



ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

INTERNAL DISEASES

УДК 616.12-008.331.1-085.225.2

DOI 10.18413/2075-4728-2019-42-2-141-150

ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С ЦИТОПРОТЕКТОРОМ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ

IMMUNOCORRECTIVE EFFICIENCY OF ANTIHYPERTENSIVE PHARMACOTHERAPY IN COMBINATION WITH CYTOPROTECTOR IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Е.В. Гаврилюк, А.И. Конопля, В.П. Михин
E.V. Gavriliuk, A.I. Konoplya, V.P. Mikhin

Курский государственный медицинский университет,
Россия, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

Kursk State Medical University,
3 Karla Marksa St, Kursk, 305041, Russia

E-mail: ganneta@list.ru

Аннотация

Хроническое субклиническое иммунное воспаление является одним из обсуждаемых механизмов поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии. Цель исследования – оценить иммунокорректирующую эффективность антигипертензивной фармакотерапии для пациентов с артериальной гипертензией отдельно и в сочетании с мексикором. В открытом рандомизированном контролируемом исследовании участвовало 68 пациентов с диагнозом: гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия 2 степени, гипертрофия миокарда левого желудочка, риск 3. Определена концентрация цитокинов (фактора некроза опухолей, IL-1 α , IL-6, IL-2, IL-8, IL-10, рецепторного антагониста IL-1), компонентов системы комплемента (C₃, C_{3a}, C₄, C_{5a}, C₅, C₁-ингибитора и фактора H) и функционально-метаболическая активность нейтрофилов периферической крови у больных артериальной гипертензией на фоне использования антигипертензивной терапии (периндоприл с амлодипином и периндоприл с гидрохлортиазидом) отдельно и в сочетании с мексикором. У пациентов с артериальной гипертензией установлена большая иммунокорректирующая эффективность периндоприла в сочетании с амлодипином по сравнению с периндоприлом в сочетании с гидрохлортиазидом, при этом в обеих группах дополнительное назначение мексикора усиливает данный эффект.

Abstract

Chronic subclinical immune inflammation is one of the discussed mechanisms of target organ damage in arterial hypertension. The purpose of the study is to evaluate the immunocorrective efficacy of antihypertensive pharmacotherapy in patients with arterial hypertension alone and in combination with Mexican. The open, randomized controlled trial included 68 patients with a diagnosis of stage II hypertension, grade 2 arterial hypertension, left ventricular myocardial hypertrophy, risk 3. The concentration of cytokines (tumor necrosis factor, IL-1 α , IL-6, IL-2, IL-8, IL-10, receptor antagonist IL-1),



components of the complement system (C3, C4, C3a, C5, C5a, factor H and C1 inhibitor) and functional metabolic activity of peripheral blood neutrophils in patients with arterial hypertension against the background of the use of antihypertensive therapy (perindopril with amlodipine and perindopril with hypochlorothiazide) separately and in combination with mexicor. In patients with arterial hypertension, greater immunocorrective efficacy has been established in prescribing the combination of perindopril with amlodipino compared with the use of perindopril and hypochlorothiazide, while in both groups the additional administration of mexicor enhances this effect.

Ключевые слова: артериальная гипертония, иммунитет, цитокины, антигипертензивная терапия, мексикор.

Keywords: arterial hypertension, immunity, cytokines, antihypertensive therapy, mexicor.

