонтанної АФГ ($r = -0,34$; $p < 0,05$).

Таким чином, виникнення дефіциту NO внаслідок його недостатньої секреції або підвищеної деградації сприяє структурно-функціональній перебудові серцевого м'яза, в першу чергу тих типів геометрії лівого шлуночка, які формуються на тлі значного підвищення ЗПСО. Все це свідчить про те, що механізм, який безпосередньо впливає на процеси утворення NO, обумовлює формування гіпертензивного серця не тільки через гемодинамічні наслідки, а й завдяки участі в регуляції проліферативних процесів як в інтрамуральних артеріях, так і безпосередньо в кардіоміоцитах. З іншого боку, напруженість нітрозуючого стресу може обумовлювати пропорційне зниження тотальної контрактильної здатності міокарда, однак відсутність підтверджень цьому припущенню в нашому дослідженні свідчить про існування додаткових механізмів, що опосередковують вплив NO на контрактильний елемент кардіоміоцитів.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [49, 51].

РОЗДІЛ 4

МЕТАБОЛІТОТРОПНІ КАРДІОПРОТЕКТОРИ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ В ПОЄДНАННІ ЗІ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУГИ

В даний час застосування метаболітотропних кардіопротекторів у лікуванні ГХ та ІХС, особливо стабільної стенокардії напруги, розглядається як один з негемодинамічних методів їх лікування. Водночас відомо, що тривала терапія метаболітотропними кардіопротекторами далеко не така ефективна, як вважалось раніше. Тому в даний час використання комбінації представників різних класів метаболітотропних кардіопротекторів продовжує широко і наполегливо вивчатися. У даному розділі подані результати впливу триметазидину MR та його комбінації з тіотриазоліном на клінічний статус, кардіогемодинаміку, ендотеліальну функцію артерій, вираженість показників нітрозуючого стресу у хворих на ГХ в поєднанні з ІХС. Курс лікування складав 12 тижнів.

4.1. Вплив метаболітотропних кардіопротекторів на кардіогемодинамічні характеристики у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця

Еволюція основних кардіогемодинамічних характеристик у хворих в процесі лікування подана в таблиці 4.1. В обох групах хворих у результаті проведеної терапії мало місце чітке зниження рівня системного артеріального тиску. Так, редукція середніх значень АТсист., АТдіаст. і АТсер. у другій групі носила достовірний характер, тоді як у першій групі статистично значуще знижувалися лише АТсист. і АТсер. Найбільш виражені зміни рівнів АТсист., АТдіаст. і АТсер. спостерігалися у хворих другої групи. Звертає на себе увагу те, що в першій і в другій групі пацієнтів ЧСС вірогідно знизилась.

Таблиця 4.1

**Еволюція кардіогемодинамічних характеристик у хворих
в процесі лікування (M±m)**

Показники	Групи хворих (n=19)	До лікування	Після лікування	Δ %
АТсист., мм рт. ст.	1-а	141,17±2,19	135,0±2,20*	-4,37
	2-а	148,10±2,18	135,8±1,13*	-8,3
АТдіаст., мм рт.ст.	1-а	86,90±2,11	84,33±2,07	-3,0
	2-а	89,25±2,12	82,19±1,50*	-7,9
АТср., мм рт.ст.	1-а	98,32±2,10	89,55±1,56*	-9,1
	2-а	99,20±2,16	80,06±1,33*	-19,3
ЧСС, уд/ хв	1-а	72,63±2,15	63,31±2,24	-12,8
	2-а	73,77±3,19	69,71±2,05	-5,50
КДО ЛШ, мл	1-а	164,9±4,80	162,6±4,25	-1,4
	2-а	165,7±3,51	153,8±3,26*	-7,18
КСО ЛШ, мл	1-а	88,6±2,20	83,9±3,10	-5,3
	2-а	90,2±2,14	73,2±2,00*	-18,8
УО ЛШ, мл	1-а	76,3±1,2	78,7±1,5	3,0
	2-а	75,5±1,7	80,6±2,0*	6,3
ФВ, %	1-а	46,2±0,70	48,4±0,54	4,5
ЗПСО, дін×с×см ⁻⁵	1-а	1962,18±145,72	1798,49±122,65	-8,34
	2-а	2031,74±141,50	1682,56±125,1*	-17,19

Примітка: * - статистично значущі відмінності між групами (p<0,05).

В процесі лікування у пацієнтів другої групи відзначалося достовірне зменшення середніх значень КДО і КСО лівого шлуночка та їх індексів в порівнянні з такими у хворих першої групи. Зменшення КДО і КСО лівого шлуночка позитивно відобразилося на еволюції УО та ФВ лівого шлуночка. Так, приріст УО ЛШ відзначався в усіх обстежених хворих. Водночас достовірний приріст цих показників відзначався лише в другій групі хворих. Динаміка ФВ пацієнтів обох груп відрізнялася більш істотною розмаїтістю. Так, ФВ, вірогідно і значно зростала лише в другій групі хворих на 13,0 %, тоді як у пацієнтів першої групи спостерігалася незначна позитивна тенденція.

Звертає на себе увагу глибоке і достовірне зниження рівня ЗПСО в другій групі хворих на 17,19 %. Навпроти, у першій групі пацієнтів редукція ЗПСО носила недостовірний характер і мала значно меншу виразність.

Еволюція показників, що характеризують взаємовідносини структурно-геометричних характеристик і індексів локальної контрактильності міокарда лівого шлуночка в обох групах хворих, подана в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Динаміка структурно-геометричних характеристик і індексів локальної контрактильності міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця в процесі лікування ($M \pm m$)

Показники	Групи хворих (n=19)	До лікування	Після лікування	$\Delta\%$
Ld, см	1-а	8,86 \pm 0,24	8,84 \pm 0,23	-0,23
	2-а	8,86 \pm 0,28	8,69 \pm 0,21	-1,92
Ls, см	1-а	6,34 \pm 0,25	5,90 \pm 0,19	-6,94
	2-а	6,41 \pm 0,33	5,92 \pm 0,20*	-7,64
Rd, см	1-а	6,20 \pm 0,15	6,09 \pm 0,08	-1,8
	2-а	6,22 \pm 0,18	5,98 \pm 0,11	-3,86
Rs, см	1-а	5,20 \pm 0,08	4,99 \pm 0,06	-3,70
	2-а	5,32 \pm 0,10	4,92 \pm 0,09*	-7,52
ICd, ум.од.	1-а	0,700 \pm 0,023	0,690 \pm 0,025	-1,43
	2-а	0,702 \pm 0,035	0,688 \pm 0,029	-1,99
ICs, ум.од.	1-а	0,82 \pm 0,015	0,85 \pm 0,040	3,53
	2-а	0,83 \pm 0,021	0,82 \pm 0,022	-1,20
BTC, ум.од.	1-а	0,282 \pm 0,016	0,290 \pm 0,010	2,76
	2-а	0,285 \pm 0,018	0,331 \pm 0,022*	13,91
МС, дін \times см ⁻⁵	1-а	274,0 \pm 13,2	270,9 \pm 12,5	-1,13
	2-а	281,5 \pm 16,3	214,8 \pm 15,4*	-23,71

Примітка: * - статистично значущі відмінності між групами ($p < 0,05$).

Як видно з таблиці, динаміка Ld, Ls, Rd і Rs відрізнялася однонаправленістю як у першій, так і в другій групі обстежених осіб. При цьому достовірний регрес відзначався по відношенню до Ls і Rs у хворих другої групи. Все це знайшло свій відбиток у динаміці індексів сферичності, відносній товщини стінок лівого шлуночка і міокардального стресу. Так, у

другій групі хворих достовірно зменшення міокардіального стресу ($\Delta=-23,7\%$) супроводжувалося значним приростом відносної товщини стінок лівого шлуночка ($\Delta=+13,9\%$) в порівнянні з першою групою. Абсолютні значення індексів ICd і ICs лівого шлуночка у період лікування у хворих обох груп вірогідно не змінилися. Стан діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ГХ в поєднанні з ІХС в процесі лікування подано в таблиці 4.3. Як видно з таблиці, основні складові профілю трансмітрального кровотока змінювалися неоднозначно.

Таблиця 4.3

Стан діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу та ішемічну хворобу серця в процесі лікування. (M±m)

Показники	Групи хворих (n=19)	До лікування	Після лікування	$\Delta\%$
IVRT, с	1-а	132,27±0,025	125,03±0,021	-5,47
	2-а	129,64±0,023	110,13±0,022*	-15,05
DecT, с	1-а	240,2±0,005	228,4±0,006	-4,91
	2-а	254,1±0,008	226,01±0,006*	-11,05
E, см/с	1-а	43,71±3,12	40,16±2,65	-8,12
	2-а	41,90±3,30	36,90±2,90	-11,93
A, см/с	1-а	51,42±3,44	48,98±2,95	-4,75
	2-а	49,88±3,50	52,33±3,00	4,68
E/A, ум.од.	1-а	0,85±0,060	0,82±0,053	-3,53
	2-а	0,84±0,071	0,71±0,060*	-15,48

Примітка: * - статистично значущі відмінності між групами ($p<0,05$).

Так, IVRT прогресивно знижувалася протягом усього періоду терапії у хворих як першої, так і другої групи. Водночас, лише в пацієнтів другої групи мало місце достовірно зменшення зазначеного параметра ($\Delta_2=-14,73\%$). При цьому лише динаміка DecT у хворих другої групи носила статистично значущий характер. Основні кінетичні характеристики трансмітрального кровотоку (E, A) та їх співвідношення в процесі лікування істотно не змінювалися у хворих обох груп. Все це свідчить про наявність поліпшення

діастолічної функції лівого шлуночка у хворих обох груп спостереження, однак найбільш виражену оптимізацію профілю наповнення лівого шлуночка було зареєстровано у хворих другої групи.

Таким чином, у цілому, отримані результати свідчать про наявність позитивного впливу комбінації метаболітотропних кардіопротекторів на центральну і периферійну гемодинаміку, інтенсивність процесів ремоделювання серця у хворих на ГХ і ІХС протягом 12 тижнів терапії.

4.2. Вплив метаболітотропних кардіопротекторів на показники нітрозуючого стресу хворих на гіпертонічну та ішемічну хворобу серця

Аналіз отриманих результатів показав, що динаміка активності нітрозуючого стресу у процесі лікування в пацієнтів обох груп відрізнялася односпрямованістю (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Динаміка показників, що відображають прооксидантні та антиоксидантні властивості сироватки крові у пацієнтів в процесі лікування (M±m)

Показники	Групи хворих (n=19)	До лікування	Після лікування	Δ%
3-нітротирозин, нМ	1	42,83±28,38	36,07±25,5	-15,8
	2	36,96±19,31	22,57±26,64	-38,9
Глутатіон редуктаза, нмоль /мг білка/хв	1	0,23±0,09	0,24±0,1	4,2
	2	0,23±0,11	0,26±0,077	11,5
Каталаза, мкат/мгбілка/хв	1	0,0027±0,004	0,0047±0,0035*	42,5
	2	0,0028±0,0086	0,0087±0,0036*	67,8
АФГсп, ум.од/мг білка	1	0,079±0,0049	0,067±0,007	-15,2
	2	0,075±0,009	0,065±0,006	-13,3
КФГсп, ум.од/мг білка	1	0,055±0,0046	0,045±0,177	-18,2
	2	0,056±0,009	0,043±0,005	-23,2

(Продовження табл.4.4)

АФГст, ум.од/мг білка	1	0,148±0,01	0,137±0,015	-7,4
	2	0,151±0,013	0,138±0,012	-8,6
КФГст, ум.од/мг білка	1	0,069±0,005	0,056±0,007	-18,8
	2	0,065±0,008	0,057±0,006	-12,3
L-аргінін, мкмоль/л	1	119,82±19,05	128,96±25,51	7,1
	2	119,02±18,869	135,2±20,65	11,9
Нітроти, мкмоль/л	1	13,71±3,41	18,56±3,716	26,1
	2	13,42±2,82	19,54±5,78	31,3

Примітка: * - статистично значущі відмінності між групами ($p < 0,05$).

У пацієнтів другої групи було зареєстровано значне збільшення рівня стабільних метаболітів NO, тоді як у першій групі ці параметри зазнали менш значних змін. Динаміка рівня стабільних метаболітів оксиду азоту у сироватці крові обстежених хворих носила достовірний характер в обох групах хворих. Крім того, звертає на себе увагу те, що у хворих обох груп динаміка АФГ та КФГ була зіставленою за трендом та потужністю. Достовірних розбіжностей між групами спостереження виявити не вдалось. Підвищення пулу компонентів антиоксидантної системи носило характер тенденції. Навпаки, концентрація L-аргініну більш суттєво збільшувалась у хворих другої групи, що асоціювалось із супресією продукції 3-нітротирозину у сироватці крові. Все це відображає наявність позитивного впливу метаболітотропних кардіопротекторів на процеси відновлення продукції NO після зниження активності нітрозуючого стресу. Проте перевагу у цьому аспекті мають хворі, які отримували комбінацію двох метаболітотропних кардіопротекторів.

4.3. Вплив метаболітотропних кардіопротекторів на ендотеліальну функцію артерій у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця

Динаміка показників ендотеліальної функції плечової артерій у хворих на ГХ і ІХС в процесі лікування надана в таблиці 4.5. Вихідний діаметр плечової

артерії в процесі лікування збільшувався в обох групах. Проте, темп приросту цього показника в другій групі хворих у порівнянні з першою був вищим і носив достовірний характер.

