

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н.Н. БУРДЕНКО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КОТОВА ЮЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ЦИНКА У
ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И
ДИСЛИПИДЕМИЕЙ**

14.01.04 – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

ЗУЙКОВА А. А.

Воронеж - 2016

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Роль цинка в организме.....	11
1.2. Влияние цинка на липидный профиль	16
1.3. Артериальная гипертония и факторы риска ее развития.....	19
1.4. Роль свободно-радикального окисления в организме.....	26
1.5. Роль шаперонной активности в организме.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1. Клиническая характеристика участников исследования.....	31
2.1.1. Характеристика участников исследования	32
2.1.2. Клинические методы обследования больных с АГ, АГ и ДЛП.....	34
2.1.3. Исследование качества жизни обследуемых.....	35
2.1.4. Лабораторные методы исследования больных с АГ, АГ и ДЛП.....	35
2.1.5. Инструментальные методы обследования больных с АГ, АГ и ДЛП.....	36
2.1.6. Специфические методы исследования больных ГБ.....	36
2.1.6.1. Метод количественного определения катионов цинка.....	36
2.1.6.2. Метод определения уровня СОД.....	37
2.1.6.3. Метод определения окислительной модификации белков.....	37
2.1.6.4. Метод определения шаперонной активности.....	38
2.2 Методы лечения больных с АГ, АГ и ДЛП.....	38
2.3 Методы статистической обработки.....	38
2.3.1 Расчет среднего значения показателей, стандартной ошибки и стандартного отклонения.....	39
2.3.2 Проверка распределения признака и значимости различия между группами.....	40
2.3.3. Корреляционный анализ.....	40
2.3.4. Регрессионный анализ.....	41
2.3.5. Дисперсионный анализ.....	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43

3.1 Характеристика группы клинически здоровых.....	43
3.2 Клиническая характеристика групп пациентов с АГ, с АГ и ДЛП.....	44
3.2.1. Исследование жалоб.....	44
3.2.2. Исследование уровня АД и ЧСС.....	45
3.2.3. Исследование антропометрических параметров	46
3.2.4 Данные электрокардиографии в исследуемых групп.....	47
3.2.5 Исследование показателей общего анализа крови.....	48
3.2.6. Исследование показателей биохимического анализа крови.....	48
3.2.7. Исследование качества жизни.....	50
3.2.8. Исследование специфических показателей.....	51
3.2.8.1. Исследование уровня цинка.....	51
3.2.8.2. Исследования уровня показателей ОМБ.....	51
3.2.8.3. Исследование уровня активности СОД.....	52
3.2.8.4. Исследование уровня шаперонной активности.....	52
3.3. Исследование корреляционных связей.....	53
3.3.1 Исследование корреляционных связей в группе пациентов с АГ.....	53
3.3.2 Исследование корреляционных связей в группе пациентов с АГ и ДЛП.....	53
3.4. Анализ динамики изученных показателей после проведенного лечения.....	54
3.4.1. Анализ динамики изученных показателей после лечения у больных артериальной гипертонией в зависимости от получаемой терапии.....	54
3.4.2. Анализ динамики изученных показателей после лечения у больных артериальной гипертонией в сочетании с дислипидемией в зависимости от схемы терапии.....	61
3.4.3. Анализ динамики показателей после лечения в группах больных с АГ, АГ и ДЛП при стандартной терапии.....	69
3.4.4. Анализ динамики показателей после лечения в группах больных с АГ, АГ и дислипидемией, получавших стандартную терапию и «Цинктерал».....	71
3.5. Модель степени участия изучаемых критериев в формировании клинической	

картины у пациентов при терапии АГ и ДЛП.....	73
3.5.1. Определение чувствительности общего цинка к проводимой терапии.....	74
3.5.2. Определение чувствительности СОД к проводимой терапии	75
3.5.3. Определение чувствительности ХС ЛПВП к проводимой терапии.....	76
3.5.4. Определение чувствительности ОХС к проводимой терапии	77
3.5.5. Определение чувствительности ХС ЛПНП к проводимой терапии.....	79
3.5.6. Определение чувствительности ТГ к проводимой терапии	80
3.5.7. Значимость исследуемых показателей.....	81
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	83
ВЫВОДЫ.....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Во второй половине XX в. на первый план в структуре смертности вышли неинфекционные заболевания (НИЗ), к которым и относятся болезни системы кровообращения, злокачественные новообразования, болезни бронхолегочной системы и сахарный диабет (Оганов Р.Г., 1998, 2007; Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., 2009, 2012; Оганов Р.Г. и соавт., 2011; Шальнова С.А. и соавт., 2007; Шальнова С.А., Деев А.Д., 2011; Дедов И.И. и соавт., 2013; Kearney P.M. et al., 2004). Так, по последним данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), смертность от НИЗ в мире значительно увеличилась.

На развитие НИЗ оказывает влияние множество факторов, но на сегодняшний день все большую роль отводят нарушению микроэлементного состава (Скальный А.В., 2011). Цинк относится к этим микроэлементам.

Он играет роль в развитии и течении множества заболеваний: сахарный диабет (Гарипова М.И. и соавт., 2013), ХОБЛ (Карзакова Л.М. и соавт., 2008), хронического гастрита и язвенной болезни (Тарасова Л.В., 2012). Кроме того, цинк влияет и на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (Ефремов А.В. и соавт., 2006).

Согласно последним данным, нарушение баланса цинка связывают с повышенным риском развития АГ (Tubek, S., 2007; Carpenter W.E., 2013). Также отмечено, что цинк, возможно, участвует в регуляции уровня артериального давления и непосредственно в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) (Kim, J., 2013).

На развитие АГ оказывает влияние большое количество факторов, но в настоящий момент всю большую роль отводят дислипидемии (ДЛП): у 40% больных с АГ выявляется гиперхолестеринемия, а также увеличение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и снижения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (Кузин А.И. и соавт., 2003; Житникова Л.М., 2011; Павлова О.С., 2012). В связи с этим,

наиболее яркой теорией развития атеросклероза, а, как следствие, и АГ, является свободно-радикальная теория атерогенеза (Кухарчук В.В., 2009; Ланкин В.З., 2008, 2009).

Важно отметить, что на свободно-радикальное окисление (СРО) влияет активность антиоксидантной системы, в первую очередь ее основного фермента супероксиддисмутазы (СОД), основу которой составляет также цинк. Сниженная активность антиокислительной системы, обуславливающая развитие хронического оксидативного стресса (ОС), играет важную роль в патогенезе артериальной гипертензии (Васькина Е.А., 2004).

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на то, что появляется все больше данных о роли цинка при АГ (Vivoli G. et al., 1995; Tubek S., 2007; Kim J., 2013). до сих пор остаются неясными точные механизмы его влияния. Открытым остается вопрос о воздействии цинка на формирование окислительной модификации белков (ОМБ), что может приводить к развитию СРО и прогрессированию АГ.

Мало внимания уделяется коррекции липидного профиля при дефиците цинка именно у пациентов с АГ. При этом, в литературе встречаются отдельные данные о влиянии цинка на липидный профиль (Ranasinghe P. et al., 2015). Но эти данные касаются либо здоровых, либо пациентов с сахарным диабетом.

Также недостаточно изучено назначение цинка в сочетании со статинами (Sena-Evangelista K.C.M. et al., 2015), что в конечном результате может повысить результат проводимой терапии и приверженности к ней.

Все вышеизложенное доказывает необходимость дальнейшего исследования в данной области.

Цель исследования

Повысить эффективность лечения пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией на фоне дефицита цинка путем оптимального сочетания средств медикаментозного воздействия, включая препараты цинка.

Задачи исследования

1. Определить уровень цинка в сыворотке крови у пациентов с

артериальной гипертонией, с артериальной гипертонией и дислипидемией.

2. Оценить уровень окисленных модифицированных белков, шаперонную активность сыворотки крови у данных пациентов; выявить их взаимосвязь с СОД, уровнем общего цинка и показателями липидного профиля.

3. Установить влияние сульфата цинка на уровень АД, липидный профиль, на показатели свободно-радикального окисления у пациентов с артериальной гипертонией, с артериальной гипертонией и дислипидемией.

4. Выявить значимые параметры у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией, которые наиболее чувствительны к воздействию терапии препаратом «Цинктерал».

Научная новизна результатов исследования

1. Проведен сравнительный анализ уровня общего цинка у пациентов с артериальной гипертонией, с артериальной гипертонией и дислипидемией в сравнении со здоровыми лицами, выявивший снижение данного показателя среди больных в отличие от здоровых.

2. Средние показатели окислительной модификации белков у больных с артериальной гипертонией, с артериальной гипертонией и дислипидемией достоверно превышают таковые показатели здоровых. Выявлена обратная корреляционная связь между уровнем общего цинка, ХС ЛПВП и показателями окислительной модификации белков у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией.

3. Показано, что стандартная терапия в сочетании с препаратом «Цинктерал» эффективна как у пациентов с артериальной гипертонией, так и у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией, что подтверждается более выраженным снижением уровня АД, регрессом показателей липидного профиля и улучшением специфических показателей на фоне проводимого лечения.

4. Определено, что в группе пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией наиболее восприимчивыми показателями к проводимой терапии явились уровень общего цинка, ХС ЛПНП, СОД и ОХС.

Практическая значимость

1. Раннее выявление дефицита цинка позволяет профилактировать развитие артериальной гипертензии. Определение данного показателя может использоваться в работе по коррекции факторов риска у здоровых лиц и в мероприятиях вторичной профилактики у больных с артериальной гипертензией.

2. Назначение препаратов, содержащих цинк, может улучшить некоторые показатели качества жизни, что отразится на адаптированности пациента к заболеванию, а также позволит улучшить приверженность к проводимому лечению.

3. Включение в терапию пациентов с артериальной гипертензией, артериальной гипертензией и дислипидемией препарата «Цинктерал» на амбулаторном и стационарном этапах оказания медицинской помощи позволяет снизить уровень АД, корректировать показатели липидного профиля, а также изменять проводимую стандартную терапию.

4. Определение значимых показателей, которые вносят наибольший вклад в формирование клинической картины у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией при проводимой терапии, позволяет в клинической практике определять не весь спектр изучаемых показателей, а только наиболее важных.

Методология и методы исследования

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование, включавшее в себя оценку жалоб, анамнез жизни и заболевания, объективный статус. Лабораторные исследования включали определение показателей общего анализ крови, биохимического анализа крови, в первую очередь липидного профиля и уровня глюкозы. Инструментальное исследование включало ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование АД.

Всем исследуемым на 1 и 10 день нахождения в стационаре, проводился забор крови с целью определения специфических показателей: общего и лабильного цинка, СОД, показателей ОМБ, шаперонной активности.

Включение пациентов в исследование проводилось после подписания информированного добровольного согласия, одобренного в локальном этическом комитете ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией в сравнении со здоровыми лицами и больными с артериальной гипертонией выявлено значимое снижение уровня общего цинка.

