

РОЛЬ ЕНДОТЕЛІОПРОТЕКЦІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ: ЕФЕКТИВНІСТЬ КВЕРЦЕТИНУ

М.І. Прокоса

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Ключові слова: адгезивні молекули ендотелію судинної стінки (s-ICAM-1, sVCAM), ендотелін-1, ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-а, артеріальна гіпертензія, добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ), раміприл/амлодипін, кверцетин.

Буковинський медичний вісник. 2022. Т. 26, № 3 (103). С. 61-67.

DOI: 10.24061/2413-0737.XXVI.3.103.2022.10

E-mail:
m.prokosa18@gmail.com

Резюме. У статті наведено результати клінічного дослідження ефективності впливу цитопротективного препарату кверцетину у складі комбінованої антигіпертензивної терапії на показники ендотеліальної функції та добового профілю АТ.

Мета дослідження. Провести порівняльну оцінку динаміки показників добового моніторингу артеріального тиску та рівня цитокінів у хворих на АГ залежно від застосування в лікуванні кверцетину.

Матеріал і методи. Обстежено 120 хворих на АГ II стадії 2–3-го ступеня (66 жінок та 54 чоловіки). Пацієнтів розподілили: I група (основна) – 58 хворих, які крім базисної терапії, отримували кверцетин (Корвітин®), середній вік (57,87±13,6) років; II група (група порівняння) – 62 пацієнти, які отримували лише базисну антигіпертензивну терапію (раміприл/амлодипін), середній вік (59,09±12,47) років.

Результати. При застосуванні кверцетину з базисною терапією раміприл/амлодипін у пацієнтів з АГ II стадії 2–3-го ступеня спостерігалось більш виражене зниження систолічного та діастолічного АТ та інших показників ДМАТ, збільшення частки осіб з профілем “dipper” за рахунок зменшення кількості пацієнтів із недостатнім зниженням нічного тиску, надмірним зниженням нічного тиску та стійким підвищенням нічного АТ. Додаткове призначення кверцетину сприяє ефективнішій корекції показників ендотеліальної дисфункції (ЕД), зокрема достовірному зниженню рівнів молекул адгезії судинного ендотелію (s-VCAM), молекул міжклітинної адгезії I типу (s-ICAM-1), ендотеліну-1 (ЕТ-1), інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактору некрозу пухлин-а (ФНП-а). При застосуванні базисної терапії зміни показників рівня ІЛ-1, ЕТ-1 були недостовірні. Кореляційний аналіз свідчить про тісні взаємозв'язки зниження основних показників ДМАТ внаслідок зниження концентрації цитокінів, які характеризують стан ЕД та системного запалення.

Висновок. Застосування кверцетину достовірно знижує рівні цитокінів, що сприяє зменшенню проявів ендотеліальної дисфункції та сприяє кращому контролю всіх показників артеріального тиску і нормалізації добового профілю артеріального тиску.

THE ROLE OF ENDOTHELIAL PROTECTION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION: THE EFFECTIVENESS OF QUERCETIN

M. I. Prokosa

Key words: adhesion molecules (s-ICAM-1, sVCAM), endothelin-1, IL-1, IL-6, TNF- α , hypertension, 24-hour blood pressure monitoring (24-hour BPM), Ramipril/Amlodipine, quercetin.

Bukovinian Medical Herald.

2022. V. 26, № 3 (103). P. 61-67.

Resume. The article presents the results of a clinical study of the effectiveness of the cytoprotective drug quercetin as a part of combined antihypertensive therapy on indices of endothelial function and daily blood pressure profile.

The aim of the study. To conduct a comparative assessment of the dynamics of indices in 24-hour blood pressure monitoring (BPM) and cytokine levels in patients with hypertension, depending on using quercetin in treatment.

Materials and methods. 120 patients with stage II hypertension of 2–3 degrees (66 female and 54 male) were examined. Patients were divided into 2 groups: Group I (study) – 58 patients who took quercetin (Corvitin®) in addition to basic therapy, mean age 57.87±13.6 years; II group (comparison) – 62 patients who underwent only basic antihypertensive therapy (Ramipril/Amlodipine), mean age 59.09±12.47 years.

The results. During the administration of quercetin along with the standard basic

Оригінальні дослідження

therapy with the combination of Ramipril/Amlodipine in patients with stage II hypertension of 2-3 degrees of severity, more pronounced significant positive changes in the major indices of 24-hour BPM were observed, an increase in the ratio of people with a "dipper" profile due to a decrease in the number of patients with an insufficient reduction in nocturnal BP, an excessive drop in nocturnal BP or its persistent increase. The additional administration of quercetin contributes to the more effective correction of endothelial dysfunction indices: it significantly reduces the levels of soluble vascular cell adhesion molecules (s-VCAM), and soluble intercellular adhesion molecules 1 (s-ICAM-1), ET-1, IL-1, IL-6, TNF- α . During the administration of basic therapy, changes in IL-1 and ET-1 levels were less pronounced and insignificant. Correlation analysis shows the close relationship between a decrease in the main indices of 24-hour BPM and a decrease in the concentration of the cytokines, which characterize the state of endothelial dysfunction and systemic inflammation.

