

УДК: 616.12-008.331.1-002.2-08

МОЖЛИВІ ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В УМОВАХ КОМОРБІДНОСТІ

Бурмак Ю.Г., Петров Є.Є., Треумова С.І., Іваницька Т.А., Козленко Т.В.

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Значна розповсюдженість серцево-судинної патології у структурі захворюваності населення, що формує до двох третин всіх фатальних випадків і майже половина з котрих обумовлена гіпертонічною хворобою (ГХ) [17], а також динаміка збільшення захворюваності на ГХ є загальновідомим фактом [9, 11, 16]. Наголошується, що доля населення із підвищеним артеріальним тиском з віком збільшується, сягаючи 80% в похилому и старечому віці, а ефективність лікування спостерігається лише у шостій частини пацієнтів [2, 8, 35], що є передумовою пошуку дієвих заходів для розробки і внесення певних коректив до діагностичної, лікувальної стратегії і тактики. Більш глибокому розумінню як механізмів регуляції артеріального тиску, так і їх порушень у хворих на ГХ сприяло висвітлення ролі функції ендотелію, а подальше вивчення імунозапальних механізмів у розвитку судинної патології і її прогресуванні сформувало таке поняття, як хронічне системне запалення [3, 4, 13, 14, 15, 18, 29, 30].

Беззаперечним є факт того, що особливістю внутрішньої патології на сьогоденному етапі є її коморбидність і правомірним також є таке поняття, як синдром взаємного обтяження [21, 22, 25, 31, 33], при цьому ГХ не є виключенням, а її коморбідний перебіг може погіршувати прогноз захворювання у цілому [27, 28]. Не є також виключенням сполучання ГХ із патологією травної системи і, в тому числі, із пептичною виразкою (ПВ) дванадцятипалої кишки (ДПК), що може сприяти ускладненню діагностики, модифікації клінічних проявів і якості лікування [20].

З урахуванням даних досліджень щодо ролі імунної відповіді і адаптації імунної системи у хворих на ГХ, змінах функції ендотелію у формуванні та прогресування захворювання [10, 12] на попередньому етапі досліджень було знайдено, що для хворих на ГХ в умовах коморбідності притаманними є порушення функції ендотелію і підвищеного тромбогенного ризику в умовах активації прозапальних потенцій сироватки крові та оксидативного стресу [26], що урахувалось як додатковий критерій обтяження перебігу ГХ і потребувало пошук можливих дієвих заходів впливу на виявлені порушення. Ураховуючи, що ефективність терапії ГХ передбачає не тільки досягнення цільового рівню артеріального тиску, але й уповільнення темпів ураження органів-мішеней, а також із розумінням багатовекторності функції ендотелію і біологічного значення процесів пероксидації ліпідів клітинних мембран ми вважали, що

одними з визначальних напрямів корекції дисфункції ендотелію і підвищеної активності ліпопероксидації є використання засобів антигіпоксичного, цитопротекторного напрямому дії із оптимізацією функціонального стану ендотелію судин та антиоксидантного захисту ліпідів клітинних мембран, що і стало передумовою проведення нашого дослідження.

Мета дослідження – вивчити та проаналізувати вплив комбінованого лікування із застосуванням комбінації донатору оксиду азоту та селен-вмісного засобу на динаміку змін деяких показників системного запалення у хворих на гіпертонічну хворобу в умовах коморбідного перебігу із пептичною виразкою дванадцятипалої кишки.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 69 хворих (40 чоловіків і 29 жінок середнім віком $44,5 \pm 2,8$ років) ГХ II стадії (медикаментозно контрольована гіпертензія), що сполучалась із ПВ ДПК (поза загостренням); референтні показників було отримано дослідженням 23 практично здорових осіб, стать і вік котрих не відрізнялись від таких у досліджених хворих. В залежності від отримуваного лікування хворі були розподілені на дві групи: основну (37 осіб), до складу котрої увійшли хворі, що окрім загальноприйнятого лікування (протокол) отримували 4000 мг/доб L-аргініну аспартату (5,0 розчину тівортину аспартату 4 рази на добу під час їжі) та 50 мкг/доб селену (по 2 таблетки селену активного вранці), та групу зіставлення (32 особи), що отримували тільки загальноприйняте лікування; забір крові здійснювався двічі: до початку лікувальних заходів та через місяць.