2. Средние показатели ОМБ у больных с артериальной гипертонией и дислипидемией достоверно превышают таковые у здоровых и пациентов с артериальной гипертонией. Обратная динамика выявлена при оценке шаперонной активности: самая низкая активность в группе пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией. Выявлена обратная корреляционная связь между уровнем общего цинка, ХС ЛПВП и показателями ОМБ у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией, а также прямая – между уровнем ОХС и показателями ОМБ.

3. Стандартная терапия в сочетании с препаратом «Цинктерал» эффективна в обеих группах пациентов: отмечено снижение уровня АД в обеих группах, регресс показателей липидного профиля в группе с дислипидемией и улучшением специфических показателей на фоне проводимого лечения.

4. Наиболее чувствительными показателями к препарату «Цинктерал» у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией явились общий цинк, ХС ЛПНП, СОД и ОХС.

Личный вклад автора

Автор лично провел набор пациентов, сбор анамнестических данных, анализ полученных данных физикального, лабораторного, инструментального обследований пациентов, разработка и заполнение индивидуальных карт регистрации, динамическое наблюдение за больными в течение всего срока пребывания в стационаре, анализ и интерпретация полученных данных,

формулировка выводов, практических рекомендаций, математическая и статистическая обработка и анализ полученных данных.

Публикации

По материалам выполненных исследований опубликовано 14 работ, в том числе 6 работ в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Достоверность обеспечена представительностью выборки, обширностью первичного материала, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью исследовательских процедур, применением современных методов статистической обработки информации.

Результаты внедрения

Результаты настоящей работы применяются в практической деятельности БУЗ ВО «Воронежская городская поликлиника № 1», БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника № 4», БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», в учебном и лечебном процессе на кафедрах поликлинической терапии и общей врачебной практики, общей врачебной практики (семейной медицины) ИДПО ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Апробация работы

Диссертация апробирована на расширенном заседании кафедр поликлинической терапии и общей врачебной практики, факультетской терапии, госпитальной терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (протокол № 11 от 09.02.2016г.).

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 128 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 26 рисунками, содержит 30 таблиц. Библиографический указатель состоит из 261 источников, из которых 150 отечественных и 111 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Роль цинка в организме

В настоящее время в некоторых исследованиях выявлено, что достаточно сильно изменился рацион питания современного общества. Это связывают с развившимся в нынешнее время дефицитом витаминов, а также эссенциальных микроэлементов (Тутельян В.А. и соавт., 1999; Тутельян В.А. и соавт., 2010; Спиричев В.Б., 2011). В первую очередь данный дефицит обусловлен особенностью регионального пищевого рациона, качеством питьевой воды, а также качеством почв и т.д. (Василовский А.М. и соавт., 2011; Шибанова Н.Ю., 2011; Турчанинов Д.В., и соавт., 2013). Ряд исследований доказал, что изменения элементного статуса влияет на развитие и формирования ряда заболеваний. Микроэлементы являются важным фактором формирования “правильного” ответа организма на любое воздействие. Так, выявлено, что нарушения элементного статуса может оказывать влияние на развитие эндотелиальной дисфункции (Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., 2000).

Изменения содержания микроэлементов, обусловленные питанием или заболеваниями, могут создавать фон и своеобразный толчок для последующего развития других заболеваний (Скальный А.В., 2003, 2004, 2008, 2010). Поэтому все большую популярность набирает мнение о том, что своевременное выявление нарушений обмена макро- и микроэлементов при различной патологии, а также формирования подходов к путям коррекции этих состояний является на сегодняшний день актуальным и значимым направлением современной медицины (Скальный А.В., Рудакова И.А., 2004; Скальный и соавт., 2011; Бобронникова Л.Р., Журавлева Л.В., 2012).

В последнее время все большее внимание отводится роли дефицита или избытка ряда микроэлементов как ФР в развитии АГ, особенно на начальных этапах развития этого заболевания. Но, к сожалению, слишком мало данных, касающихся изучения микроэлементного состава у больных с данной патологией.

У пациентов с АГ выявляется как недостаток, так и избыток микроэлементов (показатели микроэлементов определялись у больных с АГ 1-й и

2-й степени). Можно предположить, такие нарушения позволят нам говорить о своей роли в развитии и формировании АГ (Мусаева Э.А., 2007).

ВОЗ определила ряд элементов, которые занимают значимое место в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. К ним относят магний, кальций, кадмий, селен, хром, медь, цинк (Smith L. W., Borzelleca J. F., 1980).

На сегодняшний день цинк является одним из наиболее важных, жизненно необходимым микроэлементом (Vivoli G., et al., 1995; Hambidge K.M., Krebs N.F., 2001; King, J.C., 2011; Hambidge K.M. et al., 2010; Глущенко Н.Н., Скальный А.В., 2010; Скальный А.В. и соавт., 2011). Он необходим для нормального метаболизма (King, J.C., 2011), а также для структурной и функциональной целостности более 2000 транскрипционных факторов и 300 ферментов (Coleman J.E., 1992; Vallee B.L., Falchuk K.H., 1993; Maret, W., 2013; Kim, J., 2013; Prasad, A.S., 1995; Tsai D.H., 2012; A Seo J. et al., 2014; Студеникин В.М. и соавт., 2011; Афанасьев Д.Е., 2014). Белки, содержащие цинк, могут выполнять защитную функцию в условиях возникающего стресса различной этиологии (Вятчанина Е.С., Скальный А.В., 2007).

Цинк играет огромную роль во внутри- и внеклеточной передаче информации, а также участвует в синтезе белков, нуклеиновых кислот (Walsh C.T. et al., 1994; Prasad, A.S., 1996; Freeman S.R., Williams H.C., Dellavalle R.P., 2006), белков памяти (Вебер В.Р., Швецова Т.П., 2008), пролиферации, дифференцировки клеток и апоптозе (King, J.C., 2011; Cousins, R.J., 2006).

Помимо этого цинк нужен для роста, развития и репродукции (Скальный А.В. и соавт., 2002; Скальный А. В. и соавт., 2011; Ибрагимова М.Я. и соавт., 2011). Он участвует в липогенезе, а также обмене жировой ткани, предотвращает жировую дистрофию печени; оказывает влияние на формирование аппетита, (Скальный А.В. и соавт., 2002; Вебер В.Р., Швецова Т.П., 2008; Беляева Л.М. и соавт., 2009).

Важно отметить, что цинк оказывает влияние на антиоксидантную защиту организма, принимает участие в стабилизации клеточных мембран, обеспечивает сохранение целостности эндотелия (Kim J., 2013). Кроме того, цинк является

неотъемлемой частью ключевых антиоксидантных ферментов, в том числе и СОД (Black R.E., 2003; Prasad A.S., 2014). Установлено, что дефицит цинка ухудшает ее синтез, что приводит к увеличению выраженности оксидативного стресса (ОС) (Kelly F., 1998; Ranasinghe P. et al., 2015). Снижение активности антиоксидантной системы играет важную роль в формировании АГ (Васькина Е.А., 2004). Повышенная экспрессия медь-цинк супероксиддисмутаза ингибирует действие ангиотензина II. Цинк регулирует активность эндотелина (Shumin L., 2014). Цинксодержащие протеолитические ферменты вносят вклад в ангиогенез и оказывают влияние на ремоделирование сосудов за счет регулировки активности сосудистых факторов роста, а также за счет изменения состояния основной сосудистой мембраны (Chen Q. et al., 2013).

Дефицит цинка связан со многими заболеваниями, включая синдром мальабсорбции, хронические заболевания печени, хронические болезни почек, серповидно-клеточную анемию, сахарный диабет 1 и 2 типа и злокачественные новообразования (Prasad A.S., 1993, 2014).

Исследования на животных показали, что недостаток цинка оказывает глубокое воздействие на клеточные структуры артерий, метаболизм жирных кислот и углеводный обмен, будучи неблагоприятным для поддержания здоровья сосудов (Beattie J.H. et al., 2008). Дефицит цинка делает эндотелиальные клетки более чувствительными к воздействию окислительного стресса (Beattie J.H. et al., 2004; Meerarani P. et al. 2000). Кроме того, в ЛПНП-рецепторах острый дефицит цинка вызывает изменения в ключевых транскрипциях факторов и молекул адгезии, которые являются проатерогенными (Reiterer G. et al., 2005) (рисунок 1). В клинических исследованиях наблюдалась сильная отрицательная связь между диетическим потреблением цинка и заболеваемостью сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе гипертонией и дислипидемией (Pidduck H.G. et al., 1970; Garg V.K. et al., 1994; Chausmer A.B., 1998; Singh R. B. et al., 1998). Следовательно, цинк может играть защитную роль в предотвращении атерогенеза (Beattie J.H. et al., 2008).

