

Мексикор®

Джерело здорового життя



професійні рішення для здоров'я

Інформація для професіоналів галузі охорони здоров'я

Реєстраційне свідоцтво : (розчин) № UA/4971/01/01 від 03.10.2016
необмежений; (капсули) № UA/4971/02/01 від 13.05.2020 необмежений

Функціональний стан ендотелію та додаткові можливості його корекції при застосуванні етилметилгідроксипіридину сукцинату у пацієнтів із артеріальною гіпертензією

Л.А. Міщенко, Т.М. Овдієнко, О.О. Матова, Т.В. Талаєва, І.В. Третяк, Н.М. Василичук, Л.Л. Вавілова

Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна

Анотація. *Мета:* вивчити функціональний стан ендотелію на основі визначення функціонального резерву клітин — попередників ендотеліоцитів (КПЕ), показника ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) у пацієнтів із резистентною (РАГ) та контрольованою артеріальною гіпертензією (КАГ), а також можливості етилметилгідроксипіридину сукцинату (ЕМГПС) в корекції виявлених порушень. *Об'єкт і методи дослідження.* Включено 50 пацієнтів із артеріальною гіпертензією (АГ), які розподілені на групи втручання ($n=26$) та порівняння ($n=24$). До стандартної терапії АГ в групі втручання додавали ЕМГПС (10 днів внутрішньом'язово, далі 8 тиж внутрішньо). На початку та наприкінці дослідження оцінювали рівень офісного, добового артеріального тиску (АТ), проводили пробу з компресією плечової артерії. Визначення вмісту в крові КПЕ (фенотип CD45+/CD34+) методом проточної цитометрії вивчали до та через 60 хв після проби з дозованим фізичним навантаженням на велоергометрі. *Результати.* Встановлено, що для пацієнтів із РАГ характерний нижчий на 25% індекс ЕЗВД порівняно з пацієнтами з КАГ ($p=0,03$). Наявність АГ асоціювалася з нижчим на 21% вмістом в крові КПЕ, ніж у здорових донорів ($p<0,05$), особливо при РАГ. Додавання ЕМГПС сприяло суттєвому підвищенню індексу ЕЗВД з найвираженішим ефектом у пацієнтів із РАГ, супроводжувалося тенденцією до зростання КПЕ у вихідному стані та відновлення резервної функції кісткового мозку продукувати КПЕ у відповідь на ішемію. *Висновки.* Застосування ЕМГПС покращує функціональний стан ендотелію у пацієнтів із КАГ та РАГ. **Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, резистентна артеріальна гіпертензія, корекція функціонального стану ендотелію, клітини — попередники ендотеліоцитів, етилметилгідроксипіридин сукцинат.

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) — найпоширеніше неінфекційне захворювання у світі. В Україні у близько 40% дорослого населення відмічають підвищений артеріальний тиск (АТ), проте лише 14% пацієнтів, які приймають антигіпертензивні препарати, досягають цільового АТ $<140/90$ мм рт. ст. [1]. Незадовільний контроль АТ на рівні популяції має вкрай несприятливі наслідки щодо поширеності серцево-судинних захворювань та смерті від них. Ураження органів-мішеней, зумовлені АГ, мають переважно судинний характер. Навіть за наявності лише асимптомного ураження серця, судин і нирок у пацієнтів із АГ виявляють ознаки дисфункції ендотелію, прояви якої посилюються водночас з прогресуванням органного ураження [2]. Збереження структурної та функціональної цілісності ендотелію має важливе значення для підтримки судинного гомеостазу. Ендотелій бере участь у регуляції процесів запалення, тромбоутворення, підтримання тону судин, проліферації гладком'язових клітин. Термін «ендотеліальна дисфункція» (ЕД) розглядається як патологічний стан, що характеризується дисбалансом між продукцією вазодилатуючих, антимітогенних та антитромбогенних речовин та судинозвужувальних, протромботичних та проліферативних речовин [3]. Вперше ЕД описана у 1990 р. у пацієнтів із АГ. На сьогодні її розглядають як один із найважливіших патогенетичних механізмів більшості захворювань серцево-судинної системи. Причинами ЕД можуть бути різноманітні фактори: вік, активні форми кисню, прозапальні цитокіни, модифіковані ліпопротеїни, гіперглікемія, генетичні особливості та ін.