Вивчення вмісту у сироватці крові про- (TNF α , IL-1 β) і протизапального (IL-10) цитокінів (Цк) здійснювали твердофазним імуноферментним методом (набір реактивів ProCob, СПБ). Вміст проміжних (дієнові кон'югати – ДК) та кінцевого (малоновий діальдегід – МДА) продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), кінцевих стабільних метаболітів оксиду азоту їх сумарного вмісту (NO x) у плазмі крові (реактив Грися), а також тканинну складову первинного гемостазу (за ристоміцин-індукованою агрегацією тромбоцитів (PIAT) вивчали спектрофотометрично.

Обстеження хворих проводилися двічі - до та через місяць від початку лікування; обробка отриманих даних проводилася з використанням методів варіаційної статистики (пакети прикладних програм Statistika 6.0).

Результати та їх обговорення

Дослідженням профілю сироваткових Цк було знайдено підвищення вмісту як прозапальних TNF- α , IL-1 β (у порівнянні із референтними даними більш, ніж у 2 рази), так і протизапального IL-10, що також відмічено в інших дослідженнях та акцентовано увагу на їх участі в індукції і підтриманні хронічного системного запалення низького рівню [6, 19, 34].

Показники цитокінового профілю, активності пероксидації ліпідів, сумарного вмісту метаболітів оксиду азоту і тканинної складової первинного гемостазу до і після лікування хворих на ГХ в умовах коморбідності із ПВ ДПК

Показники	Практично здорові (n = 23)	Хворі на ГХ із коморбідною ПВ ДПК	
		Група зіставлення, до/після лікування (n = 32)	Основна група, до/після лікування (n = 37)
TNF α , пг/мл	20,3 \pm 1,4	<u>48,9\pm2,3</u> ^{***} 26,1 \pm 2,1 $\Delta\Delta\Delta$	<u>51,2\pm3,5</u> ^{***} 21,2 \pm 1,3 $\Delta\Delta\Delta\Diamond$
IL-1 β , пг/мл	11,4 \pm 1,3	<u>26,1\pm2,7</u> ^{***} 19,3 \pm 2,3 ^{***}	<u>26,3\pm2,7</u> ^{***} 13,0 \pm 2,2 $\Delta\Delta\Delta\Diamond$
IL-10, пг/мл	34,1 \pm 4,2	<u>43,1\pm3,9</u> [*] 37,2 \pm 2,5	<u>40,8\pm3,7</u> [*] 35,1 \pm 3,2
TNF α /IL-10	0,58 \pm 0,03	<u>1,13\pm0,10</u> ^{***} 0,73 \pm 0,09 $\Delta\Delta$	<u>1,29\pm0,21</u> ^{***} 0,61 \pm 0,05 $\Delta\Delta\Delta$
IL-1 β /IL-10	0,32 \pm 0,03	<u>0,76\pm0,06</u> ^{***} 0,57 \pm 0,04 ^{***$\Delta\Delta\Delta$}	<u>0,77\pm0,04</u> ^{***} 0,37 \pm 0,04 ^{$\Delta\Delta\Delta\Diamond\Diamond$}
МДА, мкмоль/л	3,23 \pm 0,06	<u>6,55\pm0,28</u> ^{***} 5,84 \pm 0,29 ^{***}	<u>6,59\pm0,29</u> ^{***} 4,87 \pm 0,28 ^{***$\Delta\Delta\Delta\Diamond$}
ДК, мкмоль/л	9,21 \pm 0,09	<u>17,89\pm0,31</u> ^{***} 15,51 \pm 0,35 ^{***$\Delta\Delta\Delta$}	<u>17,87\pm0,32</u> ^{***} 12,77 \pm 0,38 ^{***$\Delta\Delta\Delta\Diamond\Diamond$}
NO $_x$, мкмоль/л	26,3 \pm 1,1	<u>17,7\pm1,0</u> ^{***} 19,4 \pm 1,4 ^{***}	<u>17,8\pm1,1</u> ^{***} 23,3 \pm 1,3 ^{***$\Delta\Delta\Delta\Diamond$}
PIAT, %	94,06 \pm 2,11	<u>136,9\pm4,9</u> ^{***} 128,6 \pm 3,8 ^{***}	<u>137,6\pm4,8</u> ^{***} 114,9 \pm 4,1 ^{***$\Delta\Delta\Delta\Diamond$}