Conclusion. *The use of quercetin reliably reduces the levels of cytokines, which ensures a reduction in the manifestations of ED and contributes to better control of all blood pressure indices and normalization of the daily profile of blood pressure.*

Вступ. Ендотелій – самостійний орган внутрішньої секреції, що регулює тонус судин, захищає їх від негативної дії циркулюючих клітин і субстанцій, регулює процеси тканинного гомеостазу, міграцію і проліферацію клітин, здійснює контроль імунних, запальних, репаративних процесів, визначає фільтраційну здатність нирок, дифузію води та електролітів, продуктів метаболізму тощо [1]. Порухення функцій ендотелію – ендотеліальна дисфункція (ЕД) – є одним із ранніх та важливих компонентів патогенезу багатьох захворювань, а саме АГ, цукрового діабету, серцево-судинних захворювань, системних аутоімунних хвороб тощо, а також їх ускладнень [2]. Ендотелій є органом-мішенню при АГ, він першим піддається контакту з біологічно активними речовинами і першим пошкоджується. Водночас ендотелій реалізує багато ланок патогенезу АГ, безпосередньо впливаючи на підвищення артеріального тиску (АТ). Встановлено, що ЕД відіграє значну роль у формуванні ураження нирок та погіршення їх функції. Вона є початковим етапом та обов'язковим компонентом пошкодження судинної стінки, що призводить до зменшення кровотоку в основних судинних басейнах, зокрема в клубочках нефронів. Збільшення резистентності приносячої, виносної артерії та зниження ультрафільтрації призводить до зменшення ШКФ. У результаті ушкодження та порушення функції ендотелію нирок спостерігають мікротромбоутворення та посилення проліферативних процесів з порушенням ниркової мікрореології [3, 5].

Первинною метою лікування пацієнтів на АГ, згідно з міжнародними та національними рекомендаціями, є досягнення максимального та довготривалого зниження ризику серцево-судинних ускладнень, шляхом покращення контролю всіх показників АТ, раннього виявлення та корекції субклінічного ураження органів-мішеней [4, 12].

Ефективність медикаментозної терапії оцінюється насамперед за впливом на основні показники ДМАТ, у тому числі, за рахунок ендотеліоцитопротекції, необхідний рівень якої можна досягти призначенням

додаткового цитопротекторного препарату [6]. Серед маркерів ендотеліальної дисфункції особливе місце мають: інтерлейкін-1 (ІЛ-1), інтелейкін-6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), ендотелін-1, s-ICAM-1, sVCAM, С-реактивний білок (СРБ). Вони розглядаються як предиктори кардіоваскулярного ризику, що зумовлено їх властивостями підвищувати прокоагуляційну активність плазми крові, впливати на метаболізм ліпідів, викликати порушення ендотеліальної дилатації артерій, поглиблювати ЕД, призводити до пошкодження ендотеліоцитів [7, 13].

Дефіцит NO є однією з визначальних ланок ендотеліальної дисфункції. NO — сигнальна молекула, що бере участь у регуляції фізіологічних процесів: розширення кровоносних судин, передача нервових імпульсів та імунна відповідь. NO впливає на судинний тонус, проліферацію та апоптоз, регуляцію оксидантних процесів. NO має ангіопротекторні властивості, відповідає за протизапальні ефекти, такі, як інгібування експресії молекул клітинної адгезії ICAM-1 (intercellular adhesion molecules-1 — молекули міжклітинної адгезії 1-го типу), VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecules-1 — молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу) та тканинного фактора; інгібування вивільнення хемокінів, зокрема MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1 — моноцитарний хемотаксичний фактор 1-го типу). NO блокує агрегацію тромбоцитів та здійснює фібринолітичний ефект [6, 8, 11].