Введение

В настоящее время субклиническое постоянно персистирующее воспаление является одним из обсуждаемых механизмов поражения органов-мишеней не только при острых сердечно-сосудистых осложнениях, но и при артериальной гипертонии (АГ) [Мансимова, 2011; Беляева и др., 2012; Терехова и др., 2012; Гаврилук и др., 2016]. Уже неоспоримым является тот факт, что эндотелиальная дисфункция является важным механизмом формирования АГ, в развитии которой цитокины и компоненты системы комплемента играют важную роль [Строев и др., 2011; Горбунов, 2018; Остроумова и др., 2018]. Одним из наиболее важных факторов в формировании местной и системной воспалительной реакции является классический провоспалительный цитокин – фактор некроза опухоли- α (TNF α). Сходными с TNF α метаболическими эффектами обладают и цитотоксический цитокин интерферон- γ , IL-1, IL-8 и другие [Мансимова, 2010; Терехова и др., 2012; Pierpoli et al., 2016; Белозерова и др., 2018]. Среди прочего эндотелий принимает активное участие в синтезе не только антигенов иммунокомпетентными клеткам, но и в секреции IL-2 – одного из главного активатора лимфоцитов Т-звена [Трушина и др., 2012; Каримова и др., 2013; Garner, 2010]. Белки острой фазы (в первую очередь это относится к С-реактивному белку) являются уже вторичными медиаторами воспаления и образуются в печени в ответ на активацию клеток печени (гепатоцитов) различными группами цитокинов, в том числе и TNF α [Ожева, 2010; Морозова и др., 2014; Уклистая и др., 2017].

Существующая информация позволяет с уверенностью предположить наличие постоянно персистирующей воспалительной реакции в первую очередь в сосудистой стенке, где в патогенезе сердечно-сосудистых патологий отражаются множество реакций и процессов с участием таких систем, как кровь с ее гуморальными и клеточными составляющими, различные варианты классов лимфоцитов с их антигенпрезентирующими иммунными механизмами [Карпов, 2018; Myers et al., 2010; Jones et al., 2012]. В связи с этим изучение механизма участия растворимых и клеточных факторов и иммунной системы в целом в развитии дисфункции эндотелия у больных АГ является важной актуальной задачей кардиологии и клинической иммунологии с целью разработки не только эффективных антигипертензивных схем лечения, но и обладающих иммунокорригирующими свойствами [Ожева, 2010; Белозерова и др., 2018; Stergiou et al., 2016].

Цель исследования – оценить иммунокорригирующую эффективность антигипертензивной фармакотерапии для пациентов с артериальной гипертонией отдельно и в сочетании с мексикором.

Задачи исследования:

1. Определить концентрацию компонентов системы комплемента и цитокинов в плазме крови у пациентов с гипертонической болезнью II стадии, 2 степени, гипертрофией миокарда левого желудочка, риск 3, до и после антигипертензивной фармакотерапии.



2. Оценить функционально-метаболическую активность нейтрофилов периферической крови у больных гипертонической болезнью II стадии, 2 степени, гипертрофией миокарда левого желудочка, риск 3, на фоне антигипертензивной фармакотерапии.

3. Выявить иммунокорректирующую эффективность включения в антигипертензивную фармакотерапию пациентов с артериальной гипертензией препарата «Мексикор».

Объекты и методы исследования

В открытом рандомизированном контролируемом исследовании участвовало 68 пациентов с диагнозом: гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия 2 степени, гипертрофия миокарда левого желудочка, риск 3 (высокий). Диагноз выставлялся на основании данных комплекса клинико-инструментальных методов обследования и федеральных клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых» (2016) и рекомендациях Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (2013). Критерии включения больных АГ в данное исследование: гипертоническая болезнь II стадии 2 степени, гипертрофия миокарда левого желудочка, риск 3 (высокий); возраст 30–50 лет; длительность сбора анамнеза заболевания – 5 лет и более; отсутствие системного приема антигипертензивных препаратов по данным детального сбора анамнеза.

Критериями исключения служили симптоматическая артериальная гипертензия, наличие субклинического поражения других органов-мишеней (бессимптомный атеросклероз, хроническая болезнь почек 3 стадии), наличие острых воспалительных и хронические заболевания в фазе обострения, сахарный диабет, злокачественные новообразования и болезни крови, наличие хронических заболеваний бронхо-легочной системы с нарушением функции дыхательной системы.