Примітка: вірогідність розбіжностей із референтними значеннями: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001; внутрішньогрупові розбіжності (до/після лікування): Δ - p<0,05, $\Delta\Delta$ - p<0,01, $\Delta\Delta\Delta$ - p<0,001; розбіжності між групами хворих (після лікування): \Diamond - p<0,05, $\Diamond\Diamond$ - p<0,01, $\Diamond\Diamond\Diamond$ - p<0,001.

Показовими в цьому аспекті були також й ідекси співвідношень TNF- α /IL-10 та IL-1 β /IL-10, які були суттєво підвищеними у хворих на коморбідну патологію, при цьому найбільш значущим було підвищення співвідношення TNF α /IL-10 (перевищення референтних значень у 2 рази), що відбивало наявність прозапальної цитокінової активності і наявність чого у хворих на ГХ було вказано в інших дослідженнях [5, 13, 18]. Визначенням у крові проміжних (ДК) та кінцевого (МДА) продуктів ПОЛ у хворих із коморбідним перебігом ГХ знайдено підвищений, порівняно з референтною нормою, їх вміст майже у 2 рази, що відбивало наявність оксидативного стресу, на участь котрого в

механізмах реалізації артеріальної гіпертензії наголошувалось в інших дослідженнях [4, 5, 18, 23], зазначаючи при цьому важливість ролі антиоксидантної системи в нівелюванні активних форм кисню [23, 24]. Вивченням вмісту у крові сумарного вмісту стабільних кінцевих метаболітів оксиду азоту, як показника, що відбиває стан ендотелію, порівняно з референтними даними визначено вірогідне його зниження у 1,5 рази, при цьому було знайдено негативний кореляційний зв'язок між NO_x і прозапальними $\text{TNF}\alpha$ ($r = -0,30$; $p < 0,01$) та $\text{IL-1}\beta$ ($r = -0,28$; $p < 0,01$). Зазначимо, що у ряді робіт також відмічалось наявність зв'язку між Цк і нітрокислом у хворих на ГХ [1, 4, 19], що підкреслювало їх спільну участь у механізмах реалізації артеріальної гіпертензії. Суттєві зсуви було знайдено і у показниках вмісту тканинної складової первинного гемостазу, як маркеру підвищеного тромбогенного ризику [6, 7] – його значення майже у 1,5 рази перевищувало референтні дані, при цьому було знайдено прямий зв'язок між РІАТ і прозапальними Цк - $\text{TNF}\alpha$ ($r = +0,28$; $p < 0,01$) і $\text{IL-1}\beta$ ($r = +0,26$; $p < 0,05$), а також негативний зв'язок РІАТ з NO_x ($r = -0,27$; $p < 0,01$). Таким чином, аналіз профілю сироваткових Цк, вмісту продуктів ПОЛ, NO_x , а також оцінка тканинної складової первинного гемостазу у хворих на ГХ у поєднанні з ПВ ДПК свідчили про підвищену прозапальну цитокінову активність сироватки крові, обумовлену високим вмістом переважно прозапальних Цк, наявність оксидативного стресу, а зниження NO_x та значне підвищення РІАТ відбивало наявність порушення функції ендотелію та підвищення тромбогенного ризику, при цьому знайдені між аналізованими показниками кореляційні зв'язки підкреслювали їх спільність у механізмах формування виявлених порушень.