Субстратом для синтезу NO є флавоноїд кверцетин, що має здатність зменшувати активацію та адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічувати синтез протеїнів адгезії VCAM-1 та MCP-1, таким чином, запобігати утворенню й розвитку атеросклеротичних бляшок. Кверцетин пригнічує синтез ендотеліну-1, що є потужним вазоконстриктором, стимулятором проліферації та міграції гладких м'язів судинної стінки. Він має виражені антиоксидантні, антиагрегантні, антирадикальні, мембраностабілізаційні властивості, запобігає підвищенню рівня кальцію в клітинах, виявляє ангіопротекторний вплив, інгібує протеїнказу,

виявляє виразну цитопротекторну (ендотеліопротекторну) активність. Застосування кверцетину, як ендотеліопротективного препарату, дозволяє безпосередньо впливати на патофізіологічні процеси, характерні для ендотеліальної дисфункції, про що свідчить зниження окремих її маркерів. У свою чергу, це призводить до гармонізації судинорухових реакцій, покращення контролю всіх основних показників АТ, корекції добового профілю АТ та покращення прогнозу хворих [9, 10].

Мета дослідження. Провести порівняльну оцінку динаміки показників добового моніторингу артеріального тиску та зміни рівнів цитокінів - маркерів ЕД у хворих на АГ залежно від застосування в лікуванні кверцетину.

Матеріал і методи. Після роз'яснення основних етапів лікування та підписання інформованої згоди, проведено клінічне дослідження 120 хворих на АГ II стадії, 2-3-го ступеня, які проходили стаціонарне лікування в кардіологічному відділенні комунального некомерційного підприємства Клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова. Рандомізацію пацієнтів проводили в порядку госпіталізації пацієнтів до стаціонару.

Пацієнтів розподілили на дві групи: I група (основна) – 58 пацієнтів, які крім базисної терапії, отримували кверцетин (Корвітин®), середній вік (57,87±13,6) років; II група (порівняння) – 62 пацієнти, які отримували лише базисну антигіпертензивну терапію, середній вік (59,09±12,47) років.

Хворі на АГ отримували базисну антигіпертензивну терапію комбінацією раміприл/амлодипін в індивідуально підібраних дозах (5/5; 5/10; 10/5; 10/10). Кверцетин (Корвітин) призначали за наступною схемою: 0,5 г розчиненого лікарського засобу в 50 мл ізотонічного розчину натрію хлорид в/в 2 рази на добу через 12 годин протягом п'яти днів.

Дослідження проводили двічі: при надходженні хворого та за добу до виписки зі стаціонару (14-й день стаціонарного лікування).

Добовий моніторинг АТ (ДМАТ) проводили за допомогою приладу ВАТ 41-2 («ІКС-Техно», Україна). Визначали денний, нічний, середньодобовий (24 години) систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) АТ, ЧСС; показники «навантаження тиском» - індекс часу (ІЧ) АТ окремо для САТ та ДАТ у денні та нічні години. Добовий індекс (ДІ – ступінь нічного зниження АТ) обчислювали за формулою: Сер. АТ день + Сер. АТ ніч / Сер. АТ день × 100%. Шляхом імуноферментного аналізу визначали: концентрації розчинних форм адгезивних молекул ендотелію судинної стінки s-ICAM-1, sVCAM (набір реактивів Human s-ICAM-1 ELISA BMS201 та Human sVCAM-1 ELISA BMS232 виробництва MedSystems GmbH, Австрія), ET-1 (набір реактивів BI-20082H, «Biomedica Medizinprodukte GmbH» Австрія), IL-1; -6, ФНП-а (набір реактивів BMS810F, виробництва MedSystems GmbH, Австрія).

Статистичну обробку результатів проводили з

використанням програми Microsoft Office Excel 2007 та «Statistica 10.0». Достовірність результатів оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю показників вважали достовірною при $p < 0,05$. Оцінювали середнє значення, стандартні похибки ($M \pm m$), а також достовірність відмінностей. Для оцінки міжгрупової різниці між показниками використовувалася кореляційний аналіз за методом Пірсона. Обчислювали коефіцієнт множинної, чим ближче значення R до 1, то тим взаємозв'язок між результативним показником і факторами є щільнішим. Ефективність і безпеку додаткової цитопротекторної терапії оцінювали як відсоток змін (Δ , %) середніх рівнів показників між їх стартовими значеннями в першу добу госпіталізації та рівнями, визначеними наприкінці лікування (на 14-й день стаціонарного лікування).

Результати дослідження та їх обговорення. У таблиці 1 представлено динаміку показників ДМАТ у хворих на АГ II стадії під впливом комплексної антигіпертензивної терапії (II група) та з додатковим застосуванням кверцетину (I група): 1-й та 14-й день.

На початку лікування у пацієнтів обох груп спостерігали недостатній контроль показників, які відображають пресорне навантаження тиском, зокрема підвищені рівні середньодобових, денних та нічних значень САТ, ДАТ, ІЧ та недостатнє нічне зниження САТ.