Багатьма авторами порушення властивостей ендотелію розглядається як основний механізм розвитку АГ, що встановлено для периферичних, коронарних та ниркових артерій [4]. У розвитку цього патологічного стану важливу роль відіграють зменшення вивільнення оксиду азоту (NO) судинною стінкою, підвищена його деградація, підвищена локальна секреція ендотеліну-1 та порушення його утилізації [5]. На сьогодні встановлено певні відмінності в механізмах вазодилатації великих артерій (кондуїтні та їх гілки) та резистивних артеріол. Дилатація великих артерій є переважно NO-опосередкованою, тоді як розширення дрібних артерій і артеріол, крім NO-опосередкованого механізму,

модулюється також ендотеліозалежною гіперполяризацією та вазодилаторними простагландинами. На рівні великих артерій зниження синтезу та біодоступності NO може бути зумовлено нестачею кофакторів для NO-синтази, таких як L-аргінін, пригніченням активності NO-синтази асиметричним диметиларгініном (ADMA) або інактивацією NO радикалами кисню [6]. Важливо зазначити, що при АГ негативні ефекти порушення продукції NO виходять за межі регуляції судинного тону, вони поширюються на нирки і головний мозок [7], що зумовлює прогресування їх ураження.

ЕД може відігравати ключову роль у розвитку та підтриманні резистентної АГ (РАГ) внаслідок дисбалансу між пресорними та депресорними механізмами регуляції судинного тону [8]. У субаналізі дослідження ReHOT у пацієнтів із РАГ встановлено вищий вміст в крові ADMA порівняно з пацієнтами з контрольованою АГ (КАГ). При цьому показник ADMA був незалежним предиктором РАГ, а зниження його рівня під впливом антигіпертензивної терапії асоціювалося зі зниженням АТ. Ґрунтуючись на цьому, автори дослідження схилиються до думки, що ADMA може слугувати не тільки маркером резистентності до терапії, а й бути можливою терапевтичною метою у пацієнтів із АГ [9].

На відміну від добре вивчених пошкоджувальних механізмів, процес відновлення ендотелію судин протягом довгого часу не вивчали. Традиційно вважали, що процеси відновлення ендотелію пов'язані з механізмом активації, проліферації та міграції власних клітин ендотелію. Проте в результаті відкриття циркулюючих ендотеліальних прогеніторних клітин відновлення цілісності ендотелію стали пов'язувати з цими клітинами. Циркулюючі прогеніторні клітини описані Т. Asahara та співавторами у 1997 р. як циркулюючі клітини — попередники ендотеліоцитів (КПЕ), що беруть участь у процесі васкулогенезу [10]. Зменшення кількості КПЕ та зниження здатності кісткового мозку до їх продукції призводить до порушення відновлення цілісності ендотелію, що є одним із основних факторів розвитку та прогресування серцево-судинних захворювань.

Мета дослідження: вивчення функціонального стану ендотелію на основі визначення функціонального резерву КПЕ і показника ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) у пацієнтів із АГ

при резистентному та контрольованому перебігу захворювання, а також можливостей етилметилгідроксипіридину сукцинату (ЕМГПС) у корекції виявлених порушень.

Об'єкт і методи дослідження

У дослідження включено 50 пацієнтів із АГ, середній вік $57,2 \pm 0,6$ року (56% чоловіків).

Критерії включення у дослідження:

1. КАГ (на момент включення офісний АТ $< 140/90$ мм рт. ст.) та РАГ (на момент включення офісний АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. на тлі терапії мінімум 3 антигіпертензивними препаратами з діуретиком включно) II стадії.

2. Здатність пацієнта до адекватної співпраці у процесі дослідження та письмова інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

У дослідження не включали пацієнтів за таких умов: відомо підвищена чутливість до ЕМГПС, вторинна АГ, міокардит, вади серця, тяжка серцева недостатність, цукровий діабет (ЦД) у фазі декомпенсації та/або з епізодами гіпоглікемії в анамнезі, інфекційні захворювання, період вагітності та грудного вигодовування, печінкова та ниркова недостатність, злоякісні новоутворення, супутня терапія із застосуванням лікарських засобів з подібними до досліджуваного препарату фармакологічними ефектами або механізмом дії.