Аналіз отриманих результатів у хворих коморбідною патологією після лікування свідчив про наявність позитивної динаміки і регресу виявлених порушень, при цьому динаміка позитивних змін була більш вираженою за умов комбінованого лікування. Так, у хворих основної групи зниження прозапальних $\text{TNF}\alpha$ і $\text{IL-1}\beta$ (у 2,4 та 2 рази порівняно з вихідними даними) було більш значущим, їх вміст був нижчим за такий хворих групи зіставлення (в 1,2 раз та майже у 1,5 рази відповідно) і практично не відрізнявся від референтних показників. При цьому, динаміка зниження індексів співвідношень $\text{TNF-}\alpha/\text{IL-10}$ та $\text{IL-1}\beta/\text{IL-1}$ була суттєвою (більше, ніж у 2 рази), а їх значення були в 1,2 та 1,5 разів меншими, ніж у хворих групи зіставлення, що свідчило про більш виражене зменшення дисбалансу Цк. Вказану динаміку зниження прозапальної активності сироватки крові супроводжував суттєвий регрес показників окислювального стресу, а саме – зниження проміжних (в 1,4 рази) і кінцевого (в 1,35 рази) продуктів ПОЛ, а вміст ДК і МДА, хоча і залишався підвищеним порівняно з референтною нормою, був зниженим за такий у хворих загальноприйнятого лікування більше, ніж у 1,2 рази. Більш суттєвим було і підвищення вмісту у плазмі крові NO_x (в 1,3 рази проти 1,1 рази у хворих загальноприйнятого лікування),

що свідчило про зменшення порушень метаболізму нітрокисиду, при цьому його рівень в 1,2 рази перевищував такий групи зіставлення, що також супроводжувала динаміка зниження (в 1,2 рази, у хворих групи зіставлення – в 1,05 рази) тканинної складової первинного гемостазу і вірогідно низьке його значення у порівнянні із хворими загальноприйнятого лікування. Отримані дані, таким чином, дозволили зробити наступні висновки.

Висновки.

1. У хворих на ГХ і коморбідну ПВ ДПК має місце підвищення цитокінової прозапальної активності сироватки крові, обумовленою високим вмістом переважно прозапальних цитокінів, що відбувається в умовах оксидативного стресу, а порушення метаболізму нітрокисиду із зниженням його вмісту та значне підвищення тканинної складової первинного гемостазу відбиває наявність дисфункції ендотелію і підвищеного тромбогенного ризику.

2. Використання у загальноприйнятому лікуванні комбінації донатора оксиду азоту із селен-вмісним засобом супроводжується більш швидким відновленням цитокінового балансу, зменшенням активності ліпопероксидації, сприяє відновленню метаболізму нітрокисиду і зниженню ристоміцин-індукованої агрегації тромбоцитів.

МОЖЛИВІ ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В УМОВАХ КОМОРБІДНОСТІ

Бурмак Ю.Г., Петров Є.Є., Треумова С.І., Іваницька Т.А, Козленко Т.В.

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Мета дослідження - вивчити та проаналізувати вплив комбінованого лікування із застосуванням комбінації донатору оксиду азоту та селен-вмісного засобу на динаміку змін деяких показників системного запалення у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) в умовах коморбідного перебігу із пептичною виразкою (ПВ) дванадцятипалої кишки (ДПК).

Матеріали та методи. Проаналізовано результати лікування 40 чоловіків та 29 жінок, хворих на ГХ II стадії та коморбідну ПВ ДПК (вік $44,5 \pm 2,8$ років), з котрих 32 пацієнта отримували загальноприйняте лікування, а 37 додатково призначали комбінацію тівортіну аспартату и селен-активу. До початку та через місяць лікування вивчали вміст цитокінів (Цк) сироватки крові (TNF α , IL-1 β , IL-10) (імуноферментний метод), методом спектрофотометрії визначали рівень дієнових кон'югатів (ДК), малонового діальдегіду (МДА), сумарний вміст метаболітів нітрокисиду (NO x) в плазмі крові та ристоміцин-індуковану агрегацію тромбоцитів (РІАТ).