Таблиця 4.5

Динаміка показників ендотеліальної функції плечової артерії у хворих на гіпертонічну хворобу з ішемічною хворобою серця в процесі лікування (M±m)

Показники	Групи хворих (n=19)	До лікування	Після лікування	Δ%
d, мм	1-а	4,31±0,12	4,38±0,13	1,61
	2-а	4,34±0,15	4,69±0,19*	7,46
d ₁ , мм	1-а	5,09±0,09	5,20±0,10	2,12
	2-а	5,13±0,12	5,61±0,28	8,56
d ₂ , мм	1-а	4,18±0,08	4,30±0,090	2,79
	2-а	4,20±0,12	4,80±0,210*	12,5
% вазодилатації	1-а	15,32±0,71	15,73±0,80	2,61
	2-а	15,40±0,80	16,40±0,92	6,10
% гіперемії	1-а	-3,02±0,12	-1,87±0,069*	38,1
	2-а	-3,23±0,15	2,29±0,090*	170,9
V _{max} , см/с	1-а	98,33±12,60	93,63±4,96	-4,78
	2-а	99,75±13,50	90,31±6,10	-9,46
V _{max1} , см/с	1-а	162,56±19,33	168,82±17,61	3,71
	2-а	164,90±18,10	171,31±15,20	3,74
V _{max2} , см/с	1-я	133,50±17,14	139,60±10,11	4,37
	2-я	135,70±19,50	143,35±11,84	5,34
τ, дін/см ²	1-а	45,63±1,77	42,73±1,16	-6,36
	2-а	47,20±2,20	37,50±1,13*	-20,55
τ ₁ , дін/см ²	1-а	165,49±8,12	175,60±9,19	5,75
	2-а	168,50±9,30	184,10±10,40	8,47
τ ₂ , дін/см ²	1-а	111,61±4,13	120,06±4,73	7,04
	2-а	115,20±4,90	141,70±5,80*	18,70
K, ум.од.	1-а	-0,049±0,008	-0,029±0,007*	59,18
	2-а	-0,060±0,009	0,130±0,004*	216,7

Примітка: * - статистично значущі відмінності між групами (p<0,05).

Діаметр плечової артерії, обмірюваний при проведенні тесту із нітрогліцерин-індукованою вазодилатацією, прогресивно збільшувався у

хворих обох груп, проте найбільш значущий приріст був зареєстрований у другій групі. Аналогічна за спрямованістю тенденція була відзначена й у відношенні діаметра плечової артерії, обмірюваного при проведенні тесту із реактивною гіперемією. Так, у другій групі пацієнтів приріст цього показника склав 12,5 %, тоді як у першій групі - лише 2,79 %. Спроможність артерії до індукованої нітрогліцерином вазодилатації недостовірно збільшувалася в обох групах, проте більш значний приріст цього показника був зареєстрований у пацієнтів другої групи. Вплив проведеної терапії на стан ендотелійзалежної вазодилатації виявився більш вираженим. Так, у пацієнтів другої групи мала місце часткова реверсія вазоконстрикторної реакції плечової артерії, що розвивається при проведенні тесту із реактивною гіперемією. При цьому вихідний діаметр плечової артерії збільшувався до кінця терапії на 2,29 %, тоді як до лікування мало місце його зменшення на 3,23 %. У пацієнтів першої групи в результаті лікування зберігалася вазоконстрикторна реакція плечової артерії, викликана збільшенням у ній швидкості потоку крові. Вихідний діаметр плечової артерії зменшувався відповідно на 3,02 % до лікування і на 1,87% після терапії. Проте, показник відсотка гіперемії найбільш значуще збільшувався в другій групі хворих ($\Delta_2=+170,9$ %). Водночас, достовірність розходжень між середніми значеннями цього показника до і після лікування досягала статистичної значущості в обох групах хворих. Вихідна V_{\max} у пацієнтів першої і другої груп була статистично порівняна. У процесі лікування в усіх хворих мала місце тенденція до зниження цього показника, більш виражена в пацієнтів другої групи. V_{\max_1} і V_{\max_2} у хворих обох груп до кінця терапії недостовірно збільшувалися, при цьому темп приросту цих показників носив чітко виражений порівняний характер. Динаміка τ як у першій, так і в другій групі змінювалася однонаправлено. Водночас, найбільш виражене і достовірне зменшення цього показника було зареєстровано у пацієнтів другої групи. Показник τ_1 порівняно збільшувався як у першій, так і в другій групі ($\Delta_1=+5,75$ % і $\Delta_2=+8,47$ % відповідно). Навпаки, приріст τ_2 у другій групі був

більш значний і статистично значущий, ніж у першій. Чутливість плечової артерії до вазодилатації в процесі лікування прогресивно зростала у хворих обох груп. Водночас, у першій групі зберігалась вазоконстрикторна реакція плечової артерії на неспецифічні стимули. Навпаки, у другій групі був зареєстрований регрес вазоконстрикторної реакції плечової артерії, асоційований із підвищенням її чутливості до вазодилатації. При цьому показник К збільшився в першій групі на 59,18 %, тоді як у другій абсолютний приріст склав 216,7 %.

Таким чином, отримані дані, свідчать про те, що комбінація метаболітотропних кардіопротекторів у порівнянні із ізольованим застосуванням триметазидину MR суттєво покращує механічні властивості ендотелію, сприяє більш вираженому відновленню ендотелійзалежної вазодилатуючої активності плечової артерії та модулює сприятливі геодинамічні ефекти нітратів.

4.4. Вплив метаболітотропних кардіопротекторів на ВСР у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця

У таблиці 4.6 представлені дані щодо впливу метаболітотропних кардіопротекторів на ВСР у хворих на ГХ з ІХС.

Таблиця 4.6

Динаміка показників ВСР у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця в процесі лікування (M±m)

Показники	Групи хворих (n=19)	До лікування	Після лікування	Δ%
1	2	3	4	5
SDANN, мс	1-а	116,7±11,2	125,6±12,3	7,1
	2-а	105,4±10,7	115,0±11,0	8,3
RMSDD, мс	1-а	27,1±3,1	28,2±2,4	3,9
	2-а	23,5±3,3	26,0±3,1	9,6
PNN50 %, %	1-а	9,6±0,13	14,2±0,15*	32,4

(Продовження табл.4.6)

	2-a	9,1±0,11	12,9±0,10*	-29,5
TP, мс ²	1-a	1450,2±211,5	1564,1±205,1	7,3
	2-a	1448,2±193,8	1662,7±148,2	12,9
HF, мс ²	1-a	202,4±12,4	266,3±10,6*	24,1
	2-a	272,5±11,4	256,3±9,1	-5,9
LF, мс ²	1-a	437,5±33,6	507,7±31,0	13,8
	2-a	487,9±38,5	497,1±30,2	2,0
LF/HF, ум.од	1-a	2,21±0,02	1,9±0,01	14,0
	2-a	2,17±0,03	2,02±0,02*	6,91

Примітка: * - статистично значущі відмінності між групами ($p < 0,05$).

Як свідчать отримані дані, триметазидин MR та його комбінація з тіотриазоліном сприяє збільшенню симпатичних і парасимпатичних впливів вегетативної нервової системи на серцевий ритм.

Однак, на відміну від триметазидину MR, комбінація метаболітотропних кардіопротекторів сприяє статистично значущим зниженням симпатовагального балансу (LF/HF) та підвищенню загальної BCP (TP, SDNN index, SDNN) ($p < 0,05$). Описані зміни можна розглядати як підтвердження наявності регулюючого та відновлюючого впливу метаболітотропних кардіопротекторів на вегетативну регуляцію серцевого ритму.

4.5. Вплив метаболітотропних кардіопротекторів на динаміку епізодів ішемії міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця

У хворих на ГХ у поєднанні з ІХС у процесі лікування метаболітотропними кардіопротекторами на тлі базисної терапії відзначена достовірна зміна показників, які характеризують ішемічні зміни міокарда (табл.4.7). У нашому дослідженні, за даними холтеровського моніторингу, рівні елевації і депресії сегмента ST, їх тривалість та частота під впливом метаболітотропних кардіопротекторів на тлі базисної фармакотерапії

знижувалися в обох групах, проте більша динаміка цих показників мала місце у другій групі спостереження.

Так, зниження елевації сегмента ST в 1-й групі відбулось на 25,5 %, в 2-й групі спостерігалось більш ефективно зниження даного показника на 39,82 %. Тривалість та кількість епізодів елевації сегмента ST в 1-й групі знизилися на 16,38 % та 14,55 %, в 2-й групі ці показники знизилися на 35,38 % та 12,87 % відповідно.

Таблиця 4.7

Динаміка показників ішемії та порушень ритму міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця в процесі лікування (M±m)

Показники	Групи хворих n=19	До лікування	Після лікування	Δ%
Тривалість елевації сегмента ST, хв	1-а	81,8±0,06	68,4±0,47	-16,38
	2-а	82,03±1,23	53,01±0,06	-35,38
Тривалість депресії сегмента ST, хв	1-а	90,61±4,3	81,42±0,42	-10,14
	2-а	88,24±2,08	52,11±8,51	-40,94
Ступінь елевації сегмента ST, мкВ	1-а	200,17±0,18	149,12±0,01	-25,5
	2-а	204,42±0,07	123,02±0,06	-39,82
Ступінь депресії сегмента ST, мкВ	1-а	214,21±4,15	134,32±0,03	-37,29
	2-а	216,14±7,01	114,09±0,05	-47,21
Кількість епізодів елевації ST, n	1-а	64,79±2,65	55,36±2,73	-14,55
	2-а	61,16±2,67	53,29±2,70	-12,87
Кількість епізодів депресії сегмента ST, n	1-а	69,23±3,41	51,36±3,25	-25,81
	2-а	74,79±2,65	45,06±2,73	-39,75
ЕІМсер, n	1-а	164,18±0,08	153,0±0,090	-6,81
	2-а	172,20±0,12	144,80±0,210*	-15,91
ТЕБІМ, хв	1-а	30,2±0,6	18,6±0,2	-38,41
	2-а	32,5±0,4	11,9±0,3	-63,38
ТЕББІМ, хв	1-а	41,12±0,16	38,51±0,17	-6,35
	2-а	39,3±0,6	29,22±0,4	-25,65
Надшлуночкова екстрасистола, n	1-а	132,8±4,04	98,54±2,73	-25,8
	2-а	128,8±0,07	74,51±3,41	-42,15

(Продовження табл.4.7)

Шлуночкова екстрасистола, n	1-а	72,8±1,41	61,4±3,23	-15,66
	2-а	76,1±0,54	52,3±2,67	-31,27

Примітки: * - вірогідність розходжень між показниками в порівнянні з даними до лікування при $p < 0,05$.

Аналогічних змін зазнали показники депресії сегмента ST з більш достовірним зниженням у хворих 2-ї групи, а саме: зниження депресії сегмента ST в 1-й групі відбулось на 37,29 %, в 2-й групі спостерігалось більш ефективно зниження даного показника на 47,21 %. Тривалість та кількість епізодів депресії сегмента ST в 1-й групі знизилася на 10,14 % та 25,81 %, в 2-й групі ці показники знизилася на 40,94 % та 39,75 % відповідно. Середня кількість епізодів ішемії міокарда за добу у пацієнтів першої групи через 12 тижнів терапії знизилася в середньому на 6,81 %. Середня тривалість епізодів ішемії міокарда, які супроводжувалися больовим синдромом, у пацієнтів даної групи зменшилася на 38,41 % в порівнянні з вихідними значеннями. Середня тривалість епізодів ішемії міокарда без больового синдрому також вірогідно знизилася на 6,35 %. Середня кількість епізодів ішемії міокарда за добу у пацієнтів другої групи через 12 тижнів терапії триметазидином і тіотриазоліном знизилася в середньому на 15,91 %. Середня тривалість епізодів ішемії міокарда, які супроводжувалися больовим синдромом, у пацієнтів даної групи зменшилася на 63,38 % в порівнянні з вихідними значеннями. Середня тривалість епізодів ішемії міокарда без больового синдрому також вірогідно знизилася на 25,65 %. Після закінчення спостережень кількість шлуночкових і надшлуночкових екстрасистол у хворих 2-ї групи виявилось значно менше, ніж у хворих 1-ї групи. Кількість шлуночкових екстрасистол за добу у хворих 2-ї групи знизилась на 31,27 % ($p < 0,05$) в порівнянні з початковими даними, надшлуночкових екстрасистол – на 42,15 %. До позитивних якостей комбінації метаболітотропних кардіопротекторів на тлі базисної фармакотерапії можна віднести: достовірне зниження загального часу ішемії, часу больових, а також

часу і кількості безбольових епізодів ішемії, рівня елевації та депресії сегмента ST. Також можна відзначити значний антиаритмічний ефект. За даними цього дослідження виявлено, що досліджувані комбінації лікарських засобів відрізнялися за своєю антиішемічною активністю. Після закінчення дослідження у всіх групах відзначалося достовірне зниження рівня елевації і депресії сегмента ST, її тривалості та частоти. У групі хворих, які отримували комбінацію триметазидину і тіотриазоліну, зниження показників ішемічного пошкодження міокарда (за даними холтеровського моніторингу) було більш значимим. При цьому найбільш виражений ефект був досягнутий в 2-й групі пацієнтів (15,91 %). Проведення холтеровського моніторингу дозволило спостерігати вплив проведеного лікування на електричну стабільність міокарда. При цьому кількість шлуночкових і надшлуночкових екстрасистол достовірно відрізнялася від початкових значень більше в групі хворих, які отримували комбінацію триметазидину та тіотриазоліну на тлі базисної фармакотерапії. Найбільш виражене зниження кількості шлуночкових екстрасистол спостерігалось в осіб 2-ї групи (відповідно на 31,27 %). Підводячи підсумок вищесказаному, видається можливим відзначити більшу ефективність комбінації триметазидину і тіотриазоліну в корекції зменшення тривалості ішемічних епізодів за даними добового моніторингу ЕКГ.

У хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця саме комбінація триметазидину і тіотриазоліну продемонструвала виражений антиішемічний ефект, що було відзначено достовірним зниження частоти і тривалості епізодів больової і безбольової ішемії міокарда в порівнянні із застосуванням триметазидину на тлі базисної фармакотерапії.

Основні ускладнення лікування хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ІХС подані в таблиці 4.7. Як свідчать наведені дані, частота побічних ефектів в другій групі хворих була значно нижче, ніж в першій групі. При цьому більшість побічних дій в другій групі пацієнтів виникали епізодично. Смертельних випадків в обох групах хворих зареєстровано не було.

Поряд з тим, гострі коронарні синдроми, інсульт та госпіталізація у зв'язку з прогресуванням серцевої недостатності у досліджуваних хворих не зустрічались. В цілому, застосування триметазидину MR та його комбінації з тіотриазоліном асоціюється доброю переносимістю та низькою частотою побічних дій, які не впливали на комплаєнс пацієнтів.

Резюмуючи вищевикладене, можна зробити ряд узагальнень. Застосування триметазидину MR та його комбінації з тіотриазоліном впродовж 12 тижнів вірогідно сприяло регресу нітрозуючого стресу, поліпшенню кардіогемодинамічних показників та позитивно відбилося на конфігурації лівого шлуночка, що асоціювалося зі сприятливим змінами профілю трансмітрального кровотоку і поліпшенням вегетативної регуляції серцевого ритму.

Таблиця 4.7

Характеристика побічних реакцій лікування хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця

Показники	Групи хворих			
	1-а (n=19)		2-а (n=19)	
	n	%	n	%
Кількість побічних ефектів	5	26,3	3	15,8
- кашель	1	5,3	0	0
- шкірний висип	0	0	0	0
- шкірна сверблячка	2	10,5	0	0
- запаморочення	1	5,3	0	0
- парестезії	0	0	1	5,3
- зниження статевої активності	0	0	1	5,3
- головний біль	1	5,3	1	5,3

Депресія активності нітрозуючого стресу, досягнута при застосуванні триметазидину MR та його комбінації з тіотриазоліном, можливо, лежить в основі позитивного впливу проведеної терапії на стан ендотеліальної функції плечової артерії.

Таким чином, застосування комбінації триметазидину MR та тіотриазоліну має суттєві переваги перед ізольованим використанням триметазидину MR на

тлі традиційної базисної терапії у хворих на ГХ і ІХС за здатністю відновлювати варіабельність серцевого ритму та ендотеліальну функцію, покращувати механічні властивості ендотелію переважно за рахунок реверсії надлишкової активності нітрозуючого та оксидантного стресу.

Результати даного розділу опубліковані у роботах [38-40, 48, 50, 51, 56].

РОЗДІЛ 5

ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Гіпертонічна хвороба залишається найважливішим фактором ризику серцево-судинної патології та смертності у неорганізованій популяції. Відомо, що формування гіпертонічної хвороби пов'язане не тільки зі втратою адекватного контролю за величиною судинного тону, але й асоціюється з порушенням релаксаційних властивостей ендотелію [19, 66, 232]. У 90-х роках відбулися суттєві зміни в розумінні природи і характеру дисфункції ендотелію, її ролі у формуванні багатьох ССЗ. В якості поверхні розділу середовищ між кров'ю і судинною стінкою ендотелій відіграє важливу роль передачі (трансдукції) сигналів різних нейрогуморальних систем на субендотеліальні структури. Крім того, ендотелій забезпечує динамічну рівновагу між вазодилатуючими і вазоконстрикторними чинниками, а також регулює ріст і проліферацію субендотеліальних клітинних і неклітинних структур, а також впливає на судинну проникність.

Нині отримані дані про існування не тільки дисфункції ендотелію судин, а й про порушення функції ендокарда при кардіоваскулярних захворюваннях. Так, Paulus W.J. (1994) отримав експериментальні докази паракринового впливу ендокардіального ендотелію на тривалість фаз скорочення і розслаблення міокарда. Автор продемонстрував, що порушення ЕЗВД коронарних судин, збільшення плазмової концентрації ендотеліну й ангіотензину-II може грати істотне значення в реалізації механізму зупинки кровообігу [83]. Виявлено, що NO має не тільки вазодилатуючу дію, але і може реалізовувати негативну інотропну дію відносно міокарда. Ця речовина дифундує через ендокард і чинить місцевий вплив на судинну стінку не тільки при гострій коронарній недостатності, а й при всіх ситуаціях, що супроводжуються високою напругою стінки серця та об'ємним перевантаженням. Останні обставини особливо актуальні для пацієнтів з ГХ та ІХС.

У цілому регуляція формування дисфункції ендотелію залишається одним із найменш досліджених розділів експериментальної та клінічної медицини. Тому перспективи фармакологічної корекції цього феномену при ГХ ще не верифіковані і потребують серйозного дослідження.

Метою роботи було визначити патогенетичну роль нітрозуючого стресу у формуванні та прогресуванні дисфункції ендотелію у хворих на ГХ в поєднанні зі стенокардією напруги з подальшим обґрунтуванням доцільності включення лікарських засобів, що корегують виявлені зміни, в базисну терапію хворих даної категорії.

В дослідженні при проведенні ДМАТ було встановлено, що у хворих на ГХ в поєднанні зі стенокардією напруги I-II ФК спостерігається велика варіабельність систолічного та діастолічного АТ вночі в порівнянні з практично здоровими особами, що, разом зі статистично значущим підвищенням в цій групі хворих усіх індексів «навантаження» органів-мішеней тиском, може бути одною з причин набагато вищого ризику кардіоваскулярних ускладнень у хворих цієї категорії. Звертає на себе увагу, що у хворих на ГХ без ІХС виявлено статистично значуще підвищення показника ІЧГ САТ вдень по відношенню до хворих на ГХ і ІХС. Разом з цим, виявилось що майже у 78,32 % хворих на ГХ і ІХС відсутнє достатнє зниження АТ вночі, що характеризується як ознака несприятливого віддаленого прогнозу. У цілому, дані, що були отримані у дослідженні, свідчать про те, що групи хворих на ГХ, незалежно від наявності ІХС, були практично порівняними за характером порушень регуляції АТ. Однак хворих на ГХ і ІХС відрізняє наявність більш значного порушення ДПАТ, який асоціювався із недостатнім зниженням або підвищенням рівня АТ_{сист./АТ діаст.} у нічний період часу. Цей факт є підтвердженням наявності додаткового кардіоваскулярного ризику у категорії хворих, що досліджувалися.

Можна припустити, що порушення системи регуляції добового циклу АТ є закономірними у пацієнтів із супутньою ІХС и можуть асоціюватися із неоптимальним станом ВСР. Дійсно, результати наших спостережень виявили,

що по відношенню до групи практично здорових осіб у хворих на ГХ і ІХС виявлено статистично значуще зниження величини циркадного індексу, що свідчить про "вирівнювання" ЧСС вдень і вночі. Крім того, значення SDNN індексу були найбільш низькими у когорті хворих із поєднанням ГХ і ІХС, що супроводжувалось погіршенням потужності спектру дуже низьких і низьких частот. Це відображає зниження рівня регуляції центрального контуру управління, що відбиває вплив гуморально-метаболических чинників на активність синусового вузла, загального рівня вегетативної регуляції і симпатичного відділу в групі хворих на ГХ та ІХС. Результати роботи підтверджують дані, які були отримані й іншими авторами про значні порушення обох ланок вегетативної регуляції ритму серця у хворих на ГХ та ІХС, що проявляється значним зниженням парасимпатичного та симпатичного впливів. Необхідно відзначити, що у попередніх спостереженнях було встановлено тісний взаємозв'язок між ризиком виникнення кардіоваскулярних подій, зокрема раптової серцевої смерті, та порушень ВСР, особливо зв'язаних зі зниженням парасимпатичної ланки вегетативної регуляції. У нашому дослідженні було встановлено, що у хворих на ГХ та ІХС має місце значуще зниження таких показників, як RMSSD, pNN50, HF, симпатичної складової ВСР, що проявляється зниженням LF, зниженням рівня регуляції центрального контуру управління, що відображає вплив гуморально-метаболических чинників на активність синусового вузла (VLF) і сумарних критеріїв порушення ВСР - TP, SDNN index, SDNN, SDANN. Враховуючи, що у хворих на ГХ і ІХС по відношенню до здорових осіб баланс впливу цих ланок на серцеву діяльність за показниками LFn, HFn, LF/HF значущих змін не зазнав, можна допустити, що така «псевдонормалізація» співвідношення симпатичних і парасимпатичних впливів на ВСР є характерною для цієї категорії пацієнтів. На наш погляд, це відбувається за рахунок більш вираженого ураження симпатичної ланки регуляції серцевої діяльності при наявності ІХС. У хворих на ГХ виявлені менш виражені порушення ВСР, які полягають в переважанні симпатичної складової і пригніченні парасимпатичної вегетативної регуляції серцевого ритму. При

цьому пацієнти на ГХ і ІХС, в порівнянні зі здоровими особами, мають клінічно значущі порушення ВСР, але, в порівнянні з хворими на ГХ без ІХС, у яких в значній мірі уражена парасимпатична ланка ВСР з переважанням симпатичного тону, вони мають значні ураження як парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, так і симпатичного відділу зі значним супутнім, прогностично несприятливим зниженням загальної ВСР. Зареєстровано достовірне збільшення загальної тривалості та кількості епізодів елевації та депресії сегмента ST у хворих на ГХ в порівнянні з групою контролю, більш виражене при супутній ІХС. Ступінь підйому сегмента ST та його тривалість у хворих на ГХ достовірно перевищувала аналогічні показники групи контролю на 50,96 % та 72,13 % відповідно. У хворих на ГХ в поєднанні з ІХС мало місце достовірне збільшення елевації сегмента ST в порівнянні з групою контролю та хворими на ГХ на 61,57 % та 21,64 % відповідно, а також збільшення тривалості елевації сегмента ST на 82,14 % та 35,94 % відповідно. Аналогічних змін зазнали показники депресії сегмента ST в обстежених осіб. Ступінь зниження сегмента ST та його тривалість у хворих на ГХ на 41,68 % та 86,93 % перевищували аналогічні показники в групі контролю, а у пацієнтів з супутньою ІХС вони були на 62,14 % і 90,5 % більше даних показників контрольної групи та на 35,08 % і 27,33 % в порівнянні з групою хворих на ГХ. В групі хворих на ГХ в поєднанні зі стенокардією напруги було зареєстровано максимальну кількість надшлуночкових та шлуночкових екстрасистол. Так, кількість надшлуночкових екстрасистол на 87,68 % перевищувала даний показник в групі контролю та на 56,16 % в порівнянні з групою хворих на ГХ. Кількість шлуночкових екстрасистол у хворих з поєднанням ГХ і ІХС на 92,39 % та 63,37 % перевищувала даний показник в групі здорових осіб та серед хворих на ГХ відповідно. При проведенні ультразвукових досліджень було встановлено, що хворі на ГХ мають значні порушення геометрії міокарда лівого шлуночка, обумовлені ремоделюванням серця, що також зумовлює порушення діастолічної функції міокарда лівого шлуночка. Проте наявність супутньої ІХС негативно впливала на важкість порушень релаксаційної функції міокарда у цієї

групи хворих. Крім того, у пацієнтів обох груп було встановлено підвищення товщини комплексу інтима-медія. Разом з цим, необхідно відзначити, що завдяки сформульованим критеріям виключення у наше дослідження не було залучено пацієнтів із ознаками локальної або тотальної систолічної дисфункції міокарда, а також пацієнти із переважно дилатаційним типом ушкоджень міокарда внаслідок ІХС. Тому ехокардіографічні показники у пацієнтів обох груп виявились дуже близькими і відрізнялись лише вираженістю гіпертрофії лівого шлуночка та порушеннями релаксації лівого шлуночка. Характер кардіоваскулярного ремоделювання у пацієнтів із ГХ та з її асоціацією із ІХС без виникнення систолічної дисфункції внаслідок ішемічних причин є зіставним майже за всіма показниками, зокрема параметрами що характеризують діастолічну функцію. Тому ми припускаємо, що порушення релаксації лівого шлуночка може бути розглянуто як специфічний маркер виникнення гіпертензивного серця, що збігається із думкою інших дослідників [26, 104]. Для визначення інтенсивності нітрозуючого стресу у хворих на ГХ з та без ІХС було проведено аналіз в сироватці крові рівня стабільних метаболітів NO, активність каталази та глутатіонредуктази; рівень L-аргініну, ОМБ, а також пул 3-нітротирозину за допомогою імуноферментного аналізу. Звертають на себе увагу односпрямовані порушення напруги систем про- та антиоксидантної ланки нітрозуючого стресу. Так, рівень стабільних метаболітів NO прогресивно знижується і досягає найменшого рівня у пацієнтів із ГХ в поєднанні з ІХС, що свідчить про певний дефіцит продукції NO і цієї когорти пацієнтів. При цьому, концентрація L-аргініну у хворих на ГХ недостовірно вище за таку у здорових осіб і достовірно нижче у порівнянні із пацієнтами, які мали ГХ та ІХС. Необхідно відзначити, що цей механізм має утворюватися при втраті антиоксидантних властивостей крові, про що й свідчить прогресивне зниження плазмової активності глутатіонредуктази та каталази, які досягають найменших значень в групі хворих із поєднанням ГХ і ІХС. Все це вказує на можливість підвищеної деградації NO у хворих на ГХ в поєднанні із ІХС.