На етапі скринінгу та після завершення спостереження для всіх пацієнтів проведені реєстрація скарг, збір анамнезу, загальноклінічне обстеження, включно з вимірюванням офісного АТ та добовим моніторуванням АТ, фізикальне обстеження, проба з компресією плечової артерії для оцінки ЕЗВД, біохімічне дослідження крові (калій, натрій, креатинін, глюкоза, ліпідний спектр крові) та сечі (вміст альбуміну в добовій сечі) з використанням відповідних реагентів («BioSystems», Іспанія) на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі «BioSystems BTS 330» (Іспанія).

В умовах проби з дозованим фізичним навантаженням на велоергометрі проводили визначення вмісту в крові КПЕ до та через 60 хв після завершення тесту. Кількість КПЕ (фенотип CD45+/CD34+) периферичної крові визначали методом проточної цитометрії за допомогою реагентів для визначення кластерів диференціювання CD34, CD45 виробництва «Beckman Coulter Inc.»: 100 мкл периферичної крові інкубували протягом 15–20 хв із сумішшю PC7-кон'югованих моноклональних антитіл до CD45 та PE-кон'югованих моноклональних антитіл до CD34 («Beckman Coulter Inc.») у захищеному від світла місці. Далі проводили лізис еритроцитів за допомогою 500 мкл лізуючого розчину OptiLyse протягом 10 хв з наступним додаванням 500 мкл фосфатно-солевого буферу. Для підрахунку кількості клітин в 1 мкл до суспензії клітин додавали 100 мкл флуоросфер FlowCount. Обчислення результатів виконане на апараті «NAVIOS» («Beckman Coulter Inc.»). Отримані дані представлені у відсотках кількості КПЕ до загальної кількості лейкоцитів, а також в абсолютних величинах — кількості клітин на 1 мл крові.

Для оцінки ендотеліального механізму регуляції судинного тону використовували пробу з компресією плечової артерії, яку проводили за загальноприйнятою методикою з оцінкою ЕЗВД за відсотком приросту діаметру плечової артерії на 90-й секунді після 5 хв компресії [11].

Усі пацієнти, включені у дослідження, отримували лікування відповідно до протоколу надання допомоги пацієнтам із АГ, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 24.05.2012 р. № 384, — антигіпертензивну терапію, статини, антитромбоцитарні та антигіперглікемічні препарати за наявності показань.

Методом сліпих конвертів пацієнти були розподілені на дві групи: втручання — 26 пацієнтів (з них 65,4% чоловіки) та порівняння — 24 пацієнти (58,3% чоловіки). Додатково до стандартної терапії АГ пацієнтам групи втручання призначили ЕМГПС (препарат Мексикор® виробництва компанії «Здраво») у формі розчину для ін'єкцій по 50 мг/мл 2 мл: внутрішньом'язово по 2 мл 1 раз на добу 10 днів з подальшим застосуванням внутрішньо (Мексикор®, капсули 100 мг) по 1 капсулі 2 рази на добу впродовж 8 тиж.

Групи втручання та порівняння були зіставні за показниками віку, гендерної структури, рівнем АТ та тривалістю АГ, індексом маси тіла (ІМТ), частотою ЦД та рівнем глікемії (табл. 1).

Таблиця 1 Вихідні характеристики пацієнтів із АГ груп втручання та порівняння (М \pm м)

Параметри	Група втручання, n=26	Група порівняння, n=24	p
Чоловіки, %	65,4	58,3	>0,05
Вік, роки	57,5 \pm 1,3	56,9 \pm 1,3	>0,05
ІМТ, кг/м ²	31,9 \pm 0,8	32,3 \pm 0,9	>0,05
Тривалість АГ, роки	11,3 \pm 0,5	12,1 \pm 0,7	>0,05
КАГ, % (n)	46,2 (12)	50,0 (12)	>0,05
РАГ, % (n)	53,8 (14)	50,0 (12)	>0,05
ЦД, % (n)	34,6 (9)	33,3 (8)	>0,05
Глюкоза натще у пацієнтів із ЦД, ммоль/л	7,6 \pm 0,4	7,4 \pm 0,3	>0,05

Усі пацієнти отримували антигіпертензивну терапію, яка включала 4 (52% пацієнтів), 3 (38% пацієнтів) та 2 препарати (10% пацієнтів). У групах втручання та порівняння співвідношення кількості застосованих препаратів було зіставним. В обох групах більшість пацієнтів приймали статини (в групі втручання — 80,8%, в групі порівняння — 87,5% пацієнтів), дози яких не змінювали впродовж спостереження.