Результати. Аналізом показників системного запалення у вихідному дослідженні було знайдено підвищення прозапальної цитокінової активності сироватки крові, обумовленої високим вмістом переважно прозапальних ЦК (TNF α , IL-1 β) в умовах оксидативного стресу (підвищення ДК, МДА), порушення функції ендотелію (зниження NO x) та підвищення маркеру тромбогенного ризику (PIAT). Знайдено негативні кореляційні зв'язки між прозапальними Цк і NO x , NO x і PIAT та позитивні - між PIAT і прозапальними Цк, що свідчило про їх спільність у механізмах формування знайдених порушень. Зіставлення отриманих результатів після проведеного лікування показало суттєве зниження вираженості дисбалансу Цк (TNF α /IL-10, IL-1 β /IL-10) переважно за рахунок зниження TNF α та IL-1 β , зниження ліпоперекисної активності, підвищення метаболізму нітроксиду та зниження індукованої агрегації тромбоцитів, при цьому у хворих, що отримували комбіноване лікування позитивна динаміка змін показників хронічного системного запалення була вірогідно вищою.

Заключення. Проведене дослідження дозволяє зробити висновок, що у хворих на ГХ і коморбідну ПВ ДПК має місце суттєве підвищення маркерів хронічного системного запалення, при цьому вірогідно висока динаміка їх зниження спостерігається за умов включення до лікувальної програми комбінації донатору оксиду азоту та селен-вмісного засобу.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, коморбідність, системне запалення, цитокіни, оксидативний стрес, дисфункція ендотелію, лікування.

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ

Бурмак Ю.Г., Петров Е.Е., Треумова С.И., Иваницкая Т.А, Козленко Т.В.

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Цель исследования - изучить и проанализировать влияние комбинированного лечения с применением комбинации донатора оксида азота и селен-содержащего средств на динамику изменения некоторых показателей системного воспаления у больных гипертонической болезнью (ГБ) и коморбидной пептической язвой (ПЯ) двенадцатиперстной кишки ДПК).

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 40 мужчин и 29 женщин, страдающих ГБ II стадии и коморбидной ПЯ ДПК (возраст 44,5 \pm 2,8 лет), из которых 32 пациента получали общепринятое лечение, а 37 дополнительно принимали комбинацию тивортина аспартата и селен-актива. До и через месяц лечения изучали

содержание цитокинов (Цк) сыворотки крови (TNF α , IL-1 β , IL-10) (иммуферментный метод), методом спектрофотометрии определяли содержание диеновых конъюгат (ДК), малонового диальдегида (МДА), суммарное содержание метаболитов нитроксида (NO x) в плазме крови и ристомидин-индуцированную агрегацию тромбоцитов (РИАТ).

Результаты. При анализе показателей системного воспаления в исходном исследовании было выявлено повышение провоспалительной цитокиновой активности сыворотки крови, обусловленной высоким содержанием преимущественно провоспалительных Цк (TNF α , IL-1 β) в условиях оксидативного стресса (повышение ДК, МДА), нарушение функции эндотелия (снижение NO x) и повышение маркера тромбогенного риска (РИАТ). Найдены отрицательные корреляционные связи между провоспалительными Цк и NO x , NO x и РИАТ и положительные - между РИАТ и провоспалительными Цк, указывавшие на их общность в механизмах формирования выявленных нарушений. Сравнение полученных результатов после проведения лечения показало значимое снижение выраженности дисбаланса Цк (TNF α /IL-10, IL-1 β /IL-10) преимущественно за счет снижения TNF α и IL-1 β , снижение липоперекисной активности, повышение метаболизма нитроксида и снижение индуцированной агрегации тромбоцитов, при этом у больных, получавших комбинированное лечение позитивная динамика снижения показателей хронического системного воспаления была достоверно выше.