З іншого боку, інтенсивність нітрузуючого стресу в значній мірі модулює біодоступність оксиду азоту. Останній здатний безпосередньо впливати щодо контрактильного елемента кардіоміоцитів, сприяючи підвищенню як локальної, так і тотальної скорочувальної здатності. У когорті пацієнтів з ГХ в поєднанні з ІХС виявлена активація систем, що сприяють як зниженню продукції NO, так і підвищенню деградації останнього. Все це, ймовірно, робить негативний вплив на біодоступність останнього, що клінічно проявляється генералізованою дисфункцією ендотелію артерій, яка останнім часом розглядається як інтегральний фактор ризику виникнення та прогресування кардіоваскулярних подій. Можна припустити, що інтенсивність нітрузуючого стресу, значною мірою опосередковуючого біодоступність оксиду азоту, може чинити негативний вплив щодо гемодинамічних характеристик і тяжкості дисфункції ендотелію, а через них опосередковано на клінічну еволюцію захворювання і ймовірність позитивної відповіді на лікування метаболітотропними кардіопротекторами. З метою перевірки цих припущень був виконаний покроковий регресійний аналіз.

Результати покрокового регресійного аналізу, які подані у таблиці 5.1, свідчать про те, що основні гемодинамічні показники, величини системного АТ, ТІМС та деякі параметри трансмітрального кровотоку в більшій мірі асоціюються із плазмовим рівнем АОФ та нітритів, ніж із сполуками, які відображають активні ланки оксидації білків. На нашу думку, все це є підтвердженням того факту, що дефіцит NO можна розглядати як ініціальний фактор, що призводить до несприятливих метаболічних та гемодинамічних змін тощо. Але супресія активності NO та, можливо, його продукція із L-аргініну, може тісно залежати від інтенсивності прооксидантної активації, яка, в деякій мірі, забезпечує ефективність трансмембранних процесів, іонних насосів тощо. Останні, як відомо, грають важливу роль у підтримці релаксаційної функції міокарда при ішемії, збереженні реактивності артерій на зсув ендотелію, відновлення реактивності міокардіальної ендотеліальної функції та ін. Тому підтвердження взаємозв'язку між супресією продукції NO та активністю

нітрозуючого стресу є дуже важливим, оскільки він, в деякій мірі, пояснює певні молекулярні механізми досягнення поліпшення клінічного стану у хворих на ГХ і ІХС при застосуванні лікування метаболітотропними кардіопротекторами. Надмірна активність нітрозуючого стресу не тільки негативно впливає на рівень продукції NO із L-аргініну, а й прискорює пероксидацію протеїнів, на що вказує намірний рівень 3-нітротирозину у когорті хворих на ГХ і ІХС. Ми припустили, що формування значного дефіциту NO внаслідок недостатнього його синтезу або надмірної деградації, який був більш виражений у пацієнтів з поєднанням ГХ та ІХС, сприяє ремоделюванню лівого шлуночка, підвищенню його маси та зниженню тотальної контрактильної здатності, а також підвищенню ЗПСО та погіршенню ендотеліальної дисфункції. Про можливість таких асоціацій свідчать результати покрокового регресійного аналізу (табл. 5.1). Отримані дані щодо виникнення дефіциту NO внаслідок його можливої недостатньої секреції або підвищеної деградації вказують на те, що нітрозуючий стрес може бути одним з найважливіших чинників структурно-функціональної перебудови серцевого м'яза, в першу чергу тих типів геометрії лівого шлуночка, які формуються на тлі значного ЗПСО. Все це свідчить про те, що механізм, який безпосередньо впливає на процеси утворення NO, обумовлює формування гіпертензивного серця не тільки через гемодинамічні наслідки, а й завдяки участі в регуляції проліферативних процесів як в інтрамуральних артеріях, так і безпосередньо в кардіоміоцитах. Таку думку поділяють і деякі інші автори [160, 178, 227].

У цілому, отримані дані свідчать про те, що є перспективи реверсії дисфункції ендотелію у хворих на ГХ у разі асоціації останньої з ІХС за допомогою метаболітотропних кардіопротекторів. До аналогічного висновку прийшли й інші дослідники при виконанні як експериментальних, так і клінічних досліджень: модулювання рівня NO за допомогою ІАПФ або бета-адреноблокаторів безперспективне в плані відновлення функції ендотелію у хворих із різною кардіоваскулярною патологією, зокрема ГХ та ІХС [114]. Тому застосування метаболітотропних кардіопротекторів може мати дуже

високі перспективи у цьому напрямку. При аналізі впливу метаболітотропних кардіопротекторів на показники ішемії та порушень ритму міокарда у хворих на ГХ і ІХС було встановлено, що рівні елевації і депресії сегмента ST, їх тривалість та частота, а також кількість шлуночкових і надшлуночкових екстрасистол знижувались в обох групах спостереження. Найбільш виражений вплив на ці показники був зареєстрований при застосуванні комбінації тіотриазоліну та триметазидину MR (39,82 %, 47,21 %, 35,38 %, 12,87 % проти 25,5 %, 37,29 %, 16,38 %, 14,55 % у першій групі), а також 31,27 % та 42,15 % проти 15,66 %, 25,8 % в першій групі хворих.

Застосування метаболітотропних кардіопротекторів у групах спостереження позитивно відбилося на стані кардіогемодинамічних показників, проте достовірне поліпшення ФВ (13 % проти 4,5 % у першій групі) та УО (6,3 % проти 3% у першій групі), а також зменшення КДО (-7,18 % проти -1,4 у першій групі) було досягнуто лише у пацієнтів другої групи. При цьому еволюція показників, що характеризують взаємовідносини структурно-геометричних характеристик та індексів локальної контрактильності міокарда лівого шлуночка в обох групах хворих свідчить про наявність суттєвого зниження міокардіального стресу ($\Delta = -23,7$ % проти $-1,130$ % у першій групі), що супроводжувалося значним приростом відносної товщини стінок лівого шлуночка ($\Delta = 13,9$ % проти $2,76$ % у першій групі) лише у пацієнтів другої групи. Звертає на себе увагу глибоке і достовірне зниження рівня ЗПСО в другій групі хворих - на $17,19$ %. Навпаки, у першій групі пацієнтів редукція ЗПСО мала недостовірний характер і значно меншу вираженість.

Основні кінетичні характеристики трансмітрального кровотоку (E, A та E/A) в процесі лікування істотно не змінювалися у хворих обох груп. Проте лише в другій групі хворих мало місце достовірне зниження інтервалу IVRT (на $-15,05$ % проти $-5,47$ % у першій групі), що асоціювалося зі сприятливими змінами трансмітрального кровотоку із переважанням наповнення лівого шлуночка у ранню діастолу.

Таблиця 5.1

Результати покрокового регресійного аналізу з використанням коефіцієнта Спірмена

Показник	Коефіцієнт Спірмена								
	АТс., мм рт.ст	АТд., мм.рт.ст.	SDNN, од.	ЗПСО, дін с см ⁻⁵	ТдЗСЛШ, см	КДО, см	КСО, см	ДесТ, с	ТІМС, мм
Нітрити, мкмоль/л	-0,45	-0,47	0,40	-0,41	-0,42	-0,32	-0,44	0,64	-0,52
Каталаза, мкат/мгбілка/хв	-0,26	-0,22	0,24	-0,40	-0,31	-0,29	-0,44	0,60	-0,56
Глутатіонредуктаза, нмоль/мгбілка/хв	-0,29	-0,4	0,32	-0,43	-0,40	-0,30	-0,40	0,55	-0,50
L-аргінін, мкмоль/л	-0,25	-0,33	-0,18	-0,40	-0,28	-0,25	-0,36	0,54	0,66
АФГсп,у.о/мг білка	0,26	0,22	-0,19	0,21	0,30	0,33	0,30	0,32	0,38
КФГсп,у.о/мг білка	0,24	0,23	-0,20	0,20	0,20	0,26	0,28	0,20	0,40
АФГст, у.о/мг білка	0,20	0,20	-0,16	0,23	0,24	0,28	0,26	0,22	0,42
КФГст,у.о/мгбілка	0,22	0,20	-0,18	0,22	0,22	0,30	0,32	0,30	0,36

Отримані результати свідчать про наявність позитивного впливу комбінації метаболітотропних кардіопротекторів на центральну і периферійну гемодинаміку, інтенсивність процесів ремоделювання серця у хворих на ГХ і ІХС протягом 12 тижнів терапії. Як свідчать отримані дані, триметазидин MR та його комбінація з тіотриазоліном сприяє поліпшенню вегетативної регуляції серцевого ритму. Однак, на відміну від триметазидину MR, комбінація метаболітотропних кардіопротекторів сприяє статистично значущим зниженням симпато-вагального балансу (LF/HF) та підвищенню загальної ВСР (TP, SDNN index, SDNN) ($p < 0,05$).

При аналізі впливу метаболітотропних кардіопротекторів на показники нітрозуючого стресу хворих на ГХ і ІХС було встановлено, що рівень стабільних метаболітів NO у пацієнтів обох груп мав тенденцію до збільшення. Найбільш виражений вплив на ці показники був зареєстрований при застосуванні комбінації тіотриалоліну та триметазидину MR (31,3% проти 26,1 у першої групи). Рівень 3-нітротірозіну, який відображає інтенсивність процесів окисації білків, також зменшувалась більш вірогідно у хворих другої групи (-38,9% проти -15,8% у першої групи). Проте активність компонентів антиоксидантної системи мала тенденцію до відновлювання (у порівнянні зі здоровими особами). Таким чином, результати нашого дослідження свідчать про здатність метаболітотропних кардіопротекторів до індукції супресії нітрозуючого стресу за рахунок стимуляції антиоксидантної активності, що сприяє підвищенню біодоступності NO. Здатність метаболітотропних кардіопротекторів, зокрема триметазидину MR, покращувати антиоксидантні властивості було доведено і в інших дослідженнях [220]. Проте, роль збереження антиоксидантного потенціалу у відновлювання дисфункції ендотелію та покращенні локальної контрактильної та релаксаційної функції лівого шлуночка було доведено лише для хворих на ІХС [34]. У нашому спостереженні ми отримали докази про наявність позитивного ефекту метаболічної терапії у разі застосування комбінації метаболітотропних кардіопротекторів у пацієнтів на ГХ і ІХС, асоційованого із сприятливими

змінами регуляції серцевого ритму та кардіогемодинаміки. Це є на наш погляд дуже важливим, тому що раніше триметазидин MR розглядався як лікарський засіб без встановленого кардіогемодинамічного потенціалу.

Все це позитивно відобразилося на стані ендотеліальної функції плечової артерії. Так, спроможність артерії до індукованої нітрогліцерином вазодилатації недостовірно збільшувалася в обох групах, проте більш значущий приріст цього показника був зареєстрований у пацієнтів другої групи. Водночас, у першій групі зберігалась вазоконстрикторна реакція плечової артерії на неспецифічні стимули. Навпроти, у другій групі був зареєстрований регрес вазоконстрикторної реакції плечової артерії, асоційований із підвищенням її чутливості до вазодилатації. При цьому показник К збільшився в першій групі на 40,41 %, тоді як у четвертій абсолютний приріст склав 216,7 %.

Отримані дані, свідчать про те, що комбінація метаболітотропних кардіопротекторів у порівнянні з ізольованим застосуванням триметазидину MR суттєво покращує механічні властивості ендотелію, сприяє більш вираженому відновленню ендотелій залежної вазодилатуючої активності плечової артерії та модулює сприятливі геодинамічні ефекти нітратів. Можна припустити, що аналогічні зміни можуть бути модульовані і у відношенні серцевого ендотелію, погіршення стану якого негативно відбиваються на ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень [81].

У цілому, у хворих на ГХ і ІХС метаболітотропні кардіопротектори – триметазидин MR та тіотриазолін – однаково сприяють покращенню клінічного стану хворих та перешкоджають негативній еволюції кардіогемодинамічних показників за період 12-тижневого лікування.

Таким чином, застосування комбінації триметазидину MR та тіотриазоліну має суттєві переваги перед ізольованим використанням триметазидину MR на тлі традиційної базисної терапії у хворих на ГХ і ІХС за здатністю відновлювати ВСР та ендотеліальну функцію, покращувати механічні властивості ендотелію, модулювати сприятливі гемодинамічні ефекти нітратів

переважно за рахунок реверсії надлишкової активності нітрозуючого та оксидантного стресу.