В осіб I групи на початку дослідження середньодобовий САТ становив $155,3 \pm 0,52$ мм рт.ст., ДАТ - $79,02 \pm 0,58$ мм рт.ст. При застосуванні комбінованої антигіпертензивної терапії та кверцетину добовий САТ знизився до цільових значень у 30 - 83,3% хворих, середньодобовий САТ знизився на $38,02 \pm 0,98$ мм рт.ст. до $117,58 \pm 0,68$ мм рт.ст. - 24,28%, $p < 0,001$; середньоденний САТ - на $35,24 \pm 1,49$ мм рт.ст. до $123,45 \pm 0,61$ мм рт.ст. - 22,16%, $p < 0,05$; середньонічний САТ - на $39,56 \pm 1,18$ мм рт.ст. до $113,83 \pm 0,76$ мм рт.ст. - 25,82%, $p < 0,05$; добовий ДАТ - на $38,02 \pm 1,05$ мм рт.ст. до $69,02 \pm 0,73$ мм рт.ст. - 28,86%, $p < 0,0001$; середньоденний ДАТ - на $28,08 \pm 1,44$ мм рт.ст. до $74,19 \pm 1,19$ мм рт.ст. - 39,91%, $p < 0,001$; середньонічний ДАТ - на $29,39 \pm 1,19$ мм рт.ст. до $64,95 \pm 0,74$ мм рт.ст. - 31,07%, $p < 0,01$.

У II групі досягнути цільового добового САТ вдалось у достовірно меншій частині - 22, (70,9%) осіб. Відзначалось і менш виразне, хоч і достовірно зниження середньодобового САТ на $26,22 \pm 1,52$ мм рт.ст. до $131,6 \pm 1,33$ мм рт.ст. - 17,07%, $p < 0,05$, середньоденного САТ - на $30,8 \pm 1,71$ мм рт.ст. до $133,11 \pm 1,29$ мм рт.ст. - 18,71%, $p < 0,05$, середньонічний САТ - на $34,55 \pm 1,52$ мм рт.ст. до $116,9 \pm 1,28$ мм рт.ст. - 23,72%, $p < 0,05$; добового ДАТ - на $16,42 \pm 1,05$ мм рт.ст. до $82,17 \pm 0,89$ мм рт.ст. - 16,6%, $p < 0,05$.

У двох групах проаналізовано динаміку ІЧ протягом доби. ІЧ характеризує «навантаження тиском» у денні та нічні години. До лікування у двох групах спостерігали високі середньодобові значення ІЧ, що свідчило про стабільно підвищені рівні АТ протягом доби та, відповідно, високий ризик

Оригінальні дослідження

Таблиця 1

Динаміка показників добового моніторингу артеріального тиску в I і II групі

Показники	Група I (n=58) M±m	абсолютна змінна, %	Група II (n=62) M±m	абсолютна змінна, Δ %	p
середньоденний систолічний АТ 1-й день	158,61±0,78	35,24±1,49 (22,16%)*	163,90±1,12	30,8±1,71 (18,71%)*	0,027*#
14-й день	123,45±0,61		133,11±1,29		
середньоденний діастолічний АТ 1-й день	93,32±0,50	22,13±1,44 (23,71%)*	100,42±0,53	9,01±1,16 (8,99%)*	0,0001*** #
14-й день	71,19±1,19		91,41±1,07		
середньонічний систолічний АТ 1-й день	152,17±0,71	39,56±1,18 (25,82%)*	153,3±1,04	34,55±1,52. (23,72%)*	0,01*#
14-й день	112,83±0,76		116,9±1,28		
середньонічний діастолічний АТ 1-й день	94,23±0,80	29,39±1,19 (31,07%)*	95,4±0,89	24,27±1,35 (25,93%)*	0,005***#
14-й день	64,95±0,74		70,66±1,33		
ЧСС 1-й день	90,25±1,66	17,14±1,59 (18,99%)*	92,72±2,06	17,50±1,94 (19,32%)*	0,886
14-й день	73,11±0,85		74,8±1,13		
середньодобовий систолічний АТ 1-й день	155,3±0,52	38,02±0,98 (24,28%)*	157,83±0,75	26,22±1,52 (17,07%)*	0,0001*** #
14-й день	117,58±0,68		131,6±1,33		
середньодобовий діастолічний АТ 1-й день	79,02±0,58	38,56±1,05 (32,79%)*	98,61±0,66	16,42±1,05 (16,6%)*	0,0001*** #
14-й день	69,02±0,73		82,17±0,89		
пульсовий денний АТ 1-й день	58,31±0,53	8,61±0,72 (14,47%)*	60,31±0,75	6,50±1,86 (10,33%)*	0,293
14-й день	49,87±0,59		54,07±1,80		
пульсовий нічний АТ 1-й день	57,20±0,72	7,57±1,10 (13,33%)*	56,84±0,76	4,04±1,59 (6,61%)*	0,07
14-й день	49,57±0,89		53,04±1,59		
пульсовий добовий АТ 1-й день	57,70±0,34	8,00±0,74 (13,07%)*	58,21±0,54	4,83±1,70 (7,91%)*	0,08
14-й день	49,72±0,64		53,6±1,65		
індекс часу систолічного АТ 1-й день	67,75±1,13	50,76±1,30 (74,84%)*	68,7±1,66	37,61±2,18 (54,74%)*	0,00001** #
14-й день	17,04±0,43		31,09±1,35		
індекс часу діастолічного АТ 1-й день	64,44±0,72	48,71±0,96 (75,23%)*	65,3±1,41	35,9±1,85 (54,9%)*	0,00001** #
14-й день	15,96±0,46		29,4±1,59		
індекс навантаження тиском 1-й день	63,60±1,05	46,77±1,02 (73,23%)*	63,2±1,10	41,07±1,98 (65,9%)*	0,01*#
14-й день	17,02±0,51		21,5±1,61		
добовий індекс 1-й день	8,35±1,16	-5,85±0,80	11,6±1,19	0,20±0,63	
14-й день	13,66±0,40		13,6±0,44		