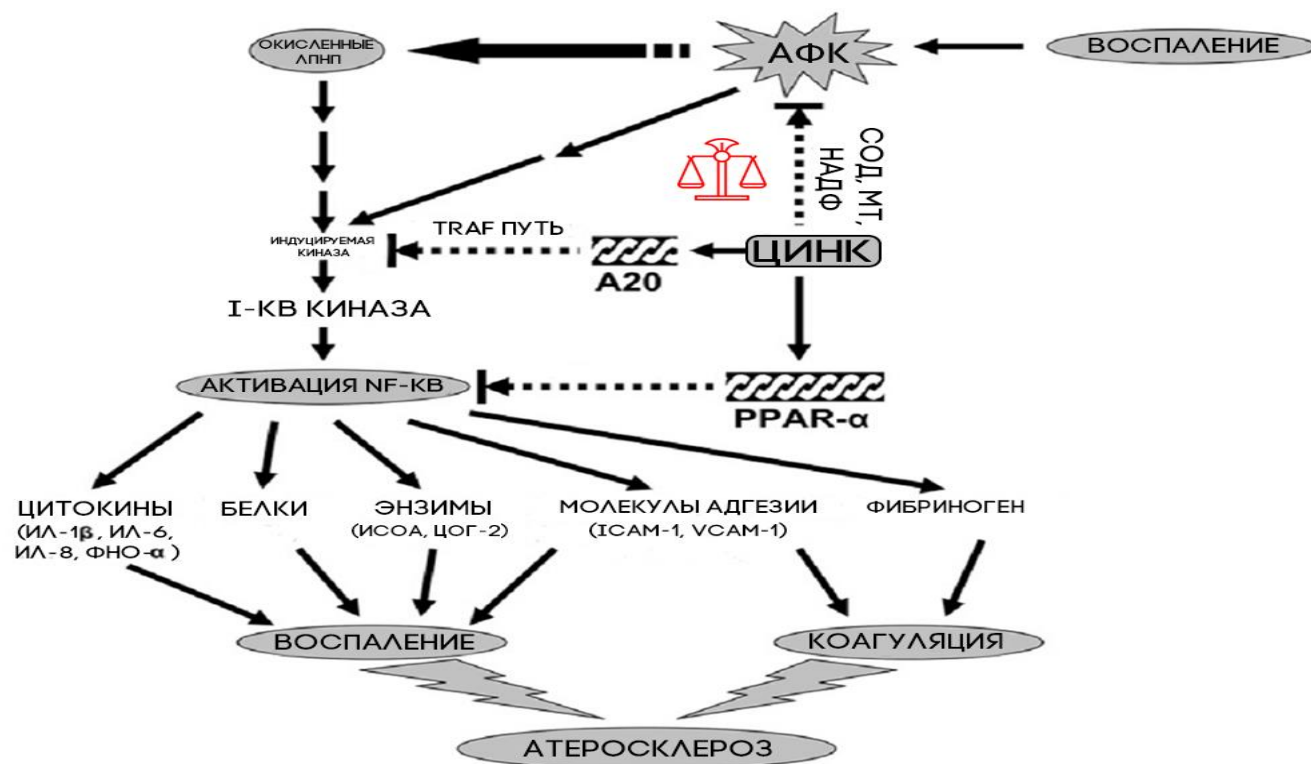


Рисунок 1 – Роль цинка в развитии атеросклероза и дислипидемии

В ряде исследований показано, что дисбаланс гомеостаза цинка ассоциирован с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ (Tubek S., 2007, 2008; Vivoli G. et al., 1995). Также установлено, что цинк принимает участие в регуляции артериального давления (Kim, J., 2013). Кроме того, по данным некоторых авторов выявляется отрицательная статистически значимая связь между уровнем артериального давления и показателями общего цинка в сыворотке крови у пациентов с эссенциальной АГ (Tubek S., 2006).

Необходимо подчеркнуть, что у пациентов с артериальной гипертензией обнаруживается снижение уровня общего цинка и повышение концентрации меди в сыворотке крови (Palacios O. et al., 2011; Carpenter W.E. et al., 2013). Высказываются мнения, что нарушение равновесия между этими микроэлементами может влиять на величину артериального давления (Vivoli G. et al., 1995; Carpenter W.E. et al., 2013). При повышении уровня сывороточной меди снижается активность фермента медь, цинк-супероксиддисмутаза эритроцитов. За счет этого усиливаются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и

возрастает количество образующихся свободных радикалов, что активизирует в дальнейшем ОМБ (Laska B. et al., 1997).

Помимо всего прочего дефицит цинка снижает вкусовую чувствительность к поваренной соли, за счет чего возрастает ее потребление. Что может способствовать повышению уровня артериального давления (Tsai D.H. et al., 2012).

Документально подтверждено, что цинк является важным медиатором хранения и секреции инсулина из поджелудочной железы (Jenner A. et al., 2007). Кроме того, панкреатические бета-клетки используют очень эффективного транспортера цинка (ZnT8) внутри клеток. Таким образом, дефицит цинка или изменения в ZnT8 имеют достаточный потенциал для угнетения секреции инсулина (Mocchegiani E. et al., 2008; Шаповальянц О.С., Никонов Т.В., 2011). Цинк усиливает фосфорилирование инсулин-рецепторных субстратов для активации серии сигнальной трансдукции, тем самым повышает чувствительность к инсулину (Lynch C.J., et al., 2001; X-h T., Shay N.F., 2001; Ильина О.С., 2012).

Помимо огромного вклада цинка в секрецию и действие инсулина, цинк напрямую влияет на липидный обмен. Недавно было показано, что дефицит цинка снижает утилизацию жирных кислот в митохондриях и пероксисомах, тем самым регулируя синтез липидов в печени крыс. Кроме того, цинк влияет на экспрессию генов, кодирующих ферменты, способствующие поддержанию липидного гомеостаза в печени (Dieck H. et al., 2005).

Резюмируя выше сказанное, можно предположить, что в последние годы в медицине все большее внимание приковывает к себе изучение содержания цинка в организме человека, а также разработка методов коррекции его нарушений при различных заболеваниях (Фархутдинова Л.М., 2004; Байбурина Г., 2011; Скальный А.В. и соавт., 2011).

1.2 Влияние цинка на липидный профиль

В настоящее время существует не так уж много исследований, которые оценивают влияние цинка на липидный профиль, но все же они есть. Большинство из них оценивают влияние только цинка на липидный профиль, другие же – роль комплексных препаратов (Hashemipour M. et al., 2009; Afkhami-Ardekani M. et al., 2008; Partida-Hernández G. et al., Kim J., Lee S., 2012; Roozbeh J. et al., 2009; Seet R.C.S. et al., 2011; Payahoo L. et al., 2013; Rahimi-Ardabili B. et al., 2012; Foster M. et al., 2013; Bukaiba N. et al., 1996; Bogden J.D., et al. 1988; Hiningier-Favier I. et al., 2007).

Продолжительность назначения препаратов цинка составляла от 1 месяца до 6,5 (Samman S., 1988; Thurnham D.I. et al., 1988; Boukaiba N. et al., 1993; Hercberg S. et al., 2005; Jayawerdena R. et al., 2012). Доза чистого цинка колебалась в пределах от 15-240 мг/сут (средняя доза элементарного цинка на выступление: 39.3 мг/день). При этом были использованы разные анионы: сульфат (Shah D.R. et al., 1988; Ranga Rao V. et al., 1990; Chevalier C.A. et al., 2002; Farvid M.S. et al., 2004; Afkhami-Ardekani M. et al., 2008; Hashemipour M. et al., 2009; Roozben J. et al., 2009; Khan M.I. et al. 2013), глюконат (Kim J., Lee S., 2012; Payahoo L. et al., 2013; Black M.R., et al., 1988), ацетат (Kadhim H.M. et al., 2012) и другие (Hercberg S. et al., 2005; Li Y. et al., 2010; Federico A. et al., 2001).

Отрицательным моментом настоящих исследований явились наличие неоднородности при оценке влияния добавок цинка на липидный профиль, так как были не учтены следующие параметры: различия в исходных уровнях цинкового статуса и липидов, различия в дозах цинка, формулы, выборки и изучение длительностей, ограничение доступности данных на приеме цинка из других источников, таких как диета.

В общей сложности, было проведено порядка 30 исследований, в которых приняло участие более 14 тысячи человек. Были обследованы пациенты с различными нозологиями: пациенты с сахарным диабетом 2 типа, с терминальной стадией хронической болезни почек, с болезнями печени, глаз, раком кишечника, с ИБС; а также были здоровые. И ни одного исследования на пациентах с такой

распространенной патологией, как АГ (Crouse S.F. et al., 1984; Federico A.I.P. et al., 2001; Age-Related Eye Disease Study Research Group.... 2002; Brewer G.J. et al., 2002; Ranasinghe P. et al., 2015).

Результаты оказались довольно неожиданными. Добавки цинка вызывали статистически значимое снижение уровня ХС ЛПНП концентрация (в среднем на 5%) при отсутствии значимой однородности между исследованиями. Хотя существует значительная гетерогенность среди исследований, добавки с цинком в отдельных работах показывали статистически значительное снижение в сыворотке крови уровня ОХС (до 10%) и уровня триглицеридов (до 7%). Отмечено, что у лиц с какой-либо патологией происходило значительное уменьшение таких показателей, как ХС ЛПНП и ТГ. При этом важно отметить, что снижение этих показателей было более значимым по сравнению со здоровыми лицами.

У здоровых было незначительное, но статистически значимое снижение уровня ОХС, тогда как изменения со стороны показателей ХС ЛПНП и ТГ были незначительными. Если рассматривать ХС ЛПВП, то назначение цинка продемонстрировало незначительное увеличение у здоровых лиц, тогда как у больных - статистически значимый прирост (почти на 15%) (Hashemipour M. et al., 2010; Kim J, Lee S., 2012; Foster M. et al., 2010; Khan M.Y. et al., 2013; Gunasekara P. et al., 2011).

Однако, эти данные противоречат результатам предыдущих рандомизированных контролируемых испытаний, где не выявлено благотворного влияния добавок цинка на липидный профиль вне зависимости от формирования групп по различным показателям состояния здоровья. Эффект наблюдался (изменение в плазме концентрации ОХС, ХС ЛПНП или ТГ) при анализе исследований, когда обследуемые были сгруппированы по состоянию здоровья (Foster M. et al., 2010). Назначение цинка дало значительное увеличение ХС ЛПВП среди пациентов с сахарным диабетом (Foster M. et al., 2010; Jaywardena R. et al., 2012).

Добавки цинка значительно снижают уровень ОХС, ХС ЛПНП и ТГ и

повышают уровень ХС ЛПВП в группе пациентов с различной патологией. Повышение плазменной концентрации ХС ЛПВП связано с защитой от атеросклеротических поражений и предотвращением развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кардио-защитный эффект ХС ЛПВП связан с его ролью в обратном транспорте холестерина из периферических тканей, из которых холестерин возвращается в печень для экскреции в желчь, также с защитным действием на эндотелиальные клетки и его антиоксидантной активностью (Assman G., Gotto A.M., 2004).

Существуют предположения, что препараты цинка снижают в сыворотке крови уровень липидов за счет воздействия на механизмы, протекающие на молекулярном уровне. В экспериментах, проводимых на крысах с дефицитом цинка в их организме, были выявлены изменения со стороны липидного профиля: снижение уровня ХС ЛПВП, увеличение концентрации ОХС; кроме того снижалось количество апопротеинов (А1, А2, С И Е) (Кoo S., Lee C.C., 1989; Khoja S.M. et al., 2002; Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики . . . , 2012).

В исследованиях, проводимых на кроликах, было показано, что добавки цинка ингибировали развитие атеросклероза несмотря на то, что они получали пищу с высоким содержанием холестерина (Jenner A. et al., 2007).

Развитие инсулинорезистентности в висцеральной жировой ткани приводит к повышенному высвобождению жирных кислот в кровотоки, а затем повышению уровня свободных жирных кислот в печени, в свою очередь эти механизмы стимулируют повышенную секрецию ХС ЛПОНП, в результате чего развивается гипертриглицеридемия (Ginsberg H.N., 2000). Добавки с цинком либо повышают секрецию инсулина, либо вызывают снижение инсулинорезистентности, что приводит к торможению липолиза в жировой ткани, а также уменьшает содержание свободных жирных кислот в кровотоке, тем самым снижая в печени чрезмерный синтез липопротеидов (Dieck H. et al., 2005).

Кроме того, было выявлено, что добавки с цинком могут уменьшать риск сердечно-сосудистых катастроф на ~2,9 % за счет снижения ХС ЛПНП в группе

здоровых и на 6,8 % в группе пациентов с различной патологией за счет снижения ХС-ЛПНП при средней дозе цинка ~40 мг/день.