Первой группе больных (33 пациента) была назначена стартовая антигипертензивная терапия, включающая периндоприл (5–10 мг/сут) + амлодипин (5–10 мг/сут). Второй группе пациентов (35 пациентов) была назначена стартовая антигипертензивная терапия, включающая периндоприл (5–10 мг/сут) + гидрохлортиазид (12,5 мг/сут). Дозы препаратов определялись эффективностью терапии, через 4 недели от начала исследования проводилось двукратное «офисное» измерение артериального давления (АД) с целью контроля достижения целевого АД. Кроме этого, 16 больных АГ из первой группы и 17 из второй группы получали дополнительно мексикор (400 мг/сут).

Клиническая характеристика обследованных групп пациентов с АГ представлена в табл. 1. Достоверных различий в представленных признаках не было получено.

Протокол исследования был одобрен региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (Протокол № 2 от 09.02.2018). От всех больных и лиц контрольной группы было получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

До начала системной антигипертензивной фармакотерапии и через 4 недели лечения производился забор крови, и методом твердофазного иммуноферментного анализа определялась концентрация фактора некроза опухолей (TNF), IL-1 α , IL-6, IL-2, IL-8, IL-10, рецепторного антагониста IL-1 (РАИЛ) и компонентов системы комплемента C₃-, C_{3a}-, C₄-, C_{5a}-, C₅-, C₁-ингибитора и фактора Н.

Фагоцитарную активность полиморфно-ядерных лейкоцитов крови (фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ) и индекс активности фагоцитоза (ИАФ)) оценивали после их выделения из крови. Метаболическую активность нейтрофилов (спонтанный и стимулированный зимозаном (НСТ-сп., НСТ-ст.) НСТ-тест, индекс стимуляции и функциональный резерв нейтрофилов (ИСН, ФРН)) определяли по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) на спектрофотометре PD 303 S Arpel (Япония).

Таблица 1
Table 1Клиническая характеристика обследованных групп пациентов (M ± m)
Clinical characteristics of the examined groups of patients (M ± m)

| Критерии | 1 группа (n=17) | 2 группа (n=16) | 3 группа (n=18) | 4 группа (n=17) |
|--|----------------------------|--------------------|----------------------------------|--------------------|
| | Периндоприл + амлодипин | | Периндоприл + гидрохлортиазид | |
| | – | Мексикор | – | Мексикор |
| Длительность АГ, лет | 6,5 ± 2,5 | 7,9 ± 2,2 | 7,5 ± 1,2 | 7,3 ± 1,8 |
| Возраст, лет | 45,5 ± 1,8 | 41,8 ± 1,5 | 45,4 ± 1,9 | 43,2 ± 1,8 |
| Мужской пол, абс./% | 11/64,7 | 10/68,7 | 10/55,6 | 11/64,7 |
| АД систолическое, мм рт.ст. | 167,8 ± 5,7 | 168,3 ± 5,8 | 168,5 ± 5,9 | 167,9 ± 5,5 |
| АД диастолическое, мм рт.ст. | 95,5 ± 2,0 | 96,5 ± 2,3 | 97,5 ± 2,9 | 95,9 ± 2,2 |
| Частота сердечных сокращений, уд/мин | 77,7 ± 6,0 | 77,5 ± 8,2 | 79,1 ± 7,3 | 76,8 ± 7,2 |
| Курение, абс./% | 11/64,7 | 11/68,7 | 10/55,6 | 11/64,7 |
| Дислипидемия, абс./% | 5/29,4 | 6/37,5 | 4/27,8 | 6/35,3 |
| Ожирение (Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²) | 12/70,6 | 16/81,2 | 15/72,2 | 13/76,5 |
| Глюкоза натощак 5,6–6,9 ммоль/л, абс./% | 3/17,6 | 4/25,0 | 3/16,6 | 4/23,5 |
| Нарушение толерантности к глюкозе (7,8–11,0 ммоль/л), абс./% | 4/23,5 | 4/25,0 | 5/27,7 | 4/23,5 |

Примечание: по всем показателям достоверных различий не выявлено (p>0,05).