Примітка: * — $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; # - достовірна різниця $p < 0,05$, між показниками I та II групи.

серцево-судинних ускладнень у більшості обстежених хворих. У динаміці спостереження в I групі зареєстровано достовірне ($p < 0,05$) зниження показників «навантаження тиском»: ІЧ САТ – на $50,76 \pm 1,30$ мм рт.ст. (74,84%) до $17,04 \pm 0,43$ мм рт. ст., $p < 0,0001$; ІЧ ДАТ – на $48,71 \pm 0,96$ мм рт.ст. (75,23%) до

$15,96 \pm 0,46$ мм рт. ст., $p < 0,0001$. У II групі відзначали менш виражене зниження ІЧ САТ - на $37,61 \pm 1,13$ мм рт.ст. (54,74%) до $31,09 \pm 1,35$ мм рт. ст., $p < 0,05$ та ІЧ ДАТ - на $35,9 \pm 1,85$ мм рт.ст. (54,9%) до $29,4 \pm 1,85$ мм рт. ст., $p < 0,01$.

На початку дослідження в I групі понад 73 - 61%

Таблиця 2

Порівняльна характеристика динаміки показників добового зниження артеріального тиску

Тип добового профілю АТ	I група (n=58)			II група (n=62)		
	1-й день	14-й день	Δ %	1-й день	14-й день	Δ %
«dipper»	25 (43,1 %)	55 (94,8%)	51,7%	22 (35,4%)	44 (70,9%)	35,5%
«non-dipper»	13 (22,4%)	3 (5,17%)	17,23%	20 (32,2%)	10 (16,1%)	16,1%
«night-peaker»	6 (10,3%)	-	10,3%	12 (19,3%)	3 (4,8%)	14,5%
«over-dipper»	14 (24,1%)	-	24,1%	8 (12,9%)	5 (8,06%)	4,84%

Таблиця 3

Динаміка показників активності системного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію двох груп

Показники	I група				II група			
	1-й день	14-й день	Δ %	p	1-й день	14-й день	Δ %	p
Інтерлейкін-1	5,34±0,25	4,62±0,20	13,4%	0,0005	4,4±0,24	4,03±0,20	8,4%	0,057
Інтерлейкін-6	7,29±0,40	5,18±0,29	28,9%	0,0000	5,38±0,34	4,67±0,30	13,2%	0,016
Фактор некрозу пухлин-α	7,71±0,27	6,16±0,27	20,1%	0,0000	6,28±0,31	5,93±0,29	5,5%	0,043
СРП	6,54±0,28	5,33±0,29	18,5%	0,003	6,31±0,27	5,31±0,28	15,8%	0,001
Ендотелін-1	2,54±0,20	2,09±0,14	17,7%	0,000	2,92±0,19	2,67±0,16	8,5%	0,31
VCAM	1117,50±47,9	916,95±36,1	17,9%	0,0000	977,83±44,6	851,51±38,1	12,9%	0,0002
ICAM-1	354,09±18,1	283,76±12,1	19,8%	0,0000	335,6±19,3	281,59±14,6	16,0%	0,007

Примітки: - молекула адгезії судинного ендотелію (s-VCAM), - молекула міжклітинної адгезії I типу (s-ICAM-1).