Таким образом, в исследованиях показано, что препараты, содержащие цинк, оказывают благоприятное воздействие на показатели липидного профиля. Добавки цинка значительно снижают уровень общего холестерина, ХС ЛПНП и триглицеридов. Также добавки с цинком у пациентов с различной патологией продемонстрировали значительное повышение содержания ХС ЛПВП по сравнению со здоровыми.

В связи с этим, цинк может рассматриваться как микроэлемент, который имеет потенциал, направленный на снижение заболеваемости атеросклерозом, а как следствие и АГ и смертности от ССЗ (Ranasinghe P. et al., 2015).

1.3 Артериальная гипертензия и факторы риска ее развития

Важно отметить, что болезни системы кровообращения занимают лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности населения во многих странах мира (Ленфант К., 2005; Посненкова О.М. и соавт., 2012; Оганов Р.Г., 2005; Остроумова О.Д., Гусева Т.Ф., 2002; Остроумова О.Д., 2012; Подзолков В.И., Осадчий К.К., 2008; Евсевьева М.Е. и соавт., 2008; Шальнова С.А., 2008; Бойцов С.А. и соавт., 2013). Так, по последним данным ВОЗ, от НИЗ в мире умерло 36 млн. человек. При этом около половины случаев смертности от НИЗ пришлось непосредственно на ССЗ (Global health risk..., 2009).

В настоящее время болезни сердечно-сосудистой системы являются крайне распространенными: в России от них страдают около 16 млн. человек (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., 2012). Патология системы кровообращения занимает лидирующую позицию среди всех нозологий как в структуре заболеваемости, так и в структуре смертности взрослого населения в структуре заболеваемости и смертности взрослого населения (Шальнова С.А. и соавт., 2012). Значительная распространенность и смертность обуславливают высокую актуальность своевременной и целенаправленной профилактики сердечно-сосудистых

заболеваний.

Отмечено, что одним из главных факторов риска развития ССЗ и смертности от них является артериальная гипертензия. АГ занимает лидирующее место в структуре смертности от ССЗ (Лукманова Т.Г., 2007; Кобалева Ж.Д. и соавт., 2009). По данным ВОЗ, около 10 млн. ежегодных случаев смерти или 16,5 % всех случаев смерти могут быть обусловлены повышенным АД (Lim S.S. et al., 2012). По данным, полученных в результате проведенной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», установлено, что распространенность АГ среди взрослого населения России составляет около 40% (Шальнова С.А. и соавт., 2006, 2007; Ощепкова Е.В. и соавт., 2007, Есина Е.Ю., Зуйкова А.А., 2013; Страхова Н.В. и соавт., 2013). В России ежегодно умирает около 1,2 млн. человек, причем 40% смертей приходится на людей трудоспособного возраста (С. А. Шальнова и соавт., 2012).

Процент мирового населения с повышенным уровнем АД или с неконтролируемой гипертензией за последние годы незначительно сократился. Несмотря на значимый прогресс в вопросе информированности взрослого населения по вопросам АГ проблема лечения, а тем более профилактики АГ все еще далека от своего логического решения (Шальнова С.А. и соавт., 2015). По различным данным, эффект от проводимой антигипертензивной терапии незначителен, в среднем составляет всего лишь 23,2 % (Синьков А.В., Синькова Г.М., 2008; Паскарь Н.А., 2009). Кроме того, по сравнению с развитыми странами, эффективность лечения АГ в нашей стране в 2–3 раза меньше (Диагностика и лечение артериальной гипертензии..., 2013).

Эссенциальная артериальная гипертензия – это мультифакторное заболевание, потому что в регуляции артериального давления принимает участие различные факторы как экзогенные, так и эндогенные.

Начинаясь как функциональное расстройство, артериальная гипертензия может привести к поражению органов-мишеней, а при отсутствии адекватной гипотензивной терапии – к различной тяжести осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы (Деягин В.М. и соавт., 2010).

Важно подчеркнуть, что АГ имеет четкие патогенетические варианты своего развития, а также понятные клинические проявления, ведущими специалистами продолжает подчеркиваться необходимость дальнейшего изучения механизмов возникновения и формирования АГ (Драпкина О.М., Шепель Р.Н., 2013).

Величина уровня АД является не единственным фактором, который определяет тяжесть и прогноз АГ. Большое значение отводится определению общего сердечно-сосудистого риска (ССР), степень которого также зависит от того, есть или отсутствуют сопутствующие факторы риска (ФР) (Мамедов М.Н., Чепурина Н.А., 2007). Повышенные цифры АД и ФР оказывают взаимное влияние друг на друга, тем самым утяжеляя друг друга, а в итоге способствуют увеличению степени ССР (Диагностика и лечение артериальной гипертензии..., 2013).

Фактор риска - это признак, который появляется у больного до начала заболевания, который оказывает неблагоприятное воздействие на развитие, а также способствуют возникновению осложнений развившегося заболевания, в том числе и летальному исходу (Поздняков Ю.М., Волков В.С., 2006, Константинов В.В. и соавт., 2011; Логачева О.С. и соавт., 2013).

Выделяется большое количество факторов риска (около 250) ССЗ. Но наиболее значимые делятся на 2 большие группы: модифицируемые и немодифицируемые. К группе немодифицируемых относят:

- мужской пол,
- возраст старше 55 лет у мужчин и 65 лет у женщин
- семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний.

К группе модифицируемых:

- курение
- дислипидемии (ОХС >4.9 ммоль/л (190 мг/дл), ХС ЛПНП >3.0 ммоль/л (115

мг/дл), ХС ЛПВП у мужчин <1.0 ммоль/л (40 мг/дл), у женщин <1.2 ммоль/л (46 мг/дл), ТГ >1.7 ммоль/л (150 мг/дл))

- глюкоза натощак 5,6–6,9 ммоль/л (102–125 мг/дл), нарушение толерантности к глюкозе
- абдоминальное ожирение (окружность талии: ≥ 102 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин), ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) (Диагностика и лечение артериальной гипертензии..., 2013; Оганов Р.Г. и соавт., 2009).

Кроме того, выделены факторы, которые положительно влияют на снижение риска развития ССЗ – к ним относят: регулярная физическая активность, употребление в пищу около 400 г фруктов и овощей, малых доз алкоголя (не более 1 стандартной дозы в сутки) (Yusuf S. et al., 2004).

В настоящее время, несмотря на все проводимые профилактические мероприятия, распространенность основных ФР в России остается крайне высокой: курят около 63 % взрослых населения среди мужчин и 10 % среди женщин, дислипидемия выявлена у 57 % и 55,0 % соответственно, ожирение - 12 % и 26,5 % (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., 2009).

Кроме основных выделяют еще ряд факторов, вносящих свой вклад в развитие заболевания. К ним можно отнести активацию СРО, что приводит к развитию ОС; воспаление, дисфункции эндотелия, гиперкоагуляции (Погожева А.В., 2008). Борьба с факторами риска атеросклероза является ключевой задачей современной медицины (Парахонский А.П., 2006).

Роль генетической предрасположенности к развитию артериальной гипертензии исследуется достаточно давно, и установлено, что характер наследования в является полигенным (Кузьмина С.В. и соавт., 2011; Перевезенцев О.А., 2009; Канаева М.Д. и соавт., 2013). Однако, наличие генетической предрасположенности не всегда вызывает повышение уровня АД. В развитии артериальной гипертензии большая роль отводится таким факторам риска, как стресс, дислипидемия, ожирение, потребление поваренной соли,

алкоголя, курение, низкая физическая активность, экологическое неблагополучие (Окина О. И., 2011; Василос Л.В., 2013).

Ожирение на сегодняшний день является одним из самых распространенных в мире хронических рецидивирующих заболеваний жировой ткани в организме, которое требует динамического наблюдения. Поэтому данная проблема должна находиться в центре внимания современной медицины и здравоохранения (Бубнова М.Г., 2005, 2009; Давидович И.М. и соавт., 2009; Мищенко Т.В., Звенигородская Л.А., 2010).

В настоящее время ожирение рассматривается как целая огромная проблема, так как во всем мире приобретает характер пандемии. По разным данным в разных странах от 20 до 50% населения выявляется данная патология. Не обошла стороной данная проблема и Российскую федерацию: на сегодняшний день отмечается неутешительная статистика: охват ожирением среди взрослого населения составляет до 25% в разных регионах, а избыточную массу тела имеют до 30% лиц трудоспособного возраста (Дедов И.И., Тутельян В.А., 2012). Ожирение выявляется у каждой пятой российской женщины и у каждого десятого мужчины (Фархутдинова, Л.М., 2004; Салихова А.Ф. и соавт., 2012). Особого внимания заслуживает роль ожирения и избыточной массой тела в формировании АГ (Недогода С.В. и соавт., 2008). Опасность ожирения заключается в его ассоциации с кардиометаболическими нарушениями: ДЛП, АГ и др. Наличие ожирения мешает эффективной профилактике этих состояний, кроме того осложняет их течение (Бубнова М.Г., 2009). Многие исследования продемонстрировали наличие достоверной положительной корреляцией между этими показателями (Thomas F. et al., 2001). Зарубежные исследования показали, что наличие ожирения увеличивает риск развития АГ на 50% (Berra K. et al., 2011). Кроме того доказано, что возрастанию массы тела на каждые 10 кг сопутствует подъем как систолического, так и диастолического АД в среднем на 3 мм.рт.ст. (Мычка В.Б. и соавт., 2009).

Также важно подчеркнуть, что избыточная масса тела способствует формированию АГ, дислипидемии, сахарного диабета, объединяя все эти

нозологии в рамки метаболического синдрома (Мычка В.Б., 2002; Доценко В.А., Мосийчук Л.В., 2004; Доценко В.А., 2007; Салихова А.Ф. и соавт., 2012).

Для прогнозирования риска развития осложнений АГ важную роль играет характер распределения жировой ткани: он увеличивается при абдоминальном типе ожирения (Уракова Т.Ю., 2011). В настоящее время висцеральный жир определяют как гормонпродуцирующую ткань, в отличие от подкожного жира, который всего на всего является основным хранилищем липидов (Недогода С.В., 2012). На сегодняшний день роль адипоцитов значительно пересмотрена: главной их функцией считается выработка огромного числа биологически активных субстанций, а также гормонов и цитокинов, которые участвуют в метаболизме глюкозы и липидов, воспалении, коагуляции, нарушении пищевого поведения (Combs T.P. et al., 2004; Guoheng X., 2006).

Проведенные клинические исследования подтвердили причинно-следственную связь между повышением уровня АД и ожирением, а также обнаружили механизмы этой связи (Lakka H.M. et al., 2002). Увеличение уровня инсулина, лептина, кортизола в сочетании с нарушением структуры и функции сосудистой стенки, повышенной активностью симпатической и ренин-ангиотензиновой системы, являются основными факторами в развитии АГ на фоне ожирения (Reis J. P. et al., 2009).