Заключение. Проведенное исследование позволяет заключить, что у больных ГБ и коморбидной ПЯ ДПК имеет место существенное повышение маркеров хронического системного воспаления, при этом достоверно высокая динамика их снижения отмечается включением в лечебную программу комбинации донатора оксида азота и селен-содержащего средства.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, коморбидность, системное воспаление, цитокины, оксидативный стресс, дисфункция эндотелия, лечение.

THE POSSIBLE WAYS OF CORRECTION OF SOME SYSTEMIC INFLAMMATION INDICES DURING COMBINATION TREATMENT OF THE PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE IN COMORBIDITY CONDITIONS

Burmak Yu.G., Petrov Ye.Ye., Treumova S.I., Ivanitskaya T.A., Kozlenko T.V.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

The aim of the research was to study and analyze influence of combination treatment with using of nitrogen oxide donator and selenium-containing drug upon dynamics of the change of some systemic inflammation indices in the patients with hypertensive disease (HD) and comorbid duodenal peptic ulcer (DPU).

Materials and methods. The results of the treatment of 40 males and 29 females with HD of the II stage and comorbid DPU (the mean age was $44,4 \pm 2,8$ years) were analyzed; 32 of them were standard treated, and 37 of them used additionally combination of tivortine aspartate and selenium active. The content of blood serum cytokines (Ck) ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-10) by immunoenzyme method, the content of diene conjugates (DK), malondialdehyde (MDA), total content of nitrogen oxide metabolites (NO_x) in blood serum and ristomycin-induced platelet aggregation (RIPA) by means of spectrophotometry were studied before treatment and in one month of the treatment.

Results. The analysis of systemic inflammation indices during initial study established an increase of pro-inflammatory blood serum activity, caused by high content of pro-inflammatory Ck ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$) mainly, in conditions of oxidative stress (increase of DK, MDA), endothelial dysfunction (decrease of NO_x) and increase marker of thrombogenic risk (RIPA). Negative correlation relationship between pro-inflammatory Ck and NO_x , NO_x and RIPA and positive correlation relationship between pro-inflammatory Ck and RIPA was established. It is fact significative of their community in the formation mechanisms of revealed disorders. The comparison of obtained results after treatment established significant decrease of intensity of Ck imbalance ($\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$, $\text{IL-1}\beta/\text{IL-10}$) mainly due to decrease of $\text{TNF}\alpha$ and $\text{IL-1}\beta$, decrease of lipoperoxidation activity, increase of nitrogen oxide metabolism and decrease of ristomycin-induced platelet aggregation. Besides, positive dynamics of decrease of chronic systemic inflammation indices was more significant in the patients with combination treatment.

Conclusion. Carried out study established significant increase of chronic systemic inflammation markers in the patients with HD and comorbid DPU. Besides, significant dynamics of their decrease was noted in case of including of combination of nitrogen oxide donator and selenium-containing drug in the treatment.

Key words: hypertensive disease, comorbidity, systemic inflammation, cytokines, oxidative stress, endothelial dysfunction, treatment.

Литература

1. Амбросова Т.М. Роль фактору некрозу пухлин-А при коморбідності артеріальної гіпертензії та ожиріння/ Т.М.Амбросова// Світ медицини та біології.- 2013.- 4.- С. 121-125.
2. Амосова К.М, Руденко ЮВ. Уніфікований алгоритм антигіпертензивної терапії та контроль домашнього артеріального тиску у хворих з ймовірною резистентною артеріальною гіпертензією/ К.М.Амосова, Ю.В.Руденко// Український кардіологічний журнал.- 2015.- 4.- С. 25-33.
3. Беспалова И.Д. Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом: взаимосвязь с маркерами системного воспаления/

И.Д.Беспалова, В.А.Бычков, В.В.Калюжин и др.// Бюллетень сибирской медицины.- 2013.- 12(6).- С. 5-11.