Статистическую обработку полученных результатов проведенного исследования осуществляли в соответствии с общепринятыми в медико-биологических исследованиях принципами математического и статистического анализа. Для анализа и сравнения качественных показателей нами использовался критерий χ^2 (хи-квадрата), количественных показателей с нормальным распределением величин – t-критерий Стьюдента, а с ненормальным распределением величин – U-критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона (при сравнении зависимых групп). Значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим (M) с ошибкой средней арифметической (m), а ненормально распределенных – медианой (Me) с межквартильным интервалом (P25; P75). Статистически значимыми считали различия при p < 0,05.

Результаты и их обсуждение

У пациентов с АГ до начала антигипертензивной терапии в плазме крови определяются повышенные концентрации провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-6), противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-1Ra), неоптерина, IL-2 (рис. 1). Кроме этого, у пациентов с АГ до начала антигипертензивной терапии активируется система комплемента, о чем свидетельствует достоверное повышение в плазме концентрации C_{3a}-, C₄-, C₅- и C_{5a}-компонентов системы комплемента, возрастает уровень фактора Н (рис. 1). У данной категории пациентов супрессируется фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови, т.к. значения ФИ и ФЧ у них достоверно ниже, чем в группе здоровых лиц (см. рис. 1).

Назначение пациентам с АГ периндоприла и гидрохлортиазид в качестве антигипертензивной схемы лечения позволило снизить, но не до уровня нормы, концентрацию TNF α , IL-1 β , IL-8, IL-1Ra, неоптерин (см. рис. 1). На фоне приема периндоприла и гидрохлортиазид у больных АГ нормализуется уровень в плазме крови C₄-компонента системы комплемента, фактора Н и фагоцитарная активность нейтрофилов (ФИ и ФЧ) (см. рис. 1).

Применение в качестве антигипертензивной фармакотерапии пациентами с АГ сочетания периндоприла и амлодипина позволило нормализовать дополнительно концен-

трацию IL-6, неоптерина и C_{3a}-компонента системы комплемента и существенно снизить, но не до уровня нормы, уровень TNF α и IL-1 β (см. рис. 1).

Если до назначения антигипертензивной терапии пациентам с АГ количество изменённых показателей иммунного статуса было 17 из 19 показателей (89,4 %), то в группе пациентов, получавших периндоприл и гидрохлортиазид, таких показателей осталось 11 (57,9 %), а после назначения периндоприла и амлодипина таких показателей осталось 8 (42,0 %).