ВИСНОВКИ

В дисертації вирішена актуальна задача для кардіології щодо патогенетичної ролі, яку відіграє надмірна активність нітрузуючого стресу у розвитку уражень міокарда та судин у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця, та доцільність застосування комбінації метаболітотропних кардіопротекторів- триметазидину MR та тіотриазоліну в базисній терапії.

1. У хворих на гіпертонічну хворобу виявлені помірні порушення ВСР, які полягають у переважанні симпатичної складової і пригніченні парасимпатичної вегетативної регуляції серцевого ритму в порівнянні зі здоровими особами. Хворі на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги мають клінічно значущі порушення варіабельності серцевого ритму, але, на відміну від хворих на гіпертонічну хворобу без ІХС, у яких в значній мірі уражена парасимпатична ланка варіабельності серцевого ритму з переважанням симпатичного тону, вони мають значні ураження як парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, так і симпатичного відділу зі значним супутнім, прогностично несприятливим зниженням загальної варіабельності серцевого ритму.

2. Встановлено, що дисфункція ендотелію артерій, асоційована з дефіцитом NO внаслідок недостатнього його синтезу або надмірної деградації, більш виражена у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги в порівнянні з хворими на гіпертонічну хворобу і сприяє патологічному ремоделюванню лівого шлуночка, підвищенню його маси ($44,5 \pm 1,10$ % і $41,8 \pm 1,02$ % відповідно; $p < 0,05$) та зниженню тотальної контрактильної здатності ($-4,47 \pm 0,31$ % і $-7,96 \pm 0,23$ % відповідно; $p < 0,05$), а також підвищенню ЗПСО та погіршенню вазодилатуючих властивостей артеріальної стінки ($3,4 \pm 0,08$ % і $25,2 \pm 2,36$ % відповідно, $p < 0,05$).

3. За результатами кореляційного та регресійного аналізу встановлено, що активність оксиду азоту, за рівнем стабільних метаболітів оксиду азоту, грає

важливу роль в процесах ремоделювання серцево-судинної системи, про що свідчить статистично значущий взаємозв'язок з рівнями АТсист., АТ діаст., АТ сер. ($r=-0,45$; $r=-0,47$; $r=-0,5$; $p<0,05$ відповідно), а також з величиною ЗПСО ($r=-0,41$; $p<0,05$), ТдЗСЛШ ($r=-0,42$; $p<0,05$), ТдМШП ($r=-0,42$; $p<0,05$), КДО ($r=-0,32$; $p<0,05$), КСО ($r=-0,44$; $p<0,05$), ТІМС ($r=-0,52$; $p<0,05$).

4. Встановлено, що механізм, який безпосередньо впливає на процеси утворення оксиду азоту, обумовлює формування гіпертензивного серця через гемодинамічні впливи, про що свідчить кореляційний взаємозв'язок між рівнем 3-нітротирозину та параметрами, які відображають структурно-функціональні характеристики міокарда ЛШ та судин: ТдЗСЛШ ($r=+0,31$; $p<0,05$), ТдМШП ($r=+0,32$; $p<0,05$), КДО ($r=0,30$; $p<0,05$), КСО ($r=0,43$; $p<0,05$), ТІМС ($r=0,48$; $p<0,05$).

5. У хворих на ГХ в поєднанні з ішемічною хворобою серця метаболітотропні кардіопротектори – триметазидин MR та тіотриазолін, сприяють покращенню клінічного стану хворих та перешкоджають негативній еволюції кардіогемодинамічних показників за період 12-тижневого лікування.

6. Застосування комбінації триметазидину MR та тіотриазоліну має суттєві переваги перед ізольованим використанням триметазидину MR на тлі традиційної базисної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця за здатністю відновлювати варіабельність серцевого ритму, покращувати механічні властивості ендотелію.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Моніторинг вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту у сироватці крові доцільно використовувати з метою оцінки реверсії ендотеліальної дисфункції, яка має генералізований характер і розглядається як валідний фактор ризику кардіоваскулярних ускладнень.

2. В комбінованій терапії хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з ішемічною хворобою серця стенокардією напруги I-II ФК доцільно використовувати комбінацію метаболітотропних кардіопротекторів – триметазидину MR 70 мг/добу та тіотриазоліну 300 мг/добу, які сприяють відновлюванню вегетативної регуляції серцевого ритму та поліпшують ендотеліальну функцію переважно за рахунок реверсії надлишкової активності нітрозуючого стресу.

3. Хворим на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з ішемічною хворобою серця, стенокардією напруги I-II ФК при наявності больової ішемії міокарда та екстрасистолічної аритмії показана комбінація триметазидину MR та тіотриазоліну з приводу ефективного зниження середньої тривалості та кількості епізодів больової ішемії міокарда на 15,91%, а також екстрасистолічної аритмії на 31,27%.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Актуальные вопросы антигипертензивной терапии. Рациональный выбор препаратов: ингибиторы АПФ, диуретики, комбинированные препараты / Г. В. Дзяк, А. А. Ханюков, О. В. Писаревская, Ю. П. Люлька // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 1. – С. 17–25.
2. Алахадзе Н. Г. Взаимосвязь некоторых форм хронической патологии и биологического возраста / Н. Г. Алахадзе, Л. М. Ена // Проблемы старения и долголетия. – 2009. – № 2. – С. 187-200.
3. Амосова Е. Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленного ишемией: Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности / Е. Н. Амосова // Укр. кардиол. журн. – 2000. – № 4. – С. 86–92.
4. Амосова К. М. Стан функції ендотелію артеріального русла у пацієнтів з ранньою післяінфарктною стенокардією і фактори, які його визначають / К. М. Амосова, Л. О. Ткаченко, О. І. Рокита // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 2. – С. 11-17.
5. Антиоксидантная система защиты организма / И. Ф. Беленичев, Ю. И. Губский, Е. Л. Левицкий [и др.] // Совр. пробл. токсикологии. – 2002. – №3. – С. 24–31.
6. Бабак О. Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса / О. Я. Бабак., Ю. Н. Шапошникова, В. Д. Немцова // Укр. терапевт. журн. – 2004. – № 1. – С. 14–21.
7. Барміна Г. Х Національний конгрес кардіологів: проведено на державному рівні! / Г. Барміна // Укр. Мед. Часопис. - 2009. - №5. - С. 6-9.
8. Беленічев І. Ф. Антиоксидантна система захисту організму / І. Ф. Беленічев, Е. Л. Левицький, Ю. І. Губський // Совр. пробл. токсикологии. – 2003. – № 2. – С. 32–38.

9. Братусь В. В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма / В. В. Братусь // Укр. ревматол. журн. – 2003. – № 4. – С. 3–11.

10. Васюк Ю. А. Сравнительное исследование эффективности триметазида МВ и 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата дигидрата при хронической сердечной недостаточности / Ю. А. Васюк, Е. Н. Ющук, Е. Л. Школьник // Терапевтический архив. – 2007. - № 1. – С. 51-58.

11. Визир В. А. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения / В. А. Визир, А. Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2000. – № 4 (18), VII–VIII. – С. 23–33.

12. Викторов И. В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга / И. В. Викторов // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 5–10.

13. Влияние L-аргинина на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения / А. В. Созыкин, Е. А. Ноева, Т. В. Балахонов [и др.] // Терапевт. арх. – 2000. – № 8. – С. 24–27.

14. Воробьева Е. Н. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе болезней системы кровообращения / Е. Н. Воробьева // Бюл. РАМН. – 2005. – № 4. – С. 24–30.

15. Вплив тіотриазоліну на стан ендотеліальної дисфункції і ліпідоперекисний дисбаланс при моно- і комбінованій терапії з метапрололом у хворих на ІХС / О. А. Яковлева, Н. П. Савченко, А. В. Стопінчук, І. Ф. Семененко // Актуальні питання фармац. та мед. науки і практики. – Запоріжжя, 2002. – Вип. 8. – С. 45–249.

16. Гагаріна А. А. Кардіопротектори метаболічного ряду тіотриазолін, цитохром, мілдронат в комплексній терапії аритмій серця при некоронарогенних захворюваннях міокарда: Автореф. дис. канд. мед. наук. — Сімферополь, 2001. — 20 с.

17. Гайдаєв Ю. О. Проблеми здоров'я та напрямки його покращання в сучасних умовах патології / Ю. О. Гайдаєв, В. М. Корнацький // Укр. кардіол. журн.— 2007.— № 5.— С. 12—16.

18. Голиков А. П. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А. П. Голиков, С. А. Бойцов, В. П. Михин // Лечащий врач. – 2003. – № 4. – С. 70–74.

19. Горбась І. М. Контроль артеріальної гіпертензії серед населення: стан проблеми за даними епідеміологічних досліджень / І. М. Горбась // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 2. – С. 21-26.

20. Горбунов Н. В. Активация образования окиси азота, опосредованная метаболитными глутаматными рецепторами в первичных культурах клеток - зерен мозжечка / Н. В. Горбунов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1995. – № 7. – С. 40–48.

21. Губский Ю. И. Геном, метаболизм, болезни, лекарства / Ю. И. Губський, Є. Л. Левицький // Лікування та діагностика. – 2000. – № 4. – С. 23–29.

22. Данилова Л. А. Справочник по лабораторным методам исследования / Л. А. Данилова. – СПб. : Питер, 2003. – 736 с.

23. Дубиніна О. Є. Окислювальний стрес і окислювальна модифікація білків / О. Є. Дубиніна // Медична хімія. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 5–12.

24. Дубкіна О. Ю. Окислювальний стрес і окислювальна модифікація білків / О. Ю. Дубкіна // Мед. хімія. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 43–45.

25. Ельчанинова С. А. Активность внутриклеточных антиоксидантных ферментов у больных гипертонической болезнью / С. А. Ельчанинова, Л. П. Галактионова // Терапевт. арх. – 2000. – № 4. – С. 51–53.

26. Єна Л. М. Вікові особливості структурно-функціонального стану, біоелектричної активності та електричної гомогенності міокарда у практично здорових осіб / Л. М. Єна, В. Є. Кондратюк // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 2. – С. 30–39.

27. Жарінов О. Й. Ремоделювання і дисфункція міокарда шлуночків при артеріальній гіпертензії / О. Й. Жарінов, Н. Д. Оришин // Укр. кардіол. журн. – 1998. – № 6. – С. 48–54.

28. Жарінов О. Й. Холтеровське моніторування електрокардіограми: еволюція клінічного застосування, діагностичні можливості, показання / О. Й. Жарінов, М. С. Сороківський, У. П. Черняга-Ройко // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 1. – С. 122–132.

29. Зайцев В. Г. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия / В. Г. Зайцев, О. В. Островский, В. И. Закревский // Эксперим. клинич. фармакология. – 2003. – Т. 66, № 4. – С. 66–70.

30. Застосування тіотриазоліну і переривистої нормобаричної гіпоксії при лікуванні хворих на ІХС з артеріальною гіпертензією / В. Г. Дейнега, А. М. Мамедов, Н. Ф. Шапран [та ін.] // Актуальні питання фармац. та мед. науки і практики. – Запоріжжя, 2002. – Вип. 8. – С. 64–70.

31. Иванов С. Ю. Точность измерения артериального давления по тонам Короткова в сравнении с осциллометрическим методом / С. Ю. Иванов, Н. И. Лившиц // Вестник аритмологии. – 2005. - № 40. - 55-58.

32. Изменение активности супероксиддисмутазы и содержания пероксинитрита в перитонеальных макрофагах, подвергнутых облучению He-Ne-лазером / Г. И. Клебанов, Е. А. Полтанов, Т. В. Чичук [и др.] // Биохимия. – 2005. – Т. 2, № 12. – С. 1623–1630.

33. Исследуем регуляторные процессы / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко, А. С. Исаева [и др.]. – Донецк : ЧП Бугасова, 2005. – 196 с.

34. Кардіопротектори метаболічної дії: доцільність експериментального і клінічного вивчення / І. С. Чекман, Н. А. Горчакова, М. І. Загородний [та ін.] // Запорожский мед. журн. — 2003. — № 2. — С. 251-252.

35. Ковалева О. Н. Особенности оксидантно-антиоксидантной системы при гипертонической болезни на разных стадиях формирования

гіпертензивного серця / О. Н. Ковалева, С. А. Шаповалова // Укр. кардіологіч. журн. – 1999. – № 1. – С. 25–28.

36. Кондратюк В. Є. Вікові особливості структурно-функціонального стану серця та артерій еластичного типу, системної гемодинаміки, біоелектричної активності міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу / В. Є. Кондратюк, Л. М. Єна // Журн. АМН України. – 2009. – № 1. – С. 98–116.

37. Коркушко О. В. Вікові особливості функціонального стану ендотелію мікросудин / О. В. Коркушко, В. Ю. Лішневська, Г. В. Дужак // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 4. – С. 5-12.

38. Крайдашенко О. В. Порівняльна оцінка впливу метаболічно-активних препаратів на рівень нітрузуючого стресу у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги / О. В. Крайдашенко, О. А. Михайлик // Запорожский медицинский журнал. – 2010. - № 5. – С. 46-49.

39. Крайдашенко О.В. Порівняльна характеристика кардіогемодинамічних показників та тяжкості нітрузуючого стресу у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги / О. В. Крайдашенко, О. А. Михайлик, Г. М. Кашнікова // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2011. - № 1. – С. 89-93.