4. Беспалова И.Д. Лептин как индуктор воспаления и окислительного стресса при метаболическом синдроме/ И.Д.Беспалова// Бюллетень сибирской медицины.- 2014.- (13)1.- С. 20-26.

5. Власенко Е.М. Взаимосвязь профилей суточного артериального давления и маркеров первичного системного воспаления и маркеров хронического системного воспаления у пациентов с гипертонической болезнью II стадии и микроальбуминурией/ Е.М.Власенко// Международный медицинский журнал.- 2015.- 2.- С. 29-33.

6. Вознюк Л.А. Фактор Віллебранда як критерій запалення і дисфункції ендотелію у хворих на ішемічну хворобу серця/ Л.А.Вознюк, К.В.Півторак, С.І.Семененко// Вісник проблем біології і медицини.- 2012.- Том 1(92), 2.- С. 39-42.

7. Гомелля М.В. Исследование ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов, параметров фактора Виллебранда и коагуляционного фактора VIII при эссенциальной артериальной гипертензии у детей/ М.В.Гомелля// Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.- 2014.- 1(95).- С. 14-17.

8. Ена Л.М. Артеріальна гіпертензія в старості та асоційовані з нею гіпер-гіпотензивні стани/ Л.М.Ена, В.О.Артеменко, В.А.Ярош// Кровообіг та гемостаз.- 2013.- 3-4.- С.112-121.

9. Іпатов А.В. Хвороби системи кровообігу: провідні тенденції динаміки інвалідності/ А.В.Іпатов, Ю.І.Коробкін, І.В.Дроздова та ін.// Український кардіологічний журнал.- 2012.- 1.- С.36-41.

10. Коваленко В.М. Роль системных метаболических нарушений в патогенезе гипертонической болезни и ее исходов/ В.М.Коваленко,Т.В.Талаева, В.А.Шумаков и др.// Український кардіологічний журнал.- 2011.- 2.- С.15-31.

11. Корнацький В.М. Методологія профілактики і ранньої діагностики хвороб системи кровообігу в сучасних умовах/ В.М.Корнацький, А.П.Дорогой, Д.М.Мороз// Український кардіологічний журнал.- 2015.- 1.- С. 75-80.

12. Костенко В.А. Элементы системного воспалительного ответа и клинические параллели у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью/ В.А.Костенко, О.Б.Арискина, И.В.Осипова и др.// Сибирский медицинский журнал (Томск).- 2014.- Том 29, №3.- С.37-40.

13. Кудря І.П. Низькоінтенсивне системне запалення як базис добових коливань артеріального тиску у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою/ І.П.Кудря, Т.І.Шевченко, О.А.Шапошник// Актуальні проблеми сучасної

медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії.- 2016.- Т.16, Вип. 2 (54).- С. 113-116.

14. Міщенко Л.А. Роль нетрадиційних чинників серцево-судинного ризику в патогенезі гіпертонічної хвороби/ Л.А.Міщенко// Український кардіологічний журнал.- 2012.- 3.- С. 3-21.

15. Міщенко Л.А. Предиктори прогресування гіпертрофії лівого шлуночка у пацієнтів з гіпертонічною хворобою/ Л.А.Міщенко// Український кардіологічний журнал.- 2012.- 6.- С. 110-117.

16. Радченко Т.Д. Чинники, які впливають на контроль артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від віку/ Т.Д.Радченко, Т.Г.Слащева, Ю.М.Сіренко та ін.// Український кардіологічний журнал.- 2015.- 5.- С. 19-30.

17. Сіренко Ю.М. Медико-соціальні проблеми кардіологічної допомоги в Україні: шляхи вирішення/ Ю.М.Сіренко // Проблеми безперервної медичної освіти та науки.- 2014.- 2.- С. 6-10.