хворих спостерігали диспропорційний добовий ритм: у 33 - 28% пацієнтів відзначалось недостатнє зниження нічного АТ «non dipper», у 18 пацієнтів - 15% стійке підвищення нічного АТ «night peaker», у 22 хворих - 19% «over dipper». Після лікування у групі корвітину відзначалось достовірне покращення добового профілю АТ у 30 - 52%, у II групі нормалізацію добового профілю вдалось досягнути лише 22 пацієнтам - 36%.

Активация системного запалення низької інтенсивності, як компонента ЕД, визнана одним із факторів розвитку та прогресування атерогенезу, АГ, серцевої недостатності та фібриляції передсердь. Нами проведено дослідження динаміки окремих його маркерів, зокрема СРБ, ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-а, молекул адгезії судинного ендотелію (s-VCAM), молекул міжклітинної адгезії I типу (s-ICAM-1), залежно від застосування в лікуванні кверцетину.

Встановлено, що на початку дослідження у хворих на АГ відзначається статистично виражене збільшення концентрації маркерів запалення та ЕД, що ймовірно є підґрунтям для недостатнього контролю АТ, зокрема, розчинних молекул адгезії s-ICAM-1, sVCAM. На тлі проведеного лікування відзначається достовірне зниження концентрації розчинних форм адгезивних молекул ендотелію судинної стінки (s-ICAM-1, sVCAM) у двох групах пацієнтів, проте з достовірною різницею між ними. У I групі пацієнтів, які додатково отримували кверцетин, рівень ICAM-1 знизився на

19,8%, $p < 0,001$ (з $354,09 \pm 18,17$ до $283,76 \pm 12,13$ нг/мл). У групі, що не отримувала кверцетину (II група), відзначалось зниження рівня ICAM-1 на 16,0% (з $335,6 \pm 19,36$ нг/мл до $281,59 \pm 14,61$, $p < 0,05$). Рівень sVCAM в I групі достовірно знизився на 17,9% (з $1117,50 \pm 47,92$ до $916,95 \pm 36,16$, $p < 0,001$), у II групі - на 12,9% (з $977,83 \pm 44,67$ до $851,51 \pm 38,17$, $p < 0,001$). Рівень ІЛ-1 знизився в обох групах хворих: у I групі - на 13,4% ($5,34 \pm 0,25$ до $4,62 \pm 0,20$, $p < 0,005$), у II групі - на 8,4% (від $4,4 \pm 0,24$ до $4,03 \pm 0,20$, $p < 0,05$). Рівні ФНП-а та ЕТ-1 достовірно зменшились у групі кверцетину, відповідно, на 20,1% (з $7,71 \pm 0,27$ до $6,16 \pm 0,27$, $p < 0,005$) та 17,7% (з $2,54 \pm 0,20$ до $2,09 \pm 0,14$, $p < 0,005$). Водночас, як у II групі динаміка показників ЕТ-1 була менш інтенсивною та недостовірною: ФНП-а зменшився - на 5,5%, (з $6,28 \pm 0,31$ до $5,93 \pm 0,29$), ЕТ-1 - на 8,5%, (з $2,92 \pm 0,19$ до $2,67 \pm 0,16$).

Проаналізовано кореляційний зв'язок середньодобового САТ з показниками ЕД (рис.1). Встановлено достовірний, прямий, середньої сили зв'язок між середньодобовим рівнем САТ та показником рівня ІЛ-1 ($r = 0,313$, $p < 0,012$); ІЛ-6 ($r = 0,317$, $p < 0,015$); ФНП-а ($r = 0,307$, $p < 0,019$) та прямий, сильний зв'язок середньодобового САТ та рівнем загального холестерину ($r = -503,2$, $p < 0,0001$); виявлено достовірний, прямий, середньої сили ($r = 303,6$, $p < 0,013$) зв'язок між сер.ніч.САТ та рівнем ендотелін-1, та прямий, сильний кореляційний зв'язок між сер.ніч.ДАТ та концентрацією VCAM ($r = 403,5$,

Оригінальні дослідження

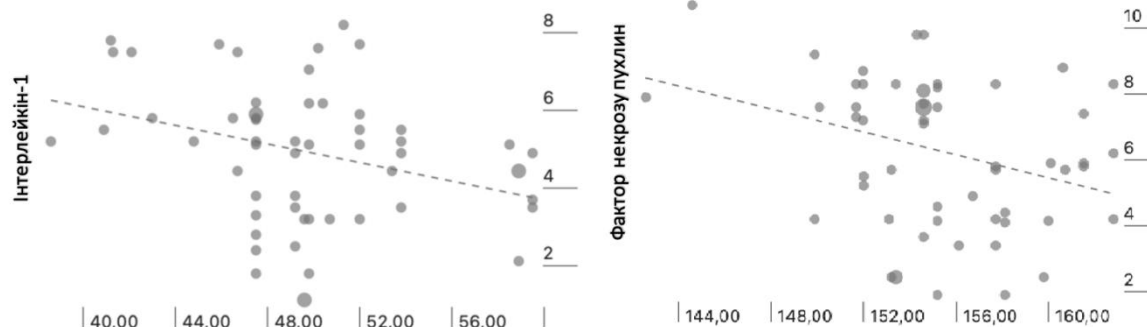


Рис. 1. Кореляційний зв'язок середньодобового САТ та ІЛ-1, ФНП-а

$p < 0,0001$), ICAM-1 ($r = 0,324, p < 0,013$).