Отримані дані обробляли за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми «SPSS 10.0». Для кількісних змінних висновки про наявність неоднорідності зроблені на основі порівняння за допомогою критерію Стюдента для нормально розподілених даних або критерію Манна — Уїтні, якщо дані хоча б в одній групі не підлягали нормальному розподілу. Кількісні показники наведені у вигляді середньої величини (М) з відповідною помилкою середнього (m).

Результати та їх обговорення

На початку дослідження пацієнти обох груп мали зіставний рівень офісного та амбулаторного систолічного (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ), показники якого в середньому по групах перевищували цільові значення (табл. 2).

Впродовж спостереження в обох групах відмічали зниження офісного й амбулаторного АТ за рахунок корекції антигіпертензивної терапії на візиті відбору. Величина зниження АТ була зіставною в групах порівняння: зниження середньодобового САТ становило 8,9% у групі втручання та 8,5% у групі порівняння ($p=0,67$), середньодобового ДАТ — 8,3 та 9,1% відповідно ($p=0,09$). Такі самі тенденції виявлені і для ступеня зниження САТ і ДАТ в денний та нічний періоди доби. Показник частоти серцевих скорочень (ЧСС) не зазнав змін впродовж спостереження в обох групах (табл. 2).

Таблиця 2 Показники офісного та амбулаторного АТ у пацієнтів груп втручання та порівняння до та після терапії

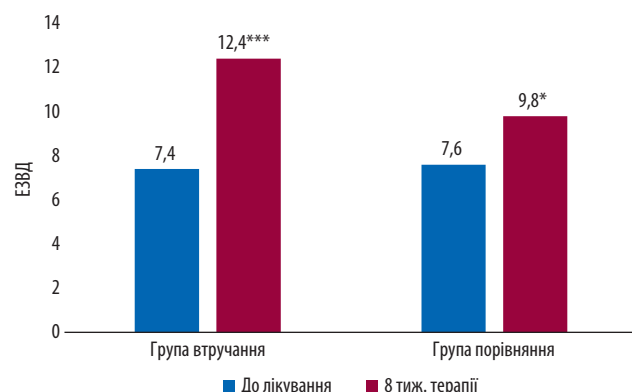
Показник	Група втручання (n=26)		Група порівняння (n=24)	
	Візит включення	8 тиж терапії	Візит включення	8 тиж терапії
САТ офісний, мм рт. ст.	152,2 \pm 4,3	138,9 \pm 3,5*	153,1 \pm 3,8	137,9 \pm 4,1*
ДАТ офісний, мм рт. ст.	91,3 \pm 3,8	85,7 \pm 2,7*	90,7 \pm 3,2	84,2 \pm 2,3*
ЧСС офісний, уд./хв	70,8 \pm 3,1	71,4 \pm 2,7	71,3 \pm 2,1	70,3 \pm 2,5
САТ доба, мм рт. ст.	142,4 \pm 3,3	129,7 \pm 2,5*	143,1 \pm 3,3	130,8 \pm 2,7*
ДАТ доба, мм рт. ст.	82,7 \pm 2,2	75,8 \pm 1,9*	83,1 \pm 2,1	75,5 \pm 3,2*
САТ день, мм рт. ст.	147,1 \pm 3,4	133,9 \pm 3,1*	145,9 \pm 3,8	134,8 \pm 3,0*
ДАТ день, мм рт. ст.	87,4 \pm 2,4	80,9 \pm 1,9*	86,7 \pm 2,7	79,8 \pm 1,7*
САТ ніч, мм рт. ст.	133,4 \pm 3,6	123,7 \pm 2,0*	134,3 \pm 2,8	124,7 \pm 2,1*
ДАТ ніч, мм рт. ст.	74,9 \pm 2,1	68,9 \pm 2,3*	75,5 \pm 2,2	69,1 \pm 1,9*

* $p < 0,001$ достовірність відмінності показника до та після лікування препаратом Мексикор®.

З метою вивчення функціонального стану ендотелію у пацієнтів із АГ проводили пробу з компресією плечової артерії. На початку періоду спостереження приріст діаметру плечової артерії в групі втручання становив $7,4 \pm 0,2\%$, що не відрізнялося від показника групи порівняння — $7,6 \pm 0,3\%$ і вказувало на порушення ЕЗВД (в нормі значення показника перевищує 10%) у обстежених пацієнтів із АГ. За результатами аналізу в групах з КАГ та РАГ встановлено, що в останній індекс ЕЗВД був на 25% меншим, ніж в групі порівняння: $6,2 \pm 0,2$ та $8,3 \pm 0,3\%$ відповідно ($p=0,03$).