Абдоминальное ожирение характеризуется нарушением нормального функционирования адипоцитов с усилением образования и секреции различных веществ: адипокинов, цитокинов, а также с повышением содержания компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Выявлено, что непосредственно сами жировые клетки играют важную роль в развитии АГ, так как их объем может увеличиваться до 30 раз, а увеличение размера адипоцитов сопровождается усилением процессов липолиза (Парахонский А.П., 2007).

Дислипидемия является наиболее важным фактором риска развития атеросклероза и гипертонии (Halperin R.O. et al., 2006; Russel J.C. et al., 2006; Mooradi A.D., 2009; Koba S., Hirano T., 2011). Атеросклероз является основной этиологической причиной АГ, ишемической болезни сердца, цереброваскулярной

болезни, и заболевания периферических сосудов (Law M.R. et al., 2003; Mallika V. 2007; Аронов Д.М., 2000, 2007; Евдокимова А.Г., 2009; Самсонова Н.Г. и соавт., 2010; Григорьева И.Н., Лебедева М.С., 2013). В настоящее время достоверно установлено, что между уровнем холестерина и риском развития ИБС, особенно ИМ, есть прямая зависимость (Алмазов В.А. и соавт., 1999; Franssen R. et al., 2011). Особенно убедительно эта связь была продемонстрирована во Фремингемском исследовании, которое началось в 1950-х гг. и продолжается по настоящее время. Ежегодно на планете около 60 % случаев развития ИБС и 20 % инсультов связаны с повышенным уровнем ОХС (The World Health Report, 2002).

На территории России выявлено, что около 60% взрослого населения имеют уровень ОХС выше 5,2 ммоль/л, а что самое неприятное - у 20% этот показатель превосходит 6,5 ммоль/л, что соответствует высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний. С возрастом частота гиперхолестеринемии возрастает, особенно среди женщин (связано с гормональной перестройкой) (Оганов Р.Г., 2009; Гафаров В.В. и соавт., 2000).

В течение последних десятилетий результаты клинических испытаний продемонстрировали, что уменьшение уровня ХС ЛПНП снижает риск развития ассоциированных клинических состояний; кроме того, доказано, что снижение показателей ХС ЛПНП может существенно редуцировать темпы развития атеросклероза и гипертонии (Superko H.R., 1996; Thomas F. et al., 2002; Хасанов Н.Р. и соавт., 2011). Важно отметить, что недавние исследования показали, что увеличение уровня ХС ЛПВП не снижает риск развития ишемической болезни сердца, а также осложнений от ИБС, в том числе и смерти. Снижение смертности и клинической симптоматики говорят о том, что снижение уровня ХС ЛПНП являются главной целью в коррекции липидного профиля (Briel M. et al., 2009). Снижение уровня ХС ЛПНП на каждые 40 мг/дл соответствует 24 % снижения риска развития сердечно-сосудистых событий (Barter P. et al., 2007). Также подсчитано, что снижение уровня концентрации холестерина в крови в популяции всего на 1% ведет к снижению риска развития ИБС на 2,5% (Результаты второго этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертонии...

2008).

Другие мета-анализы показали, что даже при тщательном контроле уровня ХС ЛПНП повышенный уровень ТГ увеличивает риск развития АГ и ИБС (Hokanson J. Austin M., 1996; Sarwar N. et al., 2007). Кроме того в ряде исследований выявлено, увеличение уровня ТГ прочно ассоциируется с увеличением риска инфаркта миокарда, ИБС, ишемического инсульта и смертности от этих причин (Bansal S. et al., 2007; Nordestgaard B.G. et al., 2007; Freiberg J.J. et al., 2008, Nordestgaard B.G., Varbo A., 2014). При умеренном повышении уровня ТГ липопротеидные частички достаточно малы, поэтому они проникают в сосудистую стенку и там накапливаются, вызывая атеросклероза (Shaikh M. et al., 1991; Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A., Lewis B., 1992). Высокие концентрации ТГ являются маркером повышенного содержания частиц, богатых холестерином, которые могут войти в интиму и привести к формированию пенных клеток, атеросклеротических бляшек и в конечном итоге - ССЗ и повышенной смертности от них (Nordestgaard B.G., Varbo A., 2014).

1.4 Роль свободно-радикального окисления в организме

Любой патологический процесс развивается на фоне образования активных форм кислорода (АФК) (Губский и соавт., 2005, 2008). Формирования окислительного стресса происходит за счет развивающегося дисбаланса между повышенным образованием свободных радикалов любой природы и снижением активности антиоксидантной системы (Контрощикова К.Н., 2000; Зенков Н.К. и соавт., 2001; Балаболкин М.И., 2002; Алехина С.П., Щербатюк Т.Г., 2003; Львовская Е.И., Григорьева Н.М., 2005; Копытова Т.В. и соавт., 2009; Занозина О.В. и соавт., 2010; Львовская Е.И., Саханкова Е.Н., 2012).

АФК под контролем антиоксидантной системы принимает участие в контроле сосудистого тонуса. При повышенном уровне продукции АФК повышается риск развития АГ, ДЛП, атеросклероза и всех форм ИБС (Палаткина Л.О. и соавт., 2012) (рисунок 2).

Окисление белков протекает все время во всех живых организмах. На выраженность данного процесса влияют как внешние, так и внутренние факторы (механизмы образования АФК и их переработка с помощью антиоксидантной системы) (Тарасов С.С., 2011; Унанян Л.С. и соавт., 2010).

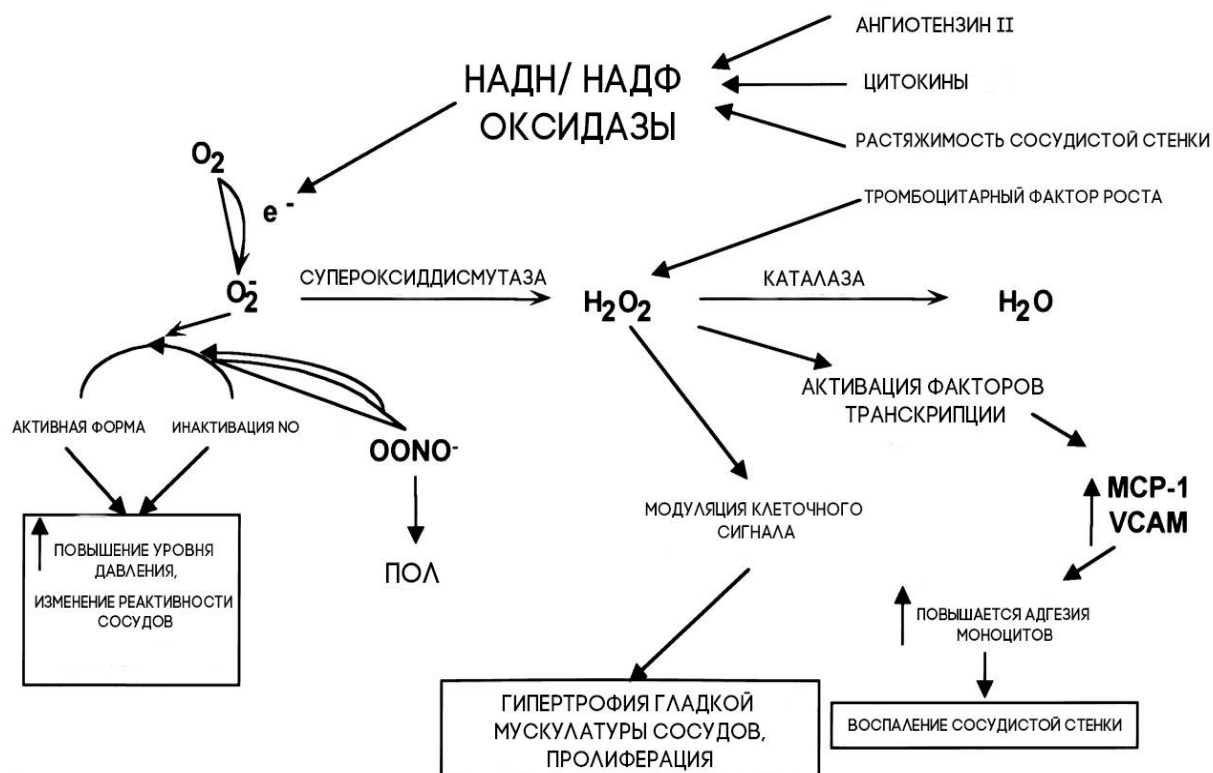


Рисунок 2 – Роль свободно-радикального окисления в развитии АГ

ОМБ – наиболее ранний маркер повреждения органов и тканей при свободно-радикальном процессе. Установлено, что именно белки, а не липиды, как принято было считать раньше, взаимодействуют с активными формами кислорода, и раньше других образуют модификационные формы, которые как раз и являются показателями ОС (Дубинина Е.Е., Пустыгина А.В., 2007; Белоногов Р.Н. и соавт., 2009).

Уже более 30 лет назад появились первые данные, свидетельствующие о значимости ОМБ при разных нарушениях в тканях, а чуть позже - данные о том, что ОМБ появляются раньше, чем продукты ПОЛ, и они более стабильны.

(Stadtmann, 1992; Вьюшина А.В., 2006). Кроме того определено, что ОМБ ускоряет развитие атеросклероза (Саенко Ю.В., Шутов А.М., 2004; Занозина О.В. и соавт., 2010).

В настоящее время в литературе все больше данных о роли окисленных модифицированных белков в процессе развития ряда патологий, в том числе и при АГ, что приводит к необратимости запущенного процесса (Рагино Ю.И. и соавт., 2006; Пардо П.Г. и соавт., 2009; Крайдашенко О.В. и соавт., 2012). Повреждающему действию продуктов ОМБ и ПОЛ противостоит такая мощная система, как антиоксидантная, и возникающий дисбаланс между прооксидантами и антиоксидантами вовлекается в патофизиологию сердечно-сосудистых расстройств (Badimonj.J., et al 1993). Токсическое действие активных форм кислорода обнаруживается при ОС, который сопровождается снижением антиоксидантной активности в органах и тканях. В результате ОС возникает нарушение структуры мембран, за счет активации протеолитических ферментов и NO-синтазы, которые в свою очередь способствуют накоплению лейкотриенов, тромбоксанов и простагландинов, провоцирующих развитие спазма сосудов (Дубинина Е.Е., Пустыгина А.В., 2007)

Антиоксидантная система представлена специализированными ферментативными системами, но в первую очередь – это СОД, а также неферментативными соединениями различной химической природы (трансферрин, церулоплазмин, ингибирующие фазу инициации ПОЛ; витамин Е, восстановленный глутатион, коэнзим Q, мочевиная кислота, билирубин), которые прерывают распространение процесса ПОЛ (Балаболкин М.И., 2002; Конторщикова К.Н. 2000; Фадеева Н.И. 2000). В норме с помощью СОД супероксидный радикал в норме удаляется из клеток путем превращения в митохондриях в H_2O_2 , а затем расщепляется до H_2O и O_2 или перемещается в цитоплазму, где происходит его дальнейшее обезвреживание (Саенко Ю.В., Шутов А.М. 2005; Занозина О.В. и соавт., 2009).