40. Крайдашенко О. В. Порівняльна характеристика впливу метаболічно-активних засобів на добовий профіль артеріального тиску і варіабельність серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні із ішемічною хворобою серця / О. В. Крайдашенко, О. А. Михайлик, Б. М. Папіашвілі // Вісник морської медицини. – 2011. - № 1. – С. 64-69.

41. Лапач С. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. - К.: МОРИОН, 2002. – 160 с.

42. Лішневська В. Ю. Вибір оптимальної метаболічної терапії у хворих на ІХС літнього віку / В. Ю. Лішневська, М. С. Папута, В. А. Мельникова // Здоров'я України. – 2006. – № 19 (152). – С. 46–47.

43. Лук'янчук В. Д. Проксидантно-антиоксидантний гомеостаз в ранньому постішемичному періоді при профілактичному застосуванні ацелізіну та тіотриазоліну / В. Д. Лук'янчук, К. М. Міщенко, О. Ю. Бибик // Ліки.-2000.-№6.-С.48-51.

44. Лутай М. И. Использование оптических изомеров известных сердечно-сосудистых средств - путь к повышению их эффективности и переносимости / М. И. Лутай, А. Ф. Лысенко, О. И. Моисеенко // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 4. – С. 13-21.

45. Лю Б. Н. Кислородно-перекисная концепция апоптоза и возможные варианты его механизма / Б. Н. Лю // Успехи совр. биологии. –2001. –Т. 121, № 5. – С. 488–501.

46. Малая Л. Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л. Т. Малая, А. Н. Корж, Л. Б. Балковая. – Х. : Торсинг, 2000. – 432 с.

47. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільнорадикальних процесів *in vitro* : метод. рекомендації / Ю. І. Губський, В. В. Дунаєв, І. Ф. Беленічев [та ін.]. – К. : ДФЦ МОЗ України. – 2002. – 26 с.

48. Михайлик Е. А. Динамика нарушений суточного профиля артериального давления у больных гипертонической болезнью и в сочетании со стенокардией напряжения под влиянием метаболической терапии// Матеріали XXVI науково-практичної конференції „Сучасні проблеми створення, дослідження та апробації лікарських засобів”. – Харків, 2009. – С. 57-58.

49. Михайлик Е. А., Крайдашенко О. В. Особенности суточного профиля АД и степень выраженности нитрозирующего стресса у больных гипертонической болезнью и в сочетании со стенокардией напряжения // Матеріали Всеукраїнської конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2009». – Запоріжжя, 2009.

50. Михайлик Е. А., Крайдашенко О. В. Оценка влияния метаболически-активных препаратов на уровень нитрозирующего стресса и кардиогемодинамику у больных гипертонической болезнью в сочетании со стенокардией напряжения// Матеріали Всеукраїнської конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2011». – Запоріжжя, 2011. – С. 45-46.

51. Михайлик О. А. Роль нітрозуючого стресу в формуванні ендотеліальної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги і шляхи її корекції / О. А. Михайлик // Вісник наукових досліджень. – 2011. - № 2. – С. 22-25.

52. Нестеров Ю. И. Атеросклероз: диагностика, лечение, профилактика / Ю. И. Нестеров. – Феникс, 2007. – 256 с.

53. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами (депрессия, деперсонализация) / Е. Е. Дубнина, М. Г. Морозова, Н. В. Леонова [и др.] // Вопр. мед. химии. —2000. —№4. —С. 52—57.

54. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных артериальной гипертензией / О. В. Иванова, А. Н. Рогоза, Т. В. Балахонова [и др.] // Кардиология. – 1998. – № 3. – С. 37–41.

55. Основні шляхи утворення активних форм кисню в нормі та при ішемічних патологіях / Ю. І. Губський, І. Ф. Беленічев, С. І. Коваленко [та ін.] // Совр. пробл. токсикологии. – 2004. – № 2. – С. 8–15.

56. Пат. 57927 А Україна МПК⁷ А61К31/00. Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції / Крайдашенко О. В., Михайлик О. А. - № u201003580; заявл. 29.03. 10; опубл. 25.03.11, Пром. власність. - 2011.

57. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острыми коронарными синдромами - распространенность, значение для

прогноза и выбора тактики лечения / А. Н. Пархоменко, Я. М. Лутай, О. И. [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 4. – С. 20-23.

58. Попов В. В. Вариабельность сердечного ритма: возможности применения в физиологии и клинической медицине / В. В. Попов, Л. П. Фрицше // Укр. мед. часопис. – 2006. – № 2. – С. 24–31.

59. Порівняння ефективності реваскуляризації і медикаментозної терапії із застосуванням триметазидину і відновлення функції міокарда / В. І. Маколкін, Ю. І. Бузішвілі, К. А. Осадчий, Е. Х. Асаткова // Кардіологія. – 2001. – Т. 39, № 3. – С. 18–25.

60. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение первое. Сравнение двух пропорций / А. В. Чубенко, П. Н. Бабич, С. Н. Лапач, Т. К. Ефимцева // Український медичний часопис. – 2003. – № 4. – С. 139-143.

61. Продукты свободнорадикального перекисного окисления и методы их идентификации / И. Ф. Беленичев, Ю. И. Губский, Е. Л. Левицкий [и др.] // Совр. пробл. токсикологии. – 2002. – № 4. – С. 9–14.

62. Радченко А. Д. Нужна ли врачу в Украине стратификация риска пациентов с артериальной гипертензией? / А. Д. Радченко, И. М. Марцovenко, Ю. Н. Сиренко // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 5. – С. 7–16.

63. Радченко Г. Д. Досвід застосування препарату Бісостад у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця / Г. Д. Радченко, Ю. М. Сиренко, І. М. Марцovenко // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 4. – С. 37–44.

64. Регуляция антиоксидантного гомеостаза и системы детоксикации организма гормоном мелатонином. Роль мелатонин-зависимых рецепторов в реализации этой функции / И. Ф. Беленичев, Ю. И. Губский, Е. Л. Левицкий [и др.] // Совр. пробл. токсикологии. – 2003. – №2. – С. 8–17.

65. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Е. Б. Свіщенко, А. Е. Багрій, Л. Н. Ена [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 1. – С. 102–110.

66. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний / В. Н. Ельский, Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, А.М. Салахова // Журн. АМН України. – 2008. – № 14. – С. 51-62.

67. Роль оксида азота в регуляции растяжимости артериальных сосудов у нормо- и гипертензивных крыс / Д. Л. Сонин, А. В. Сыренский, М. М. Галагудза [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2002. – № 6. – С. 15–23.

68. Роль систолического и диастолического давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Р. Г. Оганов, Д. Б. Шестов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – № 1. – С. 10–15.

69. Сидорчук Л. П. Обґрунтування призначення антигіпертензивного лікування хворим на есенціальну артеріальну гіпертензію залежно від індивідуальної фармакогенетичної чутливості / Л. П. Сидорчук, К. М. Амосова // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 5. – С. 35–51.

70. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью / Е. В. Шляхто, А. О. Конради, Д. В. Захаров [и др.] // Кардиология. – 1999. – № 2. – С. 49–55.

71. Тиотриазолин / И. А. Мазур, И. С. Чекман, Б. С. Зименковский, Н. А. Волошин. – Львов : Наутилус, 2005. – 240 с.

72. Тихоненко В. М. Формирование клинического заключения по данным Холтеровского мониторирования. - СПб. : Питер, 2000.- 24 с.

73. Турпаев К. Т. Активные формы кислорода и регуляция экспрессии генов / К. Т. Турпаев // Биохимия. – 2002. – Т.67, №3. – С. 339–352.

74. Фармакобиохимические аспекты противоишемического действия препарата «Тиотриазолин» в условиях эксперимента / В. В. Дунаев, И. Ф. Беленичев, И. А. Мазур [и др.] // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2002. – Вип. 8. – С. 73–81.

75. Фомин В. В. Триметазидин в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: доказательные возможности и перспективы / В. В. Фомин, С. В. Моисеев // Клиницист. – 2007. - № 1. – С. 46-53.

76. Церебропротекторные эффекты антиоксидантов при нейроиммуноэндокринных нарушениях, обусловленных токсическим действием кислородных радикалов / В. В. Дунаев, Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев [и др.] // Совр. пробл. токсикологии. – 2004. – №1. – С. 7–13.

77. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте / В. А. Алмазов, О. А. Беркович, М. Ю. Сытникова [и др.] // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 26–29.

78. Эффективность совместного применения триметазида и β -адреноблокатора для лечения стабильной стенокардии / М. А. Шаленкова, О. П. Алексеева, С. В. Криштопенко, А. К. Семенова // Клин. фармакол. тер. – 2005. - № 3. – С.38-40.

79. 3-Nitrotyrosine modification of SERCA2a in the aging heart: a distinct signature of the cellular redox environment / T. V. Knyushko, V. S. Sharov, T. D. Williams [et al.] // Biochemistry. – 2005. – Vol. 44. – P. 13071–13081.

80. A hydroxyl radical-like species oxidizes cynomolgus monkey artery wall proteins in early diabetic vascular disease / S. Pennathur, J. D. Wagner, C. Leeuwenburgh [et al.] // J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 107. – P. 853–860.

81. A myocardial Nox2 containing NAD(P)H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation / Y. M. Kim, T. J. Guzik, Y. H. Zhang [et al.] // Circ. Res. – 2005. – Vol. 97. – P. 629 – 636

82. Activation of NADPH oxidase during progression of cardiac hypertrophy to failure / J. M. Li, N. P. Gall, D. J. Grieve [et al.] // Hypertension. – 2002. – Vol. 40. – P. 477–484.

83. Acute effects of nitric oxide on left ventricular relaxation and diastolic distensibility in man / W. J. Paulus, P. J. Vantrimpont, A. M. Shah // Circulation. – 1994. – Vol. 89. – P. 2070-2078.

84. Agabiti-Rosei J. Hypertensive left ventricular hypertrophy: Pathophysiological and clinical issues / J. Agabiti-Rosei, M. L. Lorenza // *Blood Pressure*. – 2001. – Vol. 10. – P. 288–298.

85. Aging enhances the sensitivity of endothelial cells toward apoptotic stimuli: important role of nitric oxide / J. Hoffmann, J. Haendeler, A. Aicher [et al.] // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 89. – P. 709–715.

86. Alderton W. K. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition / W. K. Alderton, C. E. Cooper, R. G. Knowles // *Biochem. J.* – 2001. – Vol. 357. – P. 593–615.

87. Alp N. J. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by tetrahydrobiopterin in vascular disease / N. J. Alp, K. M. Channon // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 413–420.

88. Alpha-adrenergic receptor-stimulated hypertrophy in adult rat ventricular myocytes is mediated via thioredoxin-1-sensitive oxidative modification of thiols on Ras / G. M. Kuster, D. R. Pimentel, T. Adachi [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 1192–1198.

89. Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension / J. Redon, M. R. Oliva, C. Tormos [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41. – P. 1096–1101.

90. Apoptotic cascade initiated by angiotensin II in neonatal cardiomyocytes: role of DNA damage / V. Grishko, V. Pastukh, V. Solodushko [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 285. – P. H2364–H2372.

91. Association of nitrotyrosine levels with cardiovascular disease and modulation by statin therapy / M. H. Shishehbor, R. J. Aviles, M. L. Brennan [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* – 2003. – Vol. 289. – P. 1675–1680.

92. Bachschmid M. Redox regulation of vascular prostanoid synthesis by the nitric oxide-superoxide system / M. Bachschmid, S. Schildknecht, V. Ullrich // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2005. – Vol. 338. – P. 536–542.

93. Boger R. H. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the "L-arginine paradox" and acts as a novel

cardiovascular risk factor / R. H. Boger // *J. Nutr.* – 2004. – Vol. 134. – P. 2842–2847.

94. Bonini M. G. Carbon dioxide stimulates the production of thiyl, sulfinyl, and disulfide radical anion from thiol oxidation by peroxynitrite / M. G. Bonini, O. Augusto // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 9749–9754.

95. Cai H. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. The role of oxidant stress / H. Cai, D. G. Harrison // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 87. – P. 840–844.

96. Candel N. S. Cellular oxygen sensing by mitochondria: old questions, new insight / N. S. Candel, P. T. Schumacker // *J. Appl. Physiol.* – 2000. – Vol. 88. – P. 1880–1889.

97. Cardiac-specific overexpression of inducible nitric oxide synthase does not result in severe cardiac dysfunction / J. Heger, A. Godecke, U. Flögel [et al.] // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 90. – P. 93–99.

98. Cerebrovascular nitrosative stress mediates neurovascular and endothelial dysfunction induced by angiotensin II / H. Girouard, L. Park, J. Anrather [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 303–309.

99. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy / A. Ceriello // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26. – P. 1589–1596.

100. Ceriello A. Possible Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Hypertension / A. Ceriello // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31. – P. S181–S184.

101. Characterization of peroxynitrite-oxidized low density lipoprotein binding to human CD36 / R. A. Guy, G. F. Maguire, L. Crandall [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2001. – Vol. 155. – P. 19–28.

102. Chen K. Reactive oxygen species-mediated signal transduction in the endothelium / K. Chen, J. Keane // *Endothelium.* – 2004. – Vol. 11. – P. 109–121.