Через 8 тиж на тлі покращення контролю АТ показник приросту діаметру плечової артерії достовірно підвищився в усіх пацієнтів. Натомість спостерігали відмінності між групами втручання та порівняння: під впливом ЕМГПС він збільшився в 1,7 раза і досяг рівня $12,4 \pm 0,4\%$ ($p=0,01$), в групі порівняння його зростання було достовірним до $9,8 \pm 0,3\%$ ($p=0,04$), але менш вираженим — в 1,3 раза (рисунк).

Рисунок Динаміка індексу ЕЗВД у пацієнтів із АГ під впливом ЕМГПС



Варто зазначити, що під впливом ЕМГПС у пацієнтів з РАГ підвищення індексу ЕЗВД становило 83,9% (з $6,3 \pm 0,3$ до $11,6 \pm 0,4\%$; $p=0,002$), натомість при КАГ — 66,3% (з $8,2 \pm 0,2$ до $13,6 \pm 0,6\%$; $p=0,03$). У групі порівняння зростання індексу ЕЗВД вірогідно не відрізнялося у пацієнтів з РАГ та КАГ і становило 42% (з $6,5 \pm 0,4$ до $9,2 \pm 0,5\%$; $p=0,003$) і 37% (з $8,0 \pm 0,3$ до $10,9 \pm 0,5\%$; $p=0,03$) відповідно.

Отримані дані свідчать про більш виражені порушення ендотеліальної функції у пацієнтів із РАГ, що також показано в субаналізі дослідження ReHOT [9]. В останньому в якості маркера ЕД виступав показник ADMA, який пригнічує активність NO-синтази та відповідно знижує синтез NO і вазодилатуючий потенціал ендотелію. Як в нашій роботі, так і в дослідженні ReHOT зниження АТ під впливом лікування супроводжувалося покращенням функції ендотелію. Нами також встановлено, що застосування ЕМГПС чинило додатковий позитивний вплив на індекс ЕЗВД, який був найпотужнішим у пацієнтів із РАГ.

Вивчення вмісту КПЕ в крові пацієнтів із АГ дозволило встановити наступне. У вихідному стані у досліджуваних хворих кількість КПЕ становила $2762,3 \pm 135,6$ клітин/мл, що на 21% менше, ніж у практично здорових донорів ($3506,5 \pm 98,3$ клітин/мл) ($p<0,05$). У пацієнтів з РАГ даний показник був ще нижчим і становив $2454,55 \pm 109,12$ клітин/мл, що на 25% менше контрольного значення ($p<0,05$). Проведення тесту визначення резервної функції кісткового мозку до продукції КПЕ у відповідь на ішемію, викликану стрес-навантаженням, у хворих з РАГ свідчило про зниження кількості КПЕ з $2454,55 \pm 109,12$ до $1941,55 \pm 121,4$ клітин/мл, в той час як у практично здорових донорів кількість КПЕ після стрес-навантаження збільшується у 2 рази порівняно з їх вихідним значенням.

Застосування ЕМГПС супроводжувалося тенденцією до зростання КПЕ у вихідному стані. Так, в усіх пацієнтів із АГ кількість КПЕ збільшилася на 8%: з $2762,3 \pm 135,6$ до $2983,4 \pm 123,4$ клітин/мл. Аналогічну тенденцію змін відмічали і в групі пацієнтів із РАГ. Кількість КПЕ у цих пацієнтів після лікування ЕМГПС зросла на 7%: з $2454,55 \pm 109,12$ до $2629,88 \pm 189,32$ клітин/мл, що свідчило про відновлення функції ендотелію після проведеного лікування. Відмічали і відновлення резервної функції кістково-

го мозку продукувати КПЕ після проведеного лікування. Якщо до лікування після стрес-навантаження кількість КПЕ зменшувалася, то застосування ЕМГПС зумовлювало збільшення КПЕ у відповідь на ішемію: з $2629,88 \pm 189,32$ до $2927,82 \pm 167,5$ клітин/мл.

Оцінка стану ендотеліальної функції також включала визначення екскреції альбуміну в добовій сечі. Цей показник є не тільки ознакою ниркового ураження, він також розглядається як сурогатний маркер ЕД [12]. Динаміка альбумінурії відповідала змінам ЕЗВД та КПЕ у пацієнтів із АГ. Якщо у вихідному стані у пацієнтів із АГ цей показник був на 17% більшим, ніж в нормі, то після проведеного лікування із застосуванням ЕМГПС вираженість мікроальбумінурії зменшилася на 7% ($p>0,05$).