СОД является высоко специфичным ферментом и относится к семейству металлоферментов с различной внутриклеточной локализацией (Мажитова М.В. и

соавт., 2010). Она активирует реакцию дисмутации супероксидного радикала с образованием H_2O_2 и O_2 в 10 000 раз быстрее, чем спонтанная дисмутация в физиологических условиях (Занозина О.В. и соавт., 2009). Выделяют две изоформы этого фермента: медь-цинксодержащая и марганецсодержащая. Медь-цинксодержащая обнаруживается в больших концентрациях в островках поджелудочной железы; марганецсодержащая форма содержится в митохондриях (Саенко Ю.В., Шутов А.М. 2005; Арутюнян А.В., и соавт., 2000).

В ряде работ описано, что активация окислительного стресса способствует развитию сосудистых нарушений, в том числе изменения сосудистой проницаемости, и объясняет их (Touyz R.M., Schiffrin E, 1997). Также отмечают роль ОС в формировании эндотелиальной дисфункции. Повышенная активность СРО, возможно, объясняет гиперактивацию адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке и ускоренное развитие атеросклероза (Недосугова Л.В. 2003).

1.5 Роль шаперонной активности в организме

Для нормального функционирования в различных условиях воздействия неблагоприятных факторов наш организм активирует несколько механизмов, одним из которых является выработка шаперонов (Жданов Д.Д., Орлова В.С., 2007). Шапероны – белки теплового шока, которые участвуют во множестве событий внутри клетки и предохраняют нативную структуру белка от внешних и внутренних повреждений (Мельников Э.Э., Ротанова Т.Г., 2009).

Шаперонная активность - это способность данных белков осуществлять фолдинг белковой структуры, а также захватывать цепи, сложенные с ошибкой, и подвергать их повторному фолдингу (Мюльберг А.А., 2004; Пастухов Ю.Ф., Екимова И.В., 2005).

Шапероны участвуют во многих процессах жизнедеятельности клеток: регулируют их рост и развитие, перенос генетического материала (Veere H.M., Green D.R., 2001). Различные эндо- и экзогенные факторы могут вызывать экспрессию БТШ. К таким факторам относят окислительный стресс, ишемия органов, аутоиммунная реакция, злокачественная трансформация, вирусная

инфекция, УФ-облучение, дефицит питания (Welch V.J., 1986; Никитин К.Д., 2008). Выработка шаперонов является универсальным неспецифическим ответом клетки на стресс (Feder M.E., 1995).

В настоящее время взгляд ученых обращен в сторону терапевтических свойств шаперонов, а также их роли при воспалении, сепсисе, лихорадке, ишемии органов и тканей. Описано, что БТШ оказывают протективный эффект при таких состояниях, как гипоксия, при УФ и радиационном облучении, а также при действии на организм инфекционных агентов, этилового спирта, тяжелых металлов (Андреева Л.И., 2002; Гужова И.В., 2004; Гужова И.В. и соавт., 2005).

Появляются данные о том, что шапероны активируют иммунную и эндокринную систему при тяжелом стрессе. Кроме того, БТШ обнаруживаются в сыворотке крови и здоровых людей. Отмечено, что у лиц, страдающих атеросклерозом или АГ уровень данных белков возрастал; но с возрастом происходило снижение уровня шаперонов. Выявлены специфические маркеры класса БТШ поражения сонных артерий. Запускающим механизмом экспрессии шаперонов при АГ является постоянное растяжение стенок сосудов и непосредственно самого сердца. Увеличение уровня данных белков при АГ является маркером гипертрофии левого желудочка (Чиркова О.В., 2006).

По данным некоторых авторов в пожилом возрасте не происходит такой же экспрессии на повреждающий агент, что в молодом. Это объясняется физиологическим снижением способности организма поддерживать гомеостаз (Гужова И.В. и соавт., 2005; Пастухов Ю.Ф., Екимова И.В., 2005).

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в течение 2014-2015 гг. на кафедрах поликлинической терапии и общей врачебной практики и биологии ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (ректор – профессор, доктор медицинских наук И. Э. Есауленко, зав. кафедрой – профессор, доктор медицинских наук А. А. Зуйкова, зав. кафедрой – профессор, доктор биологических наук А.Н. Пашков) и на базе кардиологического отделения № 2 и терапевтического отделения БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1» (главный врач – доктор медицинских наук А.В. Чернов).

2.1. Клиническая характеристика участников исследования

Материалом для решения поставленных задач послужили результаты обследования 150 человек. В исследовании приняли участие 30 клинически здоровых лиц, студентов VI курса лечебного и педиатрического факультетов ВГМА им. Н. Н. Бурденко в 2014 г. и 120 пациентов с АГ, поступивших для обследования и лечения в кардиологическое отделение № 2 и терапевтическое отделение БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1» в течение 2014 - 2015 гг. Диагноз АГ, стадия и степень устанавливались на основании национальных рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертонии 2013 г. и в соответствии с положениями Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10). На рисунке 3 представлена схема разделения участников исследования на группы.

Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе осуществлялось распределение пациентов по группам: 1 группа – здоровые; 2 группа – пациенты с АГ; 3 группа – пациенты с АГ и ДЛП. На данном этапе проводилось полное клиническое обследование всех групп.

На втором этапе исследования каждая группа больных подразделялись на 2 подгруппы: 1 подгруппа – получала стандартную терапию, 2 подгруппа - стандартную терапию + «Цинктерал».

Кроме общепризнанных стандартных методов исследования на каждом этапе в каждой группе проводилось определение в сыворотке крови следующих показателей: уровня общего и лабильного цинка, СОД, ОМБ и шаперонной активности.

«Цинктерал» - единственный цинка сульфат, зарегистрированный на территории РФ как лекарственный препарат (Скальный А.В. и соавт., 2011). Показанием к его назначению является: дефицит цинка, который обусловлен нарушением абсорбции цинка, нерациональным питанием, а также чрезмерной потерей цинка организмом, при циррозе печени, алкоголизме, ожогах, нервной анорексии, сахарном диабете, булимии, генетических нарушениях (включая синдром Дауна, талассемию, серповидную анемию и акродерматит энтеропатический).

Назначается по 1 таблетке (0,124 мг) 3 раза в день за 60 минут до или спустя 2 часа после приема пищи (при такой схеме приема абсорбция цинка возрастает).



Рисунок 3 - Схема распределения участников исследования.

2.1.1. Характеристика участников исследования

На первом этапе были сформированы 3 группы обследуемых:

I группа - 30 клинически здоровых лиц в возрасте от 20 до 28 лет (средний возраст $22,9 \pm 0,3$ года), из них 1 мужчина (средний возраст 25 лет) и 29 женщин (средний возраст $22,8 \pm 0,3$ года).

II группа – 60 пациентов с артериальной гипертонией 1-2 стадии, 2 степени в возрасте от 44 до 80 лет (средний возраст $57,7 \pm 1,1$ лет), из них 34 женщины (средний возраст $59,4 \pm 1,4$ лет) и 26 мужчины (средний возраст $55,5 \pm 1,6$ лет).

II группа разделена на подгруппы в зависимости от получаемой терапии:

1 подгруппа : 30 больных с артериальной гипертонией, получавших стандартную терапию, в возрасте от 43 до 67 лет. Средний возраст в подгруппе составил $55,9 \pm 1,2$ лет. Мужчин – 14 человек (средний возраст $54,1 \pm 2,37$ лет), женщин – 16 человек (средний возраст $57,3 \pm 1,2$ лет).

2 подгруппа: 30 больных с артериальной гипертонией, получавших стандартную терапию и препарат «Цинктерал», в возрасте от 40 до 80 лет. Средний возраст в подгруппе составил $59,6 \pm 1,8$ лет. Мужчин – 12 человек (средний возраст $41,0 \pm 2,4$ года), женщин – 18 человек (средний возраст $51,6 \pm 2,2$ года).

III группа – 60 больных с артериальной гипертонией 1-2 стадии, 2 степени и дислипидемией в возрасте от 33 до 78 лет (средний возраст $60,1 \pm 1,4$ лет), из них 25 мужчин (средний возраст $57,4 \pm 1,9$ лет) и 35 женщин (средний возраст $62,1 \pm 1,9$ лет).

III группа разделена на подгруппы в зависимости от получаемой терапии:

1 подгруппа: 30 больных артериальной гипертонией и дислипидемией, получавших стандартную терапию, в возрасте от 33 до 78 лет. Средний возраст в подгруппе составил $59,1 \pm 1,9$ лет. Мужчин – 15 человек (средний возраст $58,6 \pm 2,3$ лет), женщин – 15 человек (средний возраст $59,6 \pm 3,3$ лет).

2 подгруппа: 30 больных с артериальной гипертонией и дислипидемией, получавших стандартную терапию и препарат «Цинктерал», в возрасте от 40 до 78 лет. Средний возраст в подгруппе составил $61,1 \pm 1,9$ лет. Мужчин – человек 10 (средний возраст $55,6 \pm 3,3$ года), женщин – 20 человек (средний возраст 62 ±

1,9 года).

Все обследуемые подписали информированное согласие на проведение диагностических и лечебных манипуляций.

Критериями исключения клинически здоровых лиц являлись: наличие острых или хронических заболеваний, беременность, кормление грудью.

Критериями включения больных с артериальной гипертонией, артериальной гипертонией и дислипидемией являлись: наличие диагностированной артериальной гипертонии, дислипидемии.

Критериями исключения больных с артериальной гипертонией, артериальной гипертонией и дислипидемией являлись: наличие сопутствующей патологии, для которой уже установлена ассоциация с уровнем цинка в сыворотке крови или потенциально влияющей на его уровень (ИБС, сахарного диабета тип 2, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ХОБЛ, БА, гинекологической патологии).

Дизайн исследования предусматривал у больных двукратное определение в сыворотке крови следующих показателей (до и после проведенного лечения): уровня общего и свободного цинка, активности СОД, ОМБ и шаперонной активности, а также анкетирование для определения качества жизни пациентов; и у клинически здоровых лиц - однократное измерение данных показателей.

2.1.2. Клинические методы обследования больных с АГ, АГ и ДЛП

Проведение клинического обследования включало опрос, осмотр, объективные методы исследования пациента.

При опросе пациента оценивались жалобы, длительность последнего ухудшения состояния. При физикальном исследовании отмечалось увеличение ЧСС и повышение АД. Оценка степени выраженности клинических симптомов производилась на 1 и 10 день стационарного лечения.

При оценке антропометрических параметров измеряли окружность талии, рост, вес и рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{вес (кг)}}{\text{рост (м}^2\text{)}} \quad (2.1)$$

2.1.3. Исследование качества жизни обследуемых

Анализ качества жизни пациентов проводился по неспецифическому опроснику SF-36.