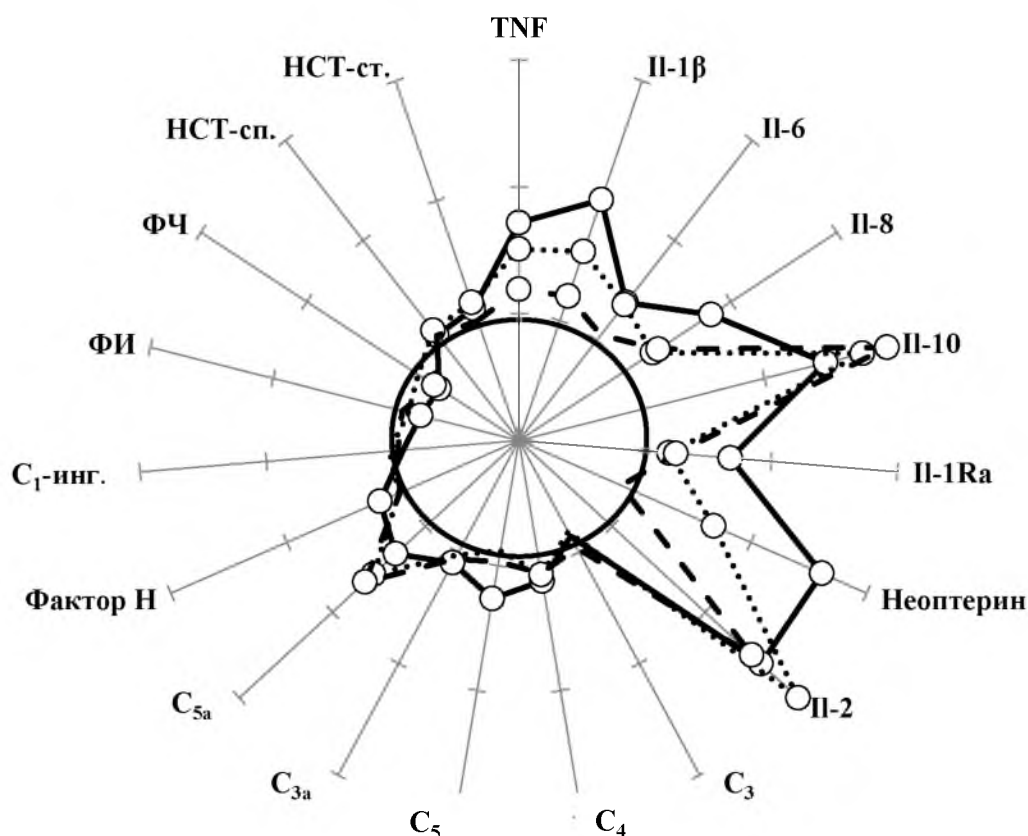


Рис. 1. Концентрация цитокинов, компонентов системы комплемента и функционально-метаболическая активность нейтрофилов у больных артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии: радиус окружности – уровень показателей у здоровых лиц (1 группа); ———— – уровень показателей у больных АГ до лечения (2 группа); - - - - - – уровень показателей у больных АГ на фоне применения периндоприла и амлодипина (3 группа); – значения показателей у больных АГ на фоне применения периндоприла и гидрохлортиазида (4 группа); ○ – $p < 0,05$ по отношению к 1 группе

Fig. 1. Concentration of cytokines, components of the complement system and functional metabolic activity of neutrophils in patients with arterial hypertension on the background of antihypertensive therapy: the radius of the circle – the level of indicators in healthy individuals (group 1); ———— – the level of indicators in patients with arterial hypertension before treatment (group 2); - - - - - – the level of indicators in patients with arterial hypertension on the background of the use of perindopril and amlodipine (group 3); – values of indicators in patients with the use of perindopril and hydrochlorothiazide (group 4); ○ – $p < 0,05$ with respect to group 1

Применение дополнительно пациентами с АГ мексикора на фоне приема периндоприла и гидрохлортиазид приводит к повышению концентрации IL- β , IL-1Ra, неоптерина,



паратом «Мексикор», установлены следующие результаты: в группе пациентов, не получавших дополнительно мексикор на фоне приема периндоприла и гидрохлортиазид, таких показателей иммунного статуса было 11 (57,9 %), в группе пациентов, получавших мексикор, таких показателей осталось 9 (47,4 %). В группе больных АГ, получавших только периндоприл и амлодипин таких показателей через 4 недели лечения оставалось 8 (42,0 %), но добавление мексикора позволило снизить их количество до 6 (31,6 %).

Заключение

На показатель общего риска развития различных видов (фатальных и нефатальных) осложнений у пациентов с АГ влияет не только уровень АД, но и ряд других факторов, к числу которых относят, прежде всего, поражение органов-мишеней и в первую очередь это относится к гипертрофии миокарда левого желудочка [Беляева и др., 2012; Трушина и др., 2012]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с АГ и ГЛЖ в плазме крови выявлены выраженные нарушения не только клеточного (неспецифического) звена иммунитета (фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови), но и гуморального звена иммунитета (цитокиновое звено, система комплемента). Вероятно, выраженность изменения иммунного статуса предопределяет у пациентов с АГ исход поражения органов-мишеней в виде перехода из субклинического поражения в клиническую форму: ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, сердечная недостаточность и другие.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат, представленный в препарате «Мексикор», вероятно оказывает корригирующее влияние на внутриклеточный метаболизм не только клеток миокарда и эндотелия, но и иммунокомпетентных клеток, участвующих в развитии и поддержании субклинического асептического воспаления, имеющего место при АГ [Гаврилюк и др., 2016].