103. Circulating free nitrotyrosine in obstructive sleep apnea / A. Svatikova, R. Wolk, H. H. Wang [et al.] // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* – 2004. – Vol. 287, № 2. – P. R284 – R287.

104. Controversies in ventricular remodelling / L. H. Opie, P. J. Commerford, B.

J. Gersh, M. A. Pfeffer // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367. – P. 356–367.

105. Davignon J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 27–32.

106. Decreased endogenous antioxidant enzymatic status in essential hypertension / J. Pedro-Botet, M. I. Covas, S. Martin, J. Rubies-Prat // *J. Hum. Hypertens*. – 2000. – Vol. 14. – P. 343–345.

107. Decreased nitric oxide levels and increased calcium content in platelets of hypertensive patients / A. Camilletti, N. Moretti, G. Giacchetti [et al.] // *Am. J. Hypertens*. – 2001. – Vol. 14. – P. (4 Pt 1)

108. Detection of sequence-specific tyrosine nitration of manganese SOD and SERCA in cardiovascular disease and aging / S. Xu, J. Ying, B. Jiang [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. – 2006. – Vol. 290. – P. H2220–H2227.

109. Determinants of platelet activation in human essential hypertension / P. Minuz, P. Patrignani, S. Gaino [et al.] // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43. – P. 64–70.

110. Di Napoli P. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy / P. Di Napoli, A. A. Taccardi, A. Barsotti // *Heart*. — 2005. — Vol. 91. — 161-165.

111. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function / W. Droge // *Physiol. Rev*. – 2002. – Vol. 82. – P. 47–95.

112. Dzau V. J. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) / V. J. Dzau, E. M. Antman, H. R. Black [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 2850–2870.

113. Effects of angiotensin II on vascular endothelial cells: formation of receptor-mediated reactive nitrogen species / M. J. Mihm, S. K. Wattanapitayakul, S. F. Piao [et al.] // *Biochem. Pharmacol*. – 2003. – Vol. 65. – P. 1189–1197.

114. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial / B. R. Chaitman, C. T. Pepine, J. O. Parker [et al.] // *JAMA*. – 2004.

– Vol. 3. – P. 309-316.

115. Endothelial cell activation by endotoxin involves superoxide/NO-mediated nitration of prostacyclin synthase and thromboxane receptor stimulation / M. Bachschmid, S. Thureau, M. Zou, V. Ullrich // *FASEB. J.* – 2003. – Vol. 17. – P. 914–916.

116. Endothelial dysfunction and peroxynitrite formation are early events in angiotensin-induced cardiovascular disorders / S. K. Wattanapitayakul, D. M. Weinstein, B. J. Holycross, J. A. Bauer // *Faseb J.* – 2000. – Vol.14. – P. 271–278.

117. Endothelium-leukocyte interactions under the influence of the superoxide-nitrogen monoxide system / S. I. Galkina, E. V. Dormeneva, M. Bachschmid [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2004. – Vol. 10. – P. 307–316.

118. Escobales N. Oxidative-nitrosative stress in hypertension / N. Escobales, M. J. Crespo // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 231–246.

119. Expression of glutaredoxin in human coronary arteries: its potential role in antioxidant protection against atherosclerosis / M. Okuda, N. Inoue, H. Azumi [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 1483–1487.

120. Factors related to the impact of antihypertensive treatment in antioxidant activities and oxidative stress by-products in human hypertension / G. T. Saez, C. Tormos, V. Giner [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 17. – P. 809–816.

121. Faraci F. M. Reactive oxygen species: influence on cerebral vascular tone / F. M. Faraci // *J. Appl. Physiol.* – 2006. – Vol. 100. – P. 739–743.

122. Genetically reduced antioxidative protection and increased ischemic heart disease risk: The Copenhagen City Heart Study / K. Juul, A. Tybjaerg-Hansen, S. Marklund [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 59–65.

123. Ghosh D. K. Nitric oxide synthases: domain structure and alignment in enzyme function and control / D. K. Ghosh, J. C. Salerno // *Front. Biosci.* – 2003. – Vol. 8. – P. d193–d209.

124. Giordano F. J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure / F. J. Giordano // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 500–508.

125. Griendling K. K. NAD(P)H oxidase. Role in cardiovascular biology and disease / K. K. Griendling, D. Sorescu, M. Ushio-Fukai // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 86. – P. 494–501.

126. Guyenet P. G. The sympathetic control of blood pressure / P. G. Guyenet // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2006. – Vol. 7. – P. 335–346.

127. Halliwell B. *Free radical in Biology and Medicine* / B. Halliwell, M. C. Yutteridge. – Oxford : Clarendon Press, 1999. – 320 p.

128. Hare J. M. Nitroso-redox balance in the cardiovascular system / J. M. Hare // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 2112–2114.

129. Hare J. M. NO/redox disequilibrium in the failing heart and cardiovascular system / J. M. Hare, J. S. Stamler // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 509–517.

130. Heterozygous CuZn-superoxide dismutase deficiency produces vascular phenotype with aging / S. P. Didion, D. A. Kinzenbaw, L. I. Schrader, F. Faraci // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1072–1079.

131. Hoidal J. R. Reactive oxygen species and cell signaling / J. R. Hoidal // *Am. J. Respir Cell. Mol. Biol.* – 2001. – Vol. 25. – P. 661–663.

132. Human atherosclerotic intima and blood of patients with established coronary artery disease contain high density lipoprotein damaged by reactive nitrogen species / S. Pennathur, C. Bergt, B. Shao [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 42977–42983.

133. Imbalance between xanthine oxidase and nitric oxide synthase signaling pathways underlies mechanoenergetic uncoupling in the failing heart / W. F. Saavedra, N. Paolocci, M. E. St. John [et al.] // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 90. – P. 297–304.

134. Increased nitration of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in human heart failure / A. J. Lokuta, N. A. Maertz, S. V. Meethal [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 988–995.

135. Interactions between nitric oxide and peroxynitrite during prostaglandin endoperoxide H synthase-1 catalysis: a free radical mechanism of inactivation / A. Trostchansky, V. B. O'Donnell, D. C. Goodwin [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* –

2007. – Vol. 42. – P. 1029–1038.

136. Interactions of peroxynitrite, tetrahydrobiopterin, ascorbic acid, and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric-oxide synthase / N. Kuzkaya, N. Weissmann, D. G. Harrison, S. Dikalov // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 22546–22554.

137. Intimal thickening of the coronary arteries in infants in relation to family history of coronary artery disease / J. Kaprio, R. Norio, E. Personen, S. Sarna // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – P. 1960–1968.

138. Ischiropoulos H. Biological selectivity and functional aspects of protein tyrosine nitration / H. Ischiropoulos // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003. – Vol. 305. – P. 776–783.

139. Jagtap P. Poly(ADP-ribose) polymerase and the therapeutic effects of its inhibitors / P. Jagtap, C. Szabo // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2005. – Vol. 4. – P. 421–440.

140. Jones S. P. The ubiquitous role of nitric oxide in cardioprotection / S. P. Jones, R. Bolli // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2006. – Vol. 40. – P. 16–23.

141. Kroncke K. D. Nitrosative stress and transcription / K. D. Kroncke // *Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 384. – P. 1365–1377.

142. Labovitz A. J. Doppler echocardiography: the Quantitative Approach / A. J. Labovitz, G. A. Williams. - Philadelphia, 1993. - 600 p.

143. Li J. M. Endothelial cell superoxide generation: regulation and relevance for cardiovascular pathophysiology / J. M. Li, A. M. Shah // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2004. – Vol. 287. – P. 1014–1030.

144. Li J. M. Essential role of the NADPH oxidase subunit p47(phox) in endothelial cell superoxide production in response to phorbol ester and tumor necrosis factor-alpha / J. M. Li, A. M. Mullen, S. Yun // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 90. – P. 143–150.

145. Li J. M. Mechanism of endothelial cell NADPH oxidase activation by angiotensin II. Role of the p47phox subunit / J. M. Li, A. M. Shah // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 12094–12100.

146. Li M. Carbon monoxide protects PC12 cells from peroxynitrite-induced apoptotic death by preventing the depolarization of mitochondrial transmembrane potential / M. Li, Y. N. Cha, Y. J. Surh // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006. – Vol. 342. – P. 984–990.

147. Localization of nitration and chlorination sites on apolipoprotein A-I catalyzed by myeloperoxidase in human atheroma and associated oxidative impairment in ABCA1-dependent cholesterol efflux from macrophages / L. Zheng, M. Settle, G. Brubaker [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280. – P. 38–47.

148. Long-term follow up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction / J. A. Suwaidi, S. Hamasaki, S. T. Higano [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 948–954.

149. Maneen M. J. Peroxynitrite diminishes myogenic activity and is associated with decreased vascular smooth muscle F-actin in rat posterior cerebral arteries / M. J. Maneen, R. Hannah, L. Vitullo [et al.] // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37. – P. 894–899.

150. Matsushita H. Cyclic strain induces reactive oxygen species production via an endothelial NAD(P)H oxidase / H. Matsushita, K. K. Lee, P. S. Tsao // *J. Cell. Biochem.* – 2001. – Vol. 81. – P. 99–106.

151. Mechanism of reaction of myeloperoxidase with nitrite / U. Burner, P. G. Furtmüller, A. J. Kettle [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 20597–20601.

152. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase / T. J. Guzik, S. Mussa, D. Gastaldi [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 1656–1662.

153. Mihm M. J. Nitrotyrosine causes selective vascular endothelial dysfunction and DNA damage / M. J. Mihm, L. Jing, J. A. Bauer // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 182–187.

154. Mitochondrial nitric-oxide synthase: enzyme expression, characterization, and regulation / V. Haynes, S. Elfering, N. Traaseth, C. Giulivi // *J. Bioenerget. Biomembr.* – 2004. – Vol. 36. – P. 341–346.

155. Modifications of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase induced by increasing concentrations of peroxynitrite: early recognition by 20S proteasome / D. P. Buchczyk, T. Grune, H. Sies, L. O. Klotz // *Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 384. – P. 237–241.

156. Mur L. A. NO way to live; the various roles of nitric oxide in plant-pathogen interactions / L. A. Mur, T. W. Carver, E. Prats // *J. Exp. Bot.* – 2006. – Vol. 57, № 1. – P. 489–505.

157. NADPH oxidase-dependent redox signalling in cardiac hypertrophy, remodelling and failure / C. E. Murdoch, M. Zhang, A. C. Cave, A. M. Shah // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 71. – P. 208–215.

158. Neuronal nitric oxide synthase negatively regulates xanthine oxidoreductase inhibition of cardiac excitation-contraction coupling / S. A. Khan, K. Lee, K. M. Minhas [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101. – P. 15944–15948.

159. Nicholls S.J. Formation of dysfunctional high-density lipoprotein by myeloperoxidase / S. J. Nicholls, L. Zheng, S. L. Hazen // *Trends. Cardiovasc. Med.* – 2005. – Vol. 15. – P. 212–219.

160. Nitration and functional loss of voltage-gated K⁺ channels in rat coronary microvessels exposed to high glucose / H. Li, D. D. Gutterman, N. J. Rusch [et al.] // *Diabetes.* – 2004. – Vol. 53. – P. 2436–2442.

161. Nitration and Inactivation of IDO by Peroxynitrite / H. Fujigaki, K. Saito, F. Lin [et al.] // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176, № 1. – P. 372 – 379.

162. Nitric oxide and cardiac function: ten years after, continuing / P. B. Massion, O. Feron, C. Dessy, J. L. Balligand // *Circ. Res.* – 2003. – Vol. 93. – P. 388–398.

163. Nitric oxide is consumed, rather than conserved, by reaction with oxyhemoglobin under physiological conditions / M. S. Joshi, T. B. Ferguson, T. H. Han [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 2002. – Vol. 99. – P. 10341–10346.

164. Nitric oxide partitioning into mitochondrial membranes and the control of respiration at cytochrome c oxidase / S. Shiva, P. S. Brookes, R. P. Patel [et al.] //

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – Vol. 98. – P. 7212–7217.

165. Nitric oxide-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase / O. V. Evgenov, P. Pacher, P. M. Schmidt [et al.] // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2006. – Vol. 5. – P. 755–768.

166. Nitroglycerin reperfusion reduces ischemia-reperfusion injury in non-heart-beating donor lungs / T. M. Egan, S. C. Hoffmann, M. Sevala [et al.] // *J. Heart. Lung. Transplant.* – 2006. – Vol. 25. – P. 110–119.

167. Nitrosative Stress Enhances S-nitrosation Of Peroxiredoxins In The Heart / M. Reinartz, Z. Ding, A. Godecke, J. Schrader // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116. – P. 82.

168. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch [et al.] // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.

169. North American Society of Pacing and Electrophysiology. Standards of Professional Practice for the Allied Professional in Pacing and Electrophysiology / M. T. Gura, R. S. Bubien, K. M. Belco [et al.] // *PACE.* – 2003. – Vol.26. – P. 127-131.

170. Novel effects of nitric oxide / K. L. Davis, E. Martin, I. V. Turko, F. Murad // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2001. – Vol. 41. – P. 203–236.

171. Ohashi M. Peroxynitrite hyperpolarizes smooth muscle and relaxes internal carotid artery in rabbit via ATP-sensitive K⁺ channels / M. Ohashi, F. Faraci, D. Heistad // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – P. H2244–H2250.