Дані нашого дослідження узгоджуються з даними клінічного дослідження Кожанова Т.А. (2010), де представлено результати впливу кверцетину на динаміку зниження рівнів цитокінів. Встановлено, що застосування кверцетину в комплексному лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією сприяє нормалізації низки прозапальних цитокінів: ТФР-1, ІЛ-1, ІЛ-4, ФНП-а, запобігає ремоделюванню ендотелію, зменшуючи прояви ЕД. За даними клінічного дослідження Михайловської Н. С. та Олійник Т. В. (2016), встановлено, що призначення кверцетину на тлі базисної терапії сприяє достовірному зниженню ендотеліну-1 та тенденційному зменшенню рівня інгібітору тканинного активатора плазміногена-1, що свідчить про покращення функціонального стану ендотелію, спостерігається зниження активації системного запального процесу за рахунок вірогідного зменшення активності ФНП-а, а також тенденції до зниження концентрації СРП. У роботі Коркушко О.В. (2021), автор зазначив, що кверцетин спричиняє комплексний сприятливий вплив на ендогенні чинники кардіоваскулярного ризику: сприяє нормалізації артеріального тиску, функції ендотелію мікросудин, показників вуглеводного і ліпідного обміну. Вазопротекторні ефекти кверцетину реалізуються завдяки його здатності знижувати активність запального процесу в ендотелію судин, посилювати активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS), що, у свою чергу, підвищує рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах та призводить до покращення функції ендотелію, статистично значимо знижує рівень систолічного артеріального тиску та виявляє тенденцію до зниження діастолічного артеріального тиску.

Висновки

1. При застосуванні кверцетину поряд зі стандартною базисною терапією комбінацією раміприл/амлодипін у хворих на артеріальну гіпертензію II стадії 2–3-го ступеня тяжкості спостерігалось більш виражена достовірна позитивна динаміка основних показників добового моніторингу артеріального тиску, збільшення частки осіб з профілем “dipper” за рахунок зменшення кількості

пацієнтів із недостатнім зниженням нічного тиску “non dipper”, надмірним зниженням нічного артеріального тиску “night peaker” або стійким його підвищенням “over dipper”.

2. Додаткове призначення кверцетину сприяє ефективнішій корекції показників ендотеліальної дисфункції: достовірно знижує рівень молекул адгезії судинного ендотелію (s-VCAM), молекул міжклітинної адгезії I типу (s-ICAM-1), ендотеліну-1, інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6, фактору некрозу пухлин-а, при застосуванні базисної терапії зміни показників рівня інтерлейкіну-1 та ендотеліну-1 були менш виразні та недостовірні.

Кореляційний аналіз свідчить про тісні взаємозв'язки зниження основних показників добового моніторингу артеріального тиску при зниженні концентрації цитокінів, які характеризують стан ендотеліальної дисфункції та системного запалення.

Список літератури

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C. Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000666.
- Malyarska NV, Kalinichenko MA. Endothelial dysfunction as a universal predictor of cardiovascular disease and the possibility of its correction in the family doctor's practice. *Medicine of Ukraine*. 2017;1:36-9. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2017.1\(207\).221931](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2017.1(207).221931).
- Zhuravlyova LV, Kulikova MV. The using of metabolic therapy in patients with comorbid pathology: realities and prospects. *Medicine of Ukraine*. 2018;8:42-4. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2018.8\(224\).199837](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2018.8(224).199837).
- Заремба ЄХ, Заремба-Федчишин ОВ, Прокоша МІ. Оцінка ефективності метаболічної терапії в розвитку адгезивної дисфункції ендотелію у хворих на артеріальну гіпертензію. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2021;2:77-82. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i2.11822>.
- Несен АО, Грунченко ММ, Шкапо ВЛ, Валентина

IA, Chyryva OV. Серцево-судинний ризик та коморбідність – гострі проблеми погіршення стану здоров'я суспільства. *ScienceRise*. 2015;1(3):41-8. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.36749>.

7. Shalimova AS. Ендотеліальна дисфункція та її корекція у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2-го типу. *International Journal of Endocrinology*. 2014;2:33-9. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.2.58.2014.76471>.