18. Уклистая Т.А. Анализ взаимосвязи показателей суточного мониторирования артериального давления с маркерами воспаления и оксидативного стресса при сочетанной кардиореспираторной патологии /Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, Е.А.Полунина, И.В.Севостьянова// Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».- 2017.- 4.- С. 12-18.

19. Фуштей І.М. Стан імунзапальної відповіді та ендотеліальної функції у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії у процесі розвитку ішемічної хвороби серця/ І.М.Фуштей, В.О.Мочоний, Є.В.Сідь та ін.// Запорожский медицинский журнал.- 2015.- 4(91).- С.40-43.

20. Хлынова О.В. Проблема коморбидности с учетом состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и кислотозависимыми заболеваниями/ О.В.Хлынова, А.В.Туев, Л.Н.Береснева и др.// Казанский медицинский журнал.- 2013.- Том 94, 1.- С. 80-85.

21. Шарабичев Ю.Т. Коморбидность – актуальная научная и научно-практическая проблема медицины XXI века. / Ю.Т.Шарабичев, В.В.Антипов, С.И.Антипова// Медицинские новости.- 2014.- 8.- С. 6-11.

22. Ширинский В.С. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины/ В.С.Ширинский, И.В.Ширинский// Сибирский медицинский журнал (Иркутск).- 2014.- Том 29, 1.- С. 7-12.

23. Agarwal B.K. Study of Oxidative Stress in Essential Hypertension/ B.K.Agarwal, T.Saxena, S.Naz// Biomedical & Pharmacology Journal.- 2015/- Vol. 8(1)/- P. 463-466.

24. Beg M. Role of Antioxidants in Hypertension. Journal/ M.Beg, V.Sharma, N.Akhtar et al.// Indian Academy of Clinical Medicine.- 2011.- 12(2).- P. 122-127.
25. Boyd C.M. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implication for performance/ Boyd C.M.// JAMA.- 2005.- Vol. 294, 6.- P. 716-724.
26. Burmak Yu.G. Changes of some immune and metabolic indices as burdening criterion of chronic systemic inflammation in essential hypertension comorbidity/ Yu.G.Burmak, Yu.M.Kazakov, S.I.Treumova et al.// The New Armenian Medical Journal.- 2017.- Vol.11, 2.- P.20-26.
27. Davila E.P. Comorbidities with Hypertension Admitted to Emergency Departments in Florida Hospitals/ E.P.Davila, W.W.M.Hlaing// Florida Public Health Review.- 2008.- 5.- P. 84-92.
28. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease/ J.Frostegård// BMC Medicine.- 2013.- 11.- P. 117.
29. Idris-Khodja N. Dual opposing roles of adaptive immunity in hypertension/ N.Idris-Khodja, M.O.R.Mian, P.Paradis et al.// European Heart Journal.- 2014.- 35.- P. 1238-1244.
30. Montecucco F. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension// F.Montecucco, O.Pende, A.Quercioli, F.Mach// Journal of Neurology.- 2011.-24(1).- P. 23-24.
31. Puenpatom R.A. Increased prevalence of metabolic syndrome in individual with osteoarthritis: an analyses of NHANES 111 data /R.A.Puenpatom, T.W.Victor// 2009/- Vol. 121/- P. 9-20.
32. Rajendran P. The Vascular Endothelium and Human Diseases/ P.Rajendran, T.Rengarajan, J.Thangarel et al.// International Journal of Biological Sciences.- 2013.- 9 (10).- P. 1057-1069.
33. Roach H.I. DNA methylation in osteoarthritic chondrocytes: a new molecular target/ H.I.Roach, T.Aigner// Osteoarthritis Cartilage.- 2007.- Vol. 15.- P. 128-137.
34. Trott D.W. The immune system in hypertension/ D.W.Trott, D.G.Harrison// Advances in Physiology Education.- 2014.- 38.- P. 20-24.
35. Zafar F. Prevalence of comorbide Hypertension in Different age group/ F.Zafar, S.Naveed// Pharmaceutical Biology.- 2012.- 2 (1).- P. 12-15.