Полученные результаты исследования говорят о положительном влиянии на показатели иммунного статуса у пациентов с АГ препарата «Мексикор» на фоне применения антигипертензивной фармакотерапии, подтверждают предположения ряда исследователей о первичном нарушении метаболического статуса (развитие «окислительного» стресса) у пациентов с АГ, тогда как изменения показателей иммунитета носит вторичный характер, и предопределяют необходимость использования его в лечении пациентов с АГ с целью нивелирования иммунных нарушений.

Список литературы

References

1. Белозерова Е.В., Бессарабова Ю.В., Шарапова Ю.А., Калинина Л.Б. 2018. Роль дистанционного мониторинга артериального давления в повышении эффективности диспансерного наблюдения пациентов с артериальной гипертонией. Прикладные информационные аспекты медицины, 21 (1): 147–151.

Belozerova E.V., Bessarabova YU.V., SHarapova YU.A., Kalinina L.B. 2018. Rol' distancionnogo monitoringa arterial'nogo davleniya v povyshenii ehffektivnosti dispansernogo nablyudeniya pacientov s arterial'noj gipertoniej [The role of remote monitoring of blood pressure in improving the effectiveness of follow-up observation of patients with arterial hypertension]. Prikladnye informacionnye aspekty mediciny, 21 (1): 147–151. (in Russian)

2. Беляева И.Г., Кабилова А.В., Киреев Т.Р., Магазов Р.Ш. 2012. Иммунный статус у больных артериальной гипертонией различного течения. Медицинский вестник Башкортостана, 7 (1): 35–37.

Belyaeva I.G., Kabilova A.V., Kireev T.R., Magazov R.SH. 2012. Immunnyj status u bol'nyh arterial'noj gipertoniej razlichnogo techeniya [Immune status in patients with arterial hypertension of different course]. Medicinskij vestnik Bashkortostana, 7 (1): 35–37. (in Russian)



3. Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Караулов А.В. 2016. Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертонии. *Иммунология*, 37 (1): 29–35.
Gavrilyuk E.V., Konoplya A.I., Karaulov A.V. 2016. Rol' immunnykh narushenij v patogeneze arterial'noj gipertonii [The role of immune disorders in the pathogenesis of arterial hypertension]. *Immunologiya*, 37 (1): 29–35. (in Russian)
4. Горбунов В.М. 2018. Проблемы оценки результатов измерения артериального давления в современных клинических исследованиях (на примере исследования SPRINT). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 14 (1): 122–130.
Gorbunov V.M. 2018. Problemy ocenki rezul'tatov izmereniya arterial'nogo davleniya v sovremennykh klinicheskikh issledovaniyakh (na primere issledovaniya SPRINT) [Problems of assessing blood pressure measurement results in modern clinical studies (using the example the study of SPRINT)]. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 14 (1): 122–130. (in Russian)
5. Каримова А.М., Маммаев С.Н., Петросова В.Г. 2013. Динамика цитокинового профиля и уровня белков острой фазы на фоне гипотензивной монотерапии лизиноприлом и бисопрололом у больных метаболическим синдромом. *Вестник ДГМА*, 2 (7): 25–31.
Karimova A.M., Mammaev S.N., Petrosova V.G. 2013. Dinamika citokinovogo profilya i urovnya belkov ostroj fazy na fone gipotenzivnoj monoterapii lizinoprilom i bisoprololom u bol'nykh metabolicheskim sindromom [Dynamics of the cytokine profile and the level of proteins of the acute phase against the background of hypotensive monotherapy with lisinopril and bisoprolol in patients with metabolic syndrome]. *Vestnik DGMA*, 2 (7): 25–31. (in Russian)
6. Карпов Ю.А. 2018. Новый вектор в лечении артериальной гипертонии: американские рекомендации – 2017. *Медицинский совет*, 5: 8–14.
Karpov YU.A. 2018. Novyj vektor v lechenii arterial'noj gipertonii: amerikanskije rekomendacii – 2017 [New vector in the treatment of arterial hypertension: American recommendations – 2017]. *Medicinskij sovet*, 5: 8–14. (in Russian)
7. Мансимова О.В., Гаврилюк Е.В., Конопля Е.Н. 2010. Иммуномодулирующие и кардиопротективные эффекты милдроната и мексикора в условиях острого коронарного синдрома. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*, 9 (1): 191–194.
Mansimova O.V., Gavrilyuk E.V., Konoplya E.N. 2010. Immunomoduliruyushchie i kardioprotektivnye ehffekty mildronata i meksikora v usloviyakh ostrogo koronarnogo sindroma [Immunomodulatory and cardioprotective effects of mildronate and mexicor in acute coronary syndrome]. *Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskikh sistemah*, 9 (1): 191–194. (in Russian)
8. Мансимова О.В., Гаврилюк Е.В., Михин В.П., Конопля Е.Н. 2011. Иммунные и оксидантные нарушения и изменения структурно-функциональных свойств эритроцитов у больных с острым коронарным синдромом. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*, 4: 130–135.
Mansimova O.V., Gavrilyuk E.V., Mihin V.P., Konoplya E.N. 2011. Immunnye i oksidantnye narusheniya i izmeneniya strukturno-funkcional'nykh svojstv ehritroцитов u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom [Immune and oxidative disorders and changes in the structural and functional properties of erythrocytes in patients with acute coronary syndrome]. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*, 4: 130–135. (in Russian)
9. Морозова О.С., Поповская Е.В. 2014. Иммунологическая реактивность у мужчин с гипертензией в условиях Арктики. *Вестник Уральской медицинской академической науки*, 2 (48): 86–87.
Morozova O.S., Popovskaya E.V. 2014. Immunologicheskaya reaktivnost' u muzhchin s gipertenziej v usloviyakh Arktiki [Immunological reactivity in men with hypertension in the Arctic]. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*, 2 (48): 86–87. (in Russian)
10. Ожева Р.Ш. 2010. Особенности адаптивных возможностей у подростков, страдающих артериальной гипертонией. *Новые технологии*, 4: 153–156.
Ozheva R.SH. 2010. Osobennosti adaptivnykh vozmozhnostej u podrostkov, stradayushchih arterial'noj gipertoniej [Features of adaptive abilities in adolescents suffering from arterial hypertension]. *Novye tekhnologii*, 4: 153–156. (in Russian)



11. Остроумова О.Д., Смолярчук Е.А., Зыкова А.А., Пиксина Г.Ф. 2018. Возможности периндоприла в лечении артериальной гипертензии в различных клинических ситуациях. Лечебное дело, 1: 46–59.

Ostroumova O.D., Smolyarchuk E.A., Zyкова A.A., Piksina G.F. 2018. Vozmozhnosti perindopriila v lechenii arterial'noj gipertonii v razlichnyh klinicheskikh situacijah [Possibilities of perindopril in the treatment of arterial hypertension in various clinical situations]. Lechebnoe delo, 1: 46–59. (in Russian)

12. Строев Ю.В., Блинков Ю.Ю., Конопля А.И., Гаврилюк В.П. 2011. Фармакологическая коррекция иммунных и оксидантных нарушений при распространенном перитоните. Фундаментальные исследования. 2: 152–156.

Stroev YU.V., Blinkov YU.YU., Konoplya A.I., Gavriilyuk V.P. 2011. Farmakologicheskaya korrekciya immunnyh i oksidantnyh narushenij pri rasprostranennom peritonite [Pharmacological correction of immune and oxidative disorders in peritonitis]. Fundamental'nye issledovaniya. 2: 152–156. (in Russian)

13. Терехова С.В., Быстрова Н.А., Литвинова Е.С., Гаврилюк Е.В. 2012. Коррекция аллогенными гепатоцитами иммунометаболических нарушений при экспериментальной ишемии печени. Системный анализ и управление в биомедицинских системах, 11 (2): 414–417.