Позитивним ефектом застосування ЕМГПС є також зменшення вмісту в крові загального холестерину з $5,2 \pm 0,3$ до $4,8 \pm 0,2$ ммоль/л ($p=0,04$) за рахунок холестерину ліпопротеїдів низької щільності з $2,4 \pm 0,1$ до $2,1 \pm 0,1$ ($p=0,03$) у пацієнтів групи втручання. У групі порівняння показники ліпідного обміну не зазнали змін: загальний холестерин — $5,0 \pm 0,2$ та $5,1 \pm 0,3$ ммоль/л відповідно ($p=0,87$), холестерин ліпопротеїдів низької щільності $2,2 \pm 0,1$ до $2,1 \pm 0,2$ ммоль/л ($p=0,92$). Сприятливий вплив ЕМГПС на показники ліпідного спектру крові, зокрема зниження холестерину ліпопротеїдів низької щільності і тенденцію до зростання холестерину ліпопротеїдів високої щільності, продемонстровано у пацієнтів із ішемічною хворобою серця [13] та ЦД [14].

Висновки

1. Резистентний перебіг АГ асоціюється з більшими проявами ЕД, про що свідчить на 25% нижчий індекс ЕЗВД за результатами проби з компресією плечової артерії порівняно з показником у пацієнтів із КАГ.

2. Пацієнти із АГ характеризувалися на 21% нижчим вмістом в крові КПЕ порівняно з їх кількістю у здорових донорів. За умов РАГ відмічали ще більший дефіцит КПЕ: різниця з контрольним показником становила 25%.

3. Додавання до базисної терапії АГ ЕМГПС (Мексикор®) сприяло більш значному зростанню індексу ЕЗВД з найвираженішим ефектом у пацієнтів із РАГ.

4. Застосування ЕМГПС (Мексикор®) супроводжувалося тенденцією до відновлення функції ендотелію та здатності кісткового мозку продукувати КПЕ у відповідь на ішемію.



Список використаної літератури/References:

- apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336643/WHO-EURO-2020-1468-41218-56061-ukr.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- Versari D., Daghini E., Virdis A. (2009) Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diab. Care*, 32 (Suppl. 2): 314–321. doi: 10.2337/dc09-S330.
- Puzik S.G. (2018) Endothelial dysfunction in the pathogenesis of arterial hypertension and the progression of atherosclerosis. *Family Med.*, 2(76): 69–74. (In Rus.).
- Giannotti G., Doerries C., Mocharla P.S. (2010) Impaired endothelial repair capacity of early endothelial progenitor cells in prehypertension: relation to endothelial dysfunction. *Hypertension*, 55: 1389–1397. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141614
- Li Q., Youn J.Y., Cai H. (2015) Mechanisms and consequences of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in hypertension. *J. Hypertens.*, 33: 1128–1136. doi: 10.1097/HJH.0000000000000587.
- Wilcox CS. (2012) Asymmetric dimethylarginine and reactive oxygen species: unwelcome twin visitors to the cardiovascular and kidney disease tables. *Hypertension*, 59: 375–381. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.187310.
- Harrison D.G., Coffman T.M., Wilcox C.S. (2021) Pathophysiology of Hypertension. The Mosaic Theory and Beyond. *Circ. Res.*, 128: 847–863. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318082.
- Beraldo D., Cássio J., Rodrigues C.J., Quinto B.M.R. (2020) Role of endothelial function determined by asymmetric dimethylarginine in the prediction of resistant hypertension: a sub-analysis of ReHOT trial. *J. Clin. Hypertens.*, 22(11): 2059–2068. DOI: 10.1111/jch.13936.
- Madhur M.S., Eljovich F., Alexandre M. et al. (2021) Hypertension. Do Inflammation and Immunity Hold the Key to Solving this Epidemic? *Circ. Res.*, 128: 908–933. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318052.
- Asahara T., Murohara T., Sullivan A. et al. (1997) Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*, 275(5302): 964–967. doi:10.1126/science.275.5302.964.

11. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. (2002) Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 39(6): 1082. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 39(2): 257–265. doi:10.1016/s0735-1097(01)01746-6.
12. de Zeeuw D., Parving H.H., Henning R.H. (2006) Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 17(8): 2100–2105. doi:10.1681/ASN.2006050517.
13. Zaremba E.H., Karplyak V.M., Virna M.M. et al. (2018) Pathogenetic rationale for the use of metabolic therapy in patients with chronic coronary heart disease. *Medicines of Ukraine*, 7(223): 46–50. DOI: [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2018.7\(223\).199778](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2018.7(223).199778). (In Ukr.).
14. Zozulya V.V., Chekman I.S. (2012) Metabolic therapy in geriatric cardiology (pharmacological study). *Pharmacology and drug toxicology*, 4(29): 67–71. (In Ukr.).

Functional state of endothelium and additional possibilities of its correction with the use of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with arterial hypertension

L.A. Mishchenko, T.M. Ovdienko, O.O. Matova, T.V. Talaieva, I.V. Tretyak, N.M. Vasilinchuk, L.L. Vavilova

State Institution «National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Відомості про авторів:

Міщенко Лариса Анатоліївна — доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу артеріальної гіпертензії та коморбідної патології ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0001-5484-854X

Овдієнко Тетяна Миколаївна — лікар відділення артеріальної гіпертензії та коморбідної патології ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна.

Матова Олена Олександрівна — кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу артеріальної гіпертензії та коморбідної патології ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0002-1600-1687

Талаєва Тетяна Володимирівна — доктор медичних наук, професор, завідувач відділу клінічної фізіології та генетики ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0002-9598-5281

Третяк Ірина Василівна — кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та генетики ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0003-3566-0941

Василінчук Наталія Миколаївна — кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу клінічної фізіології та генетики ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0002-5947-5671

Вавілова Лариса Леонідівна — кандидат біологічних наук, завідувач науково-навчального відділу ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Міщенко Лариса Анатоліївна
03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5
E-mail: larmish@ukr.net

Abstract. Objective: to study the functional state of endothelium based on the determination of functional reserve of endothelial progenitor cells (EPC), the rate of endothelium-dependent vasodilation (EDVD) in patients with resistant (RH) and controlled hypertension (CH), and possibility of correction with the use of ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHS). **Object and methods.** We studied 50 patients with hypertension, which are divided into groups: intervention (n=26) and comparison (n=24). EMHS (10 days intramuscularly, then 8 weeks orally) was added to standard hypertensive therapy in the intervention group. We assessed the office and 24-h ambulatory blood pressure conducted the test with compression of the brachial artery at the beginning and at the end of the study. Determination of EPC counts in blood (CD45+/CD34+ phenotype) by flow cytometry was studied before and after 60 minutes during exercise tests on a bicycle ergometer. **Results.** It was found that patients with RH are characterized by a 25% lower index of EDVD compared with patients with CH (p=0.03). Hypertension was associated with 21% lower EPC counts in blood than in healthy donors (p<0.05), especially with RH. The addition of EMHS contributed to a significant increase in the EDVD index with the most pronounced effect in RH patients and was accompanied by a tendency to increase EPC counts in the initial state, and restore bone marrow reserve function to produce EPC counts in response to ischemia. **Conclusions.** The use of EMHS improves the functional state of the endothelium in patients with CH and RH.

Key words: arterial hypertension, resistant arterial hypertension, correction of endothelial functional state, endothelial cell progenitor cells, ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Information about the authors:

Mishchenko Larisa A. — MD, DSc, assistant professor, Head of the Department of Arterial Hypertension and Comorbid Pathology, SI «National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0001-5484-854X

Ovdienko Tatiana M. — PhD, MD of the Department of Arterial Hypertension and Comorbid Pathology, SI «National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Matova Olena O. — MD, PhD, Scientific employee of the Department of Arterial Hypertension and Comorbid Pathology, SI «National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-1600-1687

Talaieva Tatiana V. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Genetics, SI «National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-9598-5281

Tretyak Iryna V. — Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher in Cardiology, Senior Research Fellow, Department of Clinical Physiology and Genetics, SI «National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-3566-0941

Vasilinchuk Natalia M. — Candidate of Medical Sciences, researcher, Department of Clinical Physiology and Genetics, SI «National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-5947-5671

Vavilova Larisa L. — Candidate of Biological Sciences, Head of the scientific and educational Department, SI «National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Larisa Mishchenko
03151, Kyiv, People's Militia str., 5
E-mail: larmish@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 12.08.2021

Прийнято до друку/Accepted: 16.08.2021