172. Overexpression of endothelial nitric oxide synthase accelerates atherosclerotic lesion formation in apoE-deficient mice / M. Ozaki, S. Kawashima, T. Yamashita [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110. – P. 331–340.

173. Oxidant stress from nitric oxide synthase-3 uncoupling stimulates cardiac pathologic remodeling from chronic pressure load / E. Takimoto, H. C. Champion, M. Li [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 1221–1231.

174. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension / U. Landmesser, S. Dikalov, S. R. Price [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111. – P. 1201–1209.

175. Oxidative stress in human hypertension: association with antihypertensive treatment, gender, nutrition, and lifestyle / N. C. Ward, J. M. Hodgson, I. B. Puddey [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2004. – Vol. 36. – P. 226–232.

176. Pacher P. Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease / P. Pacher, J. S. Beckman, L. Liaudet // *Physiol. Rev.* – 2007. – Vol. 87. – P. 315-424.

177. Paterick T. E. Endothelial function and cardiovascular prevention: role of blood lipids, exercise, and other risk factors / T. E. Paterick, G. F. Fletcher // *Cardiology in Review.* – 2001. – Vol. 9. – P. 282–286.

178. Paulus W. J. NO and cardiac diastolic function (Review) / W. J. Paulus, A. M. Shah // *Cardiovascular Research.* – 1999. – Vol. 43. – P. 595-606.

179. Peluffo G. Biochemistry of protein tyrosine nitration in cardiovascular pathology / G. Peluffo, R. Radi // *Cardiovascular Research.* – 2007. – Vol. 2. – P. 291–302.

180. Periferal vascular endothelial function testing for the diagnosis of coronary artery disease / Z. Jambric, L. Venneri, A. Varga [et al.] // *Amer. Heart J.* – 2004. – Vol. 41. – P. 684–689.

181. Peroxynitrite generated by inducible nitric oxide synthase and NADPH oxidase mediates microglial toxicity to oligodendrocytes / J. Li, O. Baud, T. Vartanian [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2005. – Vol. 102. – P. 9936–9941.

182. Peroxynitrite induces apoptosis in rat aortic smooth muscle cells: possible relation to vascular diseases / J. Li, W. Li, J. Su [et al.] // *Exp. Biol. Med.* – 2004. – Vol. 229. – P. 264–269.

183. Peroxynitrite inhibits Ca²⁺-activated K⁺ channel activity in smooth muscle of human coronary arterioles / Y. Liu, K. Terata, Q. Chai [et al.] // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 91. – P. 1070–1076.

184. Peroxynitrite is a major trigger of cardiomyocyte apoptosis in vitro and in vivo / S. Levrard, C. Vannay-Bouchiche, B. Pesse [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* –

2006. – Vol. 41. – P. 886–895.

185. Peroxynitrite is a potent inhibitor of NF-kappa B activation triggered by inflammatory stimuli in cardiac and endothelial cell lines / S. Levrاند, B. Pesse, F. Feihl [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280. – P. 34878–34887.

186. Peroxynitrite reduces vasodilatory responses to reduced intravascular pressure, calcitonin gene-related peptide, and cromakalim in isolated middle cerebral arteries / D. S. DeWitt, B. P. Mathew, J. M. Chaisson, D. S. Prough // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2001. – Vol. 21. – P. 253–261.

187. Plasma hydrogen peroxide production in human essential hypertension: role of heredity, gender, and ethnicity / R. J. Parmer, F. Lacy, M. T. Kailasam [et al.] // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36. – P. 878–884.

188. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients / F. Perticone, R. Ceravolo, A. Pujia [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 191–196.

189. Protein S-nitrosylation: purview and parameters / D. T. Hess, A. Matsumoto, S. O. Kim [et al.] // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 150–166.

190. Protein tyrosine nitration in hydrophilic and hydrophobic environments / S. Bartesaghi, G. Ferrer-Sueta, G. Peluffo [et al.] // *Amino Acids.* – 2007. – Vol. 32. – P. 501–515.

191. Quantitative assessment of tyrosine nitration of manganese superoxide dismutase in angiotensin II-infused rat kidney / W. Guo, T. Adachi, R. Matsui [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 285. – P. H1396–H1403.

192. Radi R. Nitric oxide, oxidants, and protein tyrosine nitration / R. Radi // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101. – P. 4003–4008.

193. Radi R. Peroxynitrite reactions and formation in mitochondria / R. Radi, A. Cassina, R. Hodara // *Free Radic. Biol. Med.* – 2002. – Vol. 33. – P. 1451–1464.

194. Rapid and Selective Oxygen-regulated Protein Tyrosine Denitration and Nitration in Mitochondria / T. Koeck, X. Fu, S. L. Hazen [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279, № 26. – P. 27257–27262.

195. Redox regulation: a new challenge for pharmacology / D. Frein, S. Schildknecht, M. Bachschmid, V. Ullrich // *Biochem. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 70. – P. 811–823.

196. Reduction in extracellular superoxide dismutase activity in African-American patients with hypertension / L. Zhou, W. Xiang, J. Potts [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2006. – Vol. 41. – P. 1384–1391.

197. Regulation of apoptosis by nitrosative stress / K. M. Kim, P. K. Kim, Y. G. Kwon [et al.] // *J. Biochem. Mol. Biol.* – 2002 – Vol. 35. – P. 127–133.

198. Regulation of intracellular calcium by a signalling complex of IRAG, IP3 receptor and cGMP kinase Ibeta / J. Schlossmann, A. Ammendola, K. Ashman [et al.] // *Nature.* – 2000. – Vol. 404. – P. 197–201.

199. Rizzoni D. Endothelial dysfunction in hypertension: fact or fantasy? / D. Rizzoni // *Journal of Hypertension.* – 2000. – Vol. 20, № 8. – P. 1479–1481.

200. Robinson K. M. Synthesis of peroxynitrite from nitrite and hydrogen peroxide / K. M. Robinson, J. S. Beckman // *Method. enzymol.* – 2005. – Vol. 396. – P. 207–214.

201. Role for nitrosative stress in diabetic neuropathy: evidence from studies with a peroxynitrite decomposition catalyst / J. G. Obrosova, J. G. Mabley, Z. Zsengeller [et al.] // *FASEB J.* – 2005. – Vol. 19. – P. 401–403.

202. Role of nitric oxide during coronary endothelial dysfunction after myocardial infarction / A. Bergers, L. Van Nassauw, J. P. Timmerans, C. Vrints // *Eur. J. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 13. – P. 60–70.

203. Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure / D. B. Sawyer, D. A. Siwik, L. Xiao [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2002. – Vol. 34. – P. 379–388.

204. Role of reactive oxygen species and NAD(P)H oxidase in alpha(1)-adrenoceptor signaling in adult rat cardiac myocytes / L. Xiao, D. R. Pimentel, J. Wang [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. C 926–C 934.

205. Romero N. Red blood cells in the metabolism of nitric oxide-derived peroxynitrite / N. Romero, A. Denicola., R. Radi // *IUBMB Life.* – 2006. – Vol. 58. –

P. 572–580.

206. Rubbo H. Nitric oxide-oxygen radicals interactions in atherosclerosis / H. Rubbo, C. Batthyany, R. Radi // *Biol. Res.* – 2000. – Vol. 33. – P. 167–175.

207. Sawa T. Tyrosine nitration by peroxynitrite formed from nitric oxide and superoxide generated by xanthine oxidase / T. Sawa, T. Akaike, H. Maeda // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 32467–32474.

208. Schafer F. Q. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathion disulfide/glutathione couple / F. Q. Schafer, R. G. Buettner // *Free Radic. Biol. Med.* – 2001. – Vol. 30. – P. 1191–1212.

209. Singel D. J. Chemical physiology of blood flow regulation by red blood cells: the role of nitric oxide and S-nitrosohemoglobin / D. J. Singel, J. S. Stamler // *Annu. Rev. Physiol.* – 2005. – Vol. 67. – P. 99–145.

210. Sites and mechanisms of aconitase inactivation by peroxynitrite: modulation by citrate and glutathione / D. Han, R. Canali, J. Garcia [et al.] // *Biochemistry.* – 2005. – Vol. 44. – P. 11986–11996.

211. Stocker R. Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis / R. Stocker, J. F. Keaney // *Physiol. Rev.* – 2004. – Vol. 84, № 1. – P. 1381–1478.

212. Stoichiometric relationships between endothelial tetrahydrobiopterin, endothelial NO synthase (eNOS) activity, and eNOS coupling in vivo: insights from transgenic mice with endothelial-targeted GTP cyclohydrolase 1 and eNOS overexpression / J. K. Bendall, N. J. Alp, N. Warrick N [et al.] // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 97. – P. 864–871.

213. Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension: modulation of nitric oxide synthesis by salt intake / N. Fujiwara, T. Osanai, T. Kamada [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101, № 8. – P. 856–861.

214. Sugiyama T. Tetrahydrobiopterin Recycling is a Key Determinant of eNOS-dependent Pathways for Oxidative and Nitrosative Stress in Vascular Endothelium / T. Sugiyama, T. Michel // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – P.404–405.

215. Superoxide dismutase and the death of motoneurons in ALS / J. S. Beckman, A. G. Estevez, J. P. Crow, L. Barbeito // Trends Neurosci. – 2001. – Vol. 24. – P. S15–S20.

216. Szocs K. Endothelial dysfunction and reactive oxygen species production in ischemia/reperfusion and nitrate tolerance: review / K. Szocs // Gen. Physiol. Biophys. – 2004. – Vol. 32. – P. 265–295.

217. Taddei S. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications / S. Taddei, A. Salvetti // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20. – P. 1671–1674.

218. Takimoto E. Role of Oxidative Stress in Cardiac Hypertrophy and Remodeling / E. Takimoto, D. A. Kass // Hypertension. – 2007. – Vol. 49. – P. 241

219. The antianginal drug trimetazidine reduces neutrophil-mediated cardiac reperfusion injury / I. Tritto, P. Wang, P. Kuppusamy [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2005. – Vol. 1. – P. 89-98.

220. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase / P. F. Kantor, A. Lucien, R. Kozak [et al.] // Circ. Res. – 2000. – Vol. 86. – P. 580–586.

221. The modulation of oxygen radical production by nitric oxide in mitochondria / T. M. Sarkela, J. Berthiaume, S. Elfering [et al.] // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 6945–6949.

222. The peroxynitrite decomposition catalyst FP15 improves ageing-associated cardiac and vascular dysfunction / T. Radovits, L. Seres, D. Gero [et al.] // Mech. Ageing Dev. – 2007. – Vol. 128, № 2. – P. 173–181.

223. The role of tetrahydrobiopterin in the regulation of neuronal nitric-oxide synthase-generated superoxide / G. M. Rosen, P. Tsai, J. Weaver [et al.] // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 40275–40280.

224. Touyz R. M. Reactive oxygen species and angiotensin II signaling in vascular cells: implications in cardiovascular disease / R. M. Touyz // J. Med. Biol. Res. – 2004. – Vol. 37. – P. 1263–1273.

225. Touyz R. M. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? / R. M. Touyz // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 44. – P. 248–252.

226. Trostchansky A. Lipid nitration and formation of lipid-protein adducts: biological insights / A. Trostchansky, H. Rubbo // *Amino Acids*. – 2006. – Vol.24. – P.

227. Tumor necrosis factor-alpha and myocardial remodeling in progression of heart failure: a current perspective / W. S. Bradham, B. Bozkurt, H. Gunasinghe [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – Vol. 53. – P. 822–830.

228. Turko I. V. Protein nitration in cardiovascular diseases / I. V. Turko, F. Murad // *Pharmacol. Rev.* – 2002. – Vol. 54. – P. 619–634.

229. Unraveling peroxynitrite formation in biological systems / R. Radi, G. Peluffo, M. N. Alvarez [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2001. – Vol. 30. – P. 463–488.

230. Upmancis R. K. Oxidative alterations of cyclooxygenase during atherogenesis / R. K. Upmancis, R. S. Deeb, D. P. Hajjar // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* – 2006. – Vol. 80. – P. 1–14.

231. Urate produced during hypoxia protects heart proteins from peroxynitrite-mediated protein nitration / R. J Teng, Y. Z. Ye, D. A. Parks, J. S. Beckman // *Free Radic. Biol. Med.* – 2002. – Vol. 33. – P. 1243–1249.

232. Vascular consequences of endothelial nitric oxide synthase uncoupling for the activity and expression of the soluble guanylyl cyclase and the cGMP-dependent protein kinase / T. Munzel, A. Daiber, V. Ullrich, A. Mulsch // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 1551–1557.

233. Vasodilator dysfunction in aged SHR: changes in NO synthetase III and soluble guanylate cyclase expression and in superoxide anion production / J. Bauersachs, A. Bouloumie, A. Mulsh [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 1998. – Vol. 37. – P. 722–729.

234. Volpe M. Challenging hypertension: how to diagnose and treat resistant hypertension in daily clinical practice / M. Volpe, G. Tocci // *Expert Reviews in Cardiovascular Therapy*. - 2010. - Vol. 8. - P. 811-820.

235. Willerson J. T. Endothelial dysfunction / J. T. Willerson, D. J. Kereiakes // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 2060–2061.

236. Zimmet J. M. Nitroso-Redox Interactions in the Cardiovascular System / J. M. Zimmet, J. M. Hare // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 1531–1544.