Terekhova S.V., Bystrova N.A., Litvinova E.S., Gavriilyuk E.V. 2012. Korrekciya allogennymi gepatocitami immunometabolicheskikh narushenij pri ehksperimental'noj ishemii pecheni [Correction of allogeneic hepatocytes and immunometabolic disorders in experimental liver ischemia]. Sistemyj analiz i upravlenie v biomeditsinskih sistemah, 11 (2): 414–417. (in Russian)

14. Терехова С.В., Быстрова Н.А., Литвинова Е.С., Гаврилюк Е.В. 2012. Фармакологическая коррекция иммунометаболических нарушений гептралом и мексикором у животных на фоне ишемического поражения печени. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация, 22-1 (141): 179–182.

Terekhova S.V., Bystrova N.A., Litvinova E.S., Gavriilyuk E.V. 2012. Farmakologicheskaya korrekciya immunometabolicheskikh narushenij geptralom i meksikorom u zhivotnyh na fone ishemicheskogo porazheniya pecheni [Pharmacological correction of immunometabolic disorders of Heptral and Mexicor in animals on the background of ischemic liver damage]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya, 22-1 (141): 179–182. (in Russian)

15. Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Сото С.Х., Богданов А.Р., Сенцова Т.Б., Залетова Т.С., Кузнецов В.Д. 2012. Клеточный иммунитет у больных с артериальной гипертензией и ожирением. Вопросы питания, 81 (6): 19–26.

Trushina E.N., Mustafina O.K., Soto S.H., Bogdanov A.R., Sencova T.B., Zaletova T.S., Kuznecov V.D. 2012. Kletochnyj immunitet u bol'nyh s arterial'noj gipertoniej i ozhireniem [Cellular immunity in patients with arterial hypertension and obesity]. Voprosy pitaniya, 81 (6): 19–26. (in Russian)

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

Uklistaya T.A., Polunina O.S., Polunina E.A., Sevost'yanova I.V. 2017. Analiz vzaimosvyazi pokazatelej sutochnogo monitorirovaniya arterial'nogo davleniya s markerami vospaleniya i oksidativnogo stressa pri sochetannoј kardiorespiratornoj patologii [Analysis of the relationship of indicators of daily blood pressure monitoring with markers of inflammation and oxidative stress in combined cardiorespiratory pathology]. Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e», 4: 12–18. (in Russian)

17. Garner J.B. 2010. Problems of nonadherence in cardiology and proposals to improve outcomes. Am J Cardiol, 105 (10): 1495–1501.

18. Jones D.E., Carson K.A., Bleich S.N., Cooper L.A. 2012. Patient trust in physicians and adoption of lifestyle behaviors to control high blood pressure. Patient Educ Couns, 89 (1): 57–62.

19. Myers M.G., Godwin M., Dawes M., Kiss A. 2010. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. Hypertension, 55: 195–200.



20. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. 2016. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 37: 2315–2381.

21. Stergiou G.S., Parati G., Vlachopoulos C. 2016. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions. Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens*, 34: 1665–177.

Ссылка для цитирования статьи

Reference to article

Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Михин В.П. 2019. Иммунокорректирующая эффективность антигипертензивной фармакотерапии в сочетании с цитопротектором у пациентов с артериальной гипертонией. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* 42 (2): 141-150. DOI: 10.18413/2075-4728-2019-42-2-141-150

Gavriliuk E.V., Konoplya A.I., Mikhin V.P. 2019. Immunocorrective efficiency of antihypertensive pharmacotherapy in combination with cytoprotector in patients with arterial hypertension. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy series.* 42 (2): 141-150. (in Russian). DOI: 10.18413/2075-4728-2019-42-2-141-150