Опросник SF-36 содержит 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал: 1- физическое функционирование (PF), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок; 2 – ролевая деятельность (RP) – влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей); 3 – интенсивность боли (BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью; 4 – общее состояние здоровья (GH) – оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения; 5 - жизненная активность (VT), подразумевающая ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным; 6 – социальное функционирование (SF) – определяемое степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение); 7 – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) – оценка степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности; 8 – психическое здоровье (MH), характеризующее настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. А значит, более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни.

2.1.4. Лабораторные методы исследования больных с АГ, АГ и ДЛП

Однократно при поступлении больных проводился стандартный комплекс лабораторных исследований, включавший общий анализ крови и мочи,

биохимический анализ крови.

Содержание гемоглобина определяли фотометрическим способом с использованием реактива Драбкина по унифицированному гемоглобин – цианидному методу.

Определение количества эритроцитов и лейкоцитов проводилось методом М.Н. Николаева с помощью камеры Горяева. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли по методу Панченкова Т.П..

Лейкоцитарную формулу рассчитывали на мазках крови, окрашенных по Паппенгейму.

При исследовании мочи оценивали её цвет, прозрачность, реакцию, удельный вес, клеточный и химический состав.

При биохимическом исследовании крови определяли содержание показателей липидного профиля (ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ), глюкозы, общего белка, креатинина, АсАт, АлАт, ГГТП, амилазы, щелочной фосфотазы, ЛДГ, мочевины.

2.1.5. Инструментальные методы обследования больных с АГ, АГ и ДЛП

Всем пациентам проводилось электрокардиографическое исследование (ЭКГ) по стандартной методике, включающее в себя запись 12 отведений ЭКГ. Для записи использовали однополосный электрокардиограф «ЕСG -903». А также эхокардиографическое исследование (Эхо-КГ), суточное мониторирование АД.

2.1.6. Специфические методы исследования больных ГБ

2.1.6.1. Метод количественного определения катионов цинка

К 600 мкл сыворотки крови добавляли 40 мкл 10% NaOH и 20 мкл раствора 1% раствора дитизона в четыреххлористом углероде. В отрицательном контроле вместо сыворотки добавляли 600 мкл дистиллированной воды, в положительном контроле - 600 мкл раствора сульфата цинка. Пробы фотометрировали на приборе SPEKOL 210 при 566 нм. Расчет концентрации катионов цинка в пробе

проводили по формуле:

$$C_{Zn} = 0,0001 \text{ М} * \text{ОП}_{566} \text{ Пробы} / \text{ОП}_{566} \text{ Стандарта} \quad (2.2)$$

Для определения концентрации несвязанных с белками катионов цинка проводили предварительное осаждение белков сыворотки крови равным объемом 15% раствора трихлоруксусной кислоты.

2.1.6.2. Метод определения уровня СОД

К 2,7 мл буфера добавляли 70 мкл люминола, 70 мкл метионина, 80 мкл рибофлавина 3 мкл сыворотки крови. В контроле вместо сыворотки крови добавляли 3 мкл дистиллированной воды. Оптическую плотность определяли на приборе Spekol Carl Zeiss Jena с хемилюминисцентной приставкой.

Расчет производился по формуле:

$$\% \text{ гашения} = 100 - \text{опыт} * 100 / \text{контроль} \quad (2.3)$$

2.1.6.3. Метод определения окислительной модификации белков

Определение карбонильных производных в сыворотке крови проводили по методике Дубининой (реакция взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4 - динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ) с образованием производных 2,4 – динитрофенилгидразонов) в следующей модификации: к 100 мкл сыворотки крови добавляли 1 мл 2,4-ДНФГ, растворенного предварительно в 2 М HCl. Инкубировали в течение часа при комнатной температуре. Затем в пробирку приливали 1 мл 20% HClO₄ для осаждения белков. Центрифугировали 15 – 20 минут. Надосадочную жидкость сливали. Осадок 3 раза промывали раствором этанол : этилацетат (1 : 1) для удаления липидов, а также 2,4 – ДНФГ, не прореагировавшего с карбонильными группами окисленных белков. Осадок оставляли подсыхать. К полученному осадку добавляли 3 мл 8М мочевины, размешивали и ставили на водяную баню до полного растворения осадка. Оптическую плотность 2,4 - динитрофенилгидразонов регистрировали на приборе

спектрофотометр СФ – 36 на длине волн: 356 нм, 370 нм, 430 нм и 530 нм.

2.1.6.4. Метод определения шаперонной активности

Для определения шаперонной активности необходим рабочий раствор. Для его приготовления нужно смешать 500 мкл инсулина с 5 мл буферного раствора.

Контроль: В 1,5 мл рабочего раствора добавляли 25 мкл дистиллированной воды, помещали на 5 минут в термостат. Затем добавляли 120 мкл раствора дитиотриетолола (предварительно растворив 24 мг дитиотриетолола в 1 мл буфера).

Проба: В 1,5 мл рабочего раствора добавляли 25 мкл сыворотки крови, помещали на 5 минут в термостат. Затем добавляли 120 мкл раствора дитиотриетолола.

Регистрация шаперонной активности проводилась на приборе Spekol Carl Zeiss Jena с термостатируемой приставкой ЕК 5.

2.2 Методы лечения больных с АГ, АГ и ДЛП

Лечение больных с АГ проводилось на основании клинических рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Стандартная терапия включала применение комбинации из периндоприла 5 мг 1 раз/сут. и индапамида 1,25 мг 1 раз/сут; периндоприла 5 мг 1 раз/сут., бисопролола 5 мг 1 раз/сут; или периндоприла 5 мг 1 раз/сут. и амлодипина 5 мг 1 раз/сут.

При наличии дислипидемии назначался аторвастатин 10 мг 1 раз/сут. Также по показаниям назначалась ацетилсалициловая кислота по 75 мг 1 раз/сут.

Курс проводимой терапии составлял 10 дней: время пребывания пациентов в стационаре.

2.3 Методы статистической обработки

Статистическая обработка результатов исследования с помощью пакетов программ Microsoft Office Excel 2007, SPSS Statistica 22.0 for Windows фирмы StatSoft Inc. с использованием параметрических и непараметрических

критериев.

Ниже приведено описание основных статистических инструментов использованных в работе (Реброва О.Ю., 2003).

2.3.1 Расчет среднего значения показателей, стандартной ошибки и стандартного отклонения

Для каждого анализируемого показателя P_i в проводимом исследовании необходимо рассчитать среднее в пределах группы значение P_i^{cp} . Это производится по формуле

$$P_i^{cp} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n P_{ij}, \quad (2.4)$$

где n – количество пациентов в группе; P_{ij} – i -й показатель j -го пациента.

Кроме того, для каждого показателя необходимо рассчитать стандартную ошибку среднего ΔP_i , определяющую диапазон $P_i^{cp} \pm \Delta P_i$, в котором гарантированно находится среднее значение P_i^{cp} . Для расчета ΔP_i используют формулу

$$\Delta P_i = \sqrt{\frac{s^2}{n}}, \quad (2.5)$$

В данной формуле несмещенная оценка среднеквадратичного отклонения выборки s рассчитывается следующим образом:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^n (P_{ij} - P_i^{cp})^2}{n-1}}. \quad (2.6)$$

2.3.2 Проверка распределения признака и значимости различия между группами

Соответствие распределения признака в выборке нормальному проверялось с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Отклонение от нормального распределения считалось существенным при значении $p < 0,05$.

Для сравнения средних значений количественных признаков двух независимых выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, использовал t -критерий Стьюдента. В случае, когда распределение признака отличалось от нормального, для сравнения двух независимых групп количественных признаков, разделенных по одному качественному признаку, использовался непараметрический U -критерий Манна-Уитни.

Для сравнения средних значений количественных признаков двух зависимых выборок (до и после лечения), подчиняющихся закону нормального распределения, использовал t -критерий Стьюдента для парных выборок. Если распределение отличалось от нормального, был применен W -критерий знаковых рангов Уилкоксона. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$. Для установления возможной статистической взаимосвязи между номинальными признаками использовался χ^2 -критерий Пирсона.

2.3.3. Корреляционный анализ

Для определения вероятностной связи между двумя переменными, измеренными в количественной шкале, использовался корреляционный анализ. Т.к. во всех случаях переменные имели не всегда нормальное распределение, то использовался коэффициент ранговой корреляции Пирсона и Спирмена.

При использовании коэффициента ранговой корреляции тесноту связи между признаками оценивали следующим образом: коэффициента равные 0,3 и менее считали показателями слабой тесноты связи; значения более 0,4, но менее 0,7 - показателями умеренной тесноты связи, а значения 0,7 и более - показателями высокой тесноты связи. Отрицательное значение коэффициента Спирмена, Пирсона. Отрицательное r свидетельствует об обратной связи, положительное - о

прямой связи.

2.3.4. Регрессионный анализ

Регрессионный анализ связывает зависимую переменную и внешние, предсказывающие переменные, и используется для анализа воздействия на отдельную зависимую переменную значений одной или более независимых переменных. Функция регрессии может лишь формально установить соответствие между переменными этих двух групп. Перед применением этого метода следует установить, какая переменная является главной, а какие – объясняющими. Линейный регрессионный анализ заключается в подборе графика для набора наблюдений с помощью метода наименьших квадратов. Регрессия пропорционально распределяет меру качества по всем исследуемым параметрам на основе данных функционирования систем в целом. Результаты регрессии впоследствии могут быть использованы для предсказания качеств нового, непроверенного фактора.

Уравнение для прямой линии имеет следующий вид:

$$y = mx + b \text{ или}$$

$$y = m_1x_1 + m_2x_2 + \dots + b \text{ (в случае нескольких интервалов значений } x),$$

где зависимое значение y является функцией независимого значения x . Значение m – это коэффициенты, соответствующие каждой независимой переменной x , а b – это постоянная. Заметим, что y , x и m могут быть векторами (Внучков).

2.3.5. Дисперсионный анализ

Дисперсионный анализ используется для проверки гипотезы о сходстве средних значений двух или более выборок, принадлежащих одной и той же генеральной совокупности. Этот метод распространяется также на тесты для двух средних. Для вычисления дисперсии используется следующая формула:

$$\delta = \frac{N \sum \chi^2 - (\sum \chi)^2}{n^*(n-1)} \quad (2.7)$$

Поскольку анализ средних величин изученных показателей является неточным, так как усредняет варианты параметров отдельных особей, применялся коэффициент диагностической значимости (K_j), рассчитываемый по формуле:

$$K_j = \frac{2 \cdot (\delta_1^2 + \delta_2^2)}{(M_2 - M_1)^2} \quad (2.8)$$

где δ – среднеквадратичное отклонение,

M_1 и M_2 – средние арифметические величины показателей.