8. Соломенчук ТМ, Процько ВВ, Восух ОВ, Хамуляк ХМ. Effectiveness of cardiometabolic therapy in the treatment of acute coronary syndrome without ST-segment elevation in perimenopausal women. *Family Medicine*. 2019;2:66-75. <https://doi.org/10.30841/2307-5112.2.2019.175140>.

9. Риндіна НГ. Метаболічна терапія дисфункції міокарда та корекція судинної ендотеліальної функції у хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією [автореферат дисертації]. Запоріжжя: М-во охорони здоров'я України, Держ. закл. "Запоріж. мед. акад. післядиплом. освіти М-ва охорони здоров'я України"; 2020. 23 с.

10. Ждан ВМ, Кітура ОС, Кітура ЄМ, Бабаніна МЮ, Ткаченко МВ. Arterial hypertension and heart failure in general practice. *Family Medicine*. 2020;1-2:85-8. <https://doi.org/10.30841/2307-5112.1-2.2020.204541>.

References

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.

2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C. Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066.

3. Malyarska NV, Kalinichenko MA. Endothelial dysfunction as a universal predictor of cardiovascular disease and the possibility of its correction in the family doctor's practice. *Medicine of Ukraine*. 2017;1:36-9. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2017.1\(207\).221931](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2017.1(207).221931).

4. Zhuravlyova LV, Kulikova MV. The using of metabolic

therapy in patients with comorbid pathology: realities and prospects. *Medicine of Ukraine*. 2018;8:42-4. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2018.8\(224\).199837](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2018.8(224).199837).

5. Zaremba YeKh, Zaremba-Fedchyshyn OV, Prokosa MI. Otsinka efektyvnosti metabolichnoi terapii v rozvytku adhezyvnoi dysfunktsii endoteliiu u khvorykh na arterial'nu hipertenziiu [Assessment of the effectiveness of metabolic therapy in the development of endothelial adhesive dysfunction in patients with arterial hypertension]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymental'noi medytsyny*. 2021;2:77-82. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i2.11822>. (in Ukrainian).

6. Nesen AO, Hrunchenko MM, Shkapo VL, Valentynova IA, Chyryva OV. Sertsevo-sudynnyi ryzyk ta komorbidnist' – hostri problemy pohirshannia stanu zdorov'ia suspil'stva [Cardiovascular risk and comorbidity are acute problems of deteriorating public health]. *ScienceRise*. 2015;1(3):41-8. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.36749>. (in Ukrainian).

7. Shalimova AS. Endotelial'na dysfunktsiia ta yii korektsiia u patsientiv z hipertoničnoiu khvoroobou i tsukrovym diabetom 2-ho typu [Endothelial dysfunction and its correction in patients with hypertension and type 2 diabetes]. *International journal of endocrinology*. 2014;2:33-9. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.2.58.2014.76471>. (in Ukrainian).

8. Solomenchuk TM, Prots'ko VV, Vosukh OV, Khamuliak KhM. Effectiveness of cardiometabolic therapy in the treatment of acute coronary syndrome without ST-segment elevation in perimenopausal women. *Family Medicine*. 2019;2:66-75. <https://doi.org/10.30841/2307-5112.2.2019.175140>.

9. Ryndina NH. Metabolichna terapiia dysfunktsii miokarda ta korektsiia sudynnoi endotelial'noi funktsii u khvorykh na revmatoidnyi artryt v poiednanni z arterial'noiu hipertenziiu [Metabolic therapy of myocardial dysfunction and correction of vascular endothelial function in patients with rheumatoid arthritis in combination with arterial hypertension] [dissertation abstract]. Zaporizhzhia: M-vo okhorony zdorov'ia Ukrainy, Derzh. zakl. "Zaporiz. med. akad. pisladyplom. osvity M-va okhorony zdorov'ia Ukrainy"; 2020. 23 p. (in Ukrainian).

10. Zhdan VM, Kitura OIe, Kitura YeM, Babanina MIu, Tkachenko MV. Arterial hypertension and heart failure in general practice. *Family Medicine*. 2020;1-2:85-8. <https://doi.org/10.30841/2307-5112.1-2.2020.204541>.

Відомості про авторів

Прокоша Мар'яна Ігорівна – здобувач PhD, асистент кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

<https://orcid.org/0000-0002-2710-338X>

Information about the author

Maryana I. Prokosa – PhD candidate, Assistant of the Department of Family Medicine of Danylo Halytsky Lviv National Medical University of Lviv (Ukraine), Lviv, Ukraine

Надійшла до редакції 04.09.22

Рецензент – проф. Сидорчук Л.П.

© М.І. Прокоша, 2022