Чем меньше величина K_j , тем в большей степени данный показатель отличается от заданного уровня.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Характеристика группы клинически здоровых

Все отобранные участники контрольной («условно-здоровые») группы исследования не предъявляли жалобы на головную боль (или она носила не статистически достоверно-определяемый характер); на учащение сердцебиения в покое и при нагрузке (или они носили не статистически достоверно-определяемый характер); на субъективные ощущения повышения артериального давления (или они носила не статистически достоверно-определяемый характер). Колебания артериального давления и частоты сердечных сокращений не носили статистически достоверно-определяемый характер.

Были выявлены следующие антропометрические показатели: средний рост составил $167,6 \pm 1,4$ см; вес - $61,0 \pm 1,7$ кг; ИМТ= $21,7 \pm 0,4$ кг/м². Избыточная масса тела не установлена.

При оценке липидного профиля было установлено, что все показатели находились в пределах нормы (рисунок 4).

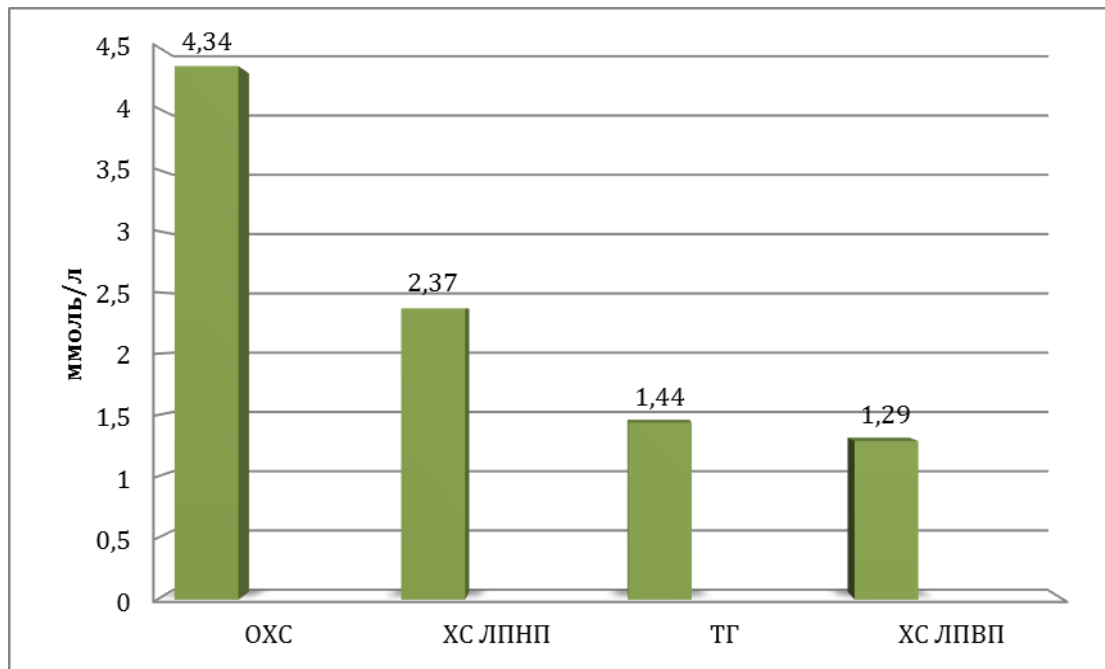


Рисунок 4 - Показатели липидного профиля в группе клинически здоровых

При исследовании специфических показателей были получены значения, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1- Значения специфических показателей в группе клинически здоровых

Показатель	здоровые (n=30)
Цинк общий мкмоль/л	21,95 ± 0,49
Цинк лабильный мкмоль/л	25,83 ± 0,74
СОД %	50,71 ± 0,63
ША %	60,63 ± 1,96
АДФГн мг/мл	4,93 ± 0,20
КДФГн мг/мл	4,24±0,22
АДФГо мг/мл	2,07±0,12
КДФГо мг/мл	0,89±0,07

3.2 Клиническая характеристика групп пациентов с АГ, с АГ и ДЛП

3.2.1. Исследование жалоб

Данные сравнительного анализа антропометрических показателей в группе здоровых лиц представлены в таблице 2.

При опросе пациентов были выявлены следующие жалобы: головная боль отмечалась у 48 пациентов с АГ, что составило 80%, и у 54 пациентов с АГ и ДЛП, что составило 90%. Кардиалгии без сопутствующих симптоматики выявлена у 65% пациентов с АГ и у 75% пациентов с АГ и ДЛП. Учащенное сердцебиение встречалось у 76,7% пациентов с АГ и у 81,7% пациентов АГ и ДЛП. Плохо переносили нахождение в душных помещениях 43,3% пациентов с АГ и 50% пациентов с АГ и ДЛП.

При этом статистическая взаимосвязь между наличием ДЛП и возникновением симптома ГБ при критическом уровне значимости 5% отсутствует по χ^2 -критерию Пирсона ($\chi^2_{(1)}=2,166, p=0,141$). Между наличием ДЛП

и КА статистической взаимосвязи не было выявлено ($\chi^2_{(1)}=1,101, p=0,294$).

Таблица 2 - Частота жалоб при поступлении в стационар

Жалобы	Больные АГ n = 60		Больные АГ+ДЛП n=60	
	абс. число	%	абс. число	%
Головная боль	48	80	54	90
Кардиалгия	39	65	45	75
Сердцебиение	46	76,7	49	81,7
Плохая переносимость душных помещений	26	43,3	30	50

Отсутствовала статистическая взаимосвязь между наличием ДЛП и СБ ($\chi^2_{(1)}=0,566, p=0,452$). Так же не была обнаружена статистическая взаимосвязь между наличием ДЛП и ППДП у обследованных больных по критерию Пирсона ($\chi^2_{(1)}=0,552, p=0,458$).

3.2.2. Исследование уровня АД и ЧСС

Данные сравнительного анализа уровня АД и ЧСС в исследуемых группах лиц представлены в таблице 3.

Как видно из представленных данных, по всем показателям выявлены статистически значимые различия: в группе пациентов с АГ и ДЛП они оказались достоверно выше.

Таблица 3 - Средние значения уровня АД и ЧСС

Показатель	Больные АГ n = 60	Больные АГ+ДЛП n=60	p
ЧСС (в 1 мин)	88,46 ± 1,46	75,43 ± 0,38*	0,000
САД (мм.рт.ст.)	161,04 ± 0,84	173,24 ± 0,39*	0,000
ДАД (мм.рт.ст.)	92,32 ± 0,81	96,32 ± 0,29*	0,000

* - p<0,001

3.2.3. Исследование антропометрических параметров

Данные сравнительного анализа антропометрических показателей в группе здоровых лиц представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Средние значения антропометрических параметров

Показатель	Больные АГ n = 60	Больные АГ+ДЛП n=60	p
Рост (см)	182±2,32	182±2,46	1
Вес (кг)	95±1,39	105±1,91*	0,000
ИМТ (кг/м ²)	28,38 ± 0,46	31,65±0,58*	0,000
ОТ (см)	96,41±0,91	105,31±0,99*	0,000

* - p<0,001

Отмечена тенденция к большему значению индекса массы тела и окружности талии у больных с АГ и ДЛП, что подтверждается статистически значимым уровнем различия по этим показателям.

Сравнительный анализ частоты избыточной массы тела и ожирения в данных группах представлен в таблице 5.

Из представленных данных видно, что избыточная масса тела чаще встречалась у пациентов с АГ, в то время как ожирение 1 и 2 степени отмечалось

у пациентов с АГ и дислипидемией. При этом группы были сопоставимы по частоте встречаемости данных нарушений.

Таблица 5 - Частота избыточной массы тела и ожирения

Заболевание	Больные АГ n = 60		Больные АГ+ДЛП n = 60	
	Абс. (чел.)	Отн. (%)	Абс. (чел.)	Отн. (%)
Избыточная масса тела	41	68,3	24	40
Ожирение 1 степени	9	15	15	25
Ожирение 2 степени	4	6,7	17	28,3
Ожирение 3 степени	0	0	0	0

3.2.4 Данные электрокардиографии у исследуемых групп

Данные сравнительного анализа частоты гипертрофий отделов сердца по данным ЭКГ представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Частота встречаемости гипертрофий отделов сердца

Показатель	Больные АГ n=60		Больные АГ+ДЛП n=60	
	Абс. (чел.)	Отн. (%)	Абс. (чел.)	Отн. (%)
Гипертрофия левого желудочка	48	80	56	93,3
Гипертрофия правого желудочка	23	38,3	15	25
Гипертрофия левого предсердия	27	45	29	48,3
Гипертрофия правого предсердия	12	20	9	15

Из представленной таблицы видно, что значимых различий по данным показателям среди групп не выявлено.

3.2.5 Исследование показателей общего анализа крови

Данные сравнительного анализа ОАК представлены в таблице 7

Таблица 7 - Средние значения показателей общего анализа крови в обеих группах исследования

Показатель	Больные АГ n=60	Больные АГ+ДЛП, n=60	p
Гемоглобин (г/л)	141,04 ± 0,33	135,56 ± 0,12*	0,000
Эритроциты (ед. *10 ¹² /л)	4,57 ± 0,12	4,30 ± 0,01	0,152
Лейкоциты (ед.*10 ⁹ /л)	8,44 ± 0,16	8,45 ± 0,02*	0,000
Тромбоциты (ед.*10 ⁹ /л)	249,54 ± 0,30	255,88 ± 0,42*	0,000
Лейкоциты палочкоядерные (%)	1,64 ± 0,05	1,36 ± 0,01*	0,000
Лейкоциты сегментоядерные (%)	55,92 ± 0,21	58,86 ± 0,07*	0,000
Эозинофилы (%)	1,67 ± 0,03	1,60 ± 0,008*	0,427
Лимфоциты (%)	34,23 ± 0,20	32,34 ± 0,05*	0,000
Моноциты (%)	6,54 ± 0,93	5,84 ± 0,02*	0,000
СОЭ (мм/ч)	11,14 ± 0,88	11,74 ± 0,02*	0,000

* - p<0,001

Как видно из представленных данных, статистически значимые различия в общем анализе крови между группами были выявлены практически по всем параметрам, но никакой разницы на течение заболеваний они не оказывали.

3.2.6. Исследование показателей биохимического анализа крови

Данные сравнительного анализа показателей биохимического анализа крови представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Средние значения показателей биохимического анализа крови в исследуемых группах

Показатель	Больные АГ n= 60	Больные АГ+ ДЛП n= 60	p
Глюкоза (ммоль/л)	4,59 ± 0,28	4,54 ± 0,03	0,179
Общий белок (г/л)	71,77 ± 0,72	71,33±0,69	0,653
ОХС (ммоль/л)	4,56 ± 0,03	6,50±0,09*	0,000
ТГ (ммоль/л)	1,65 ± 0,003	2,07±0,61*	0,000
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,13 ± 0,01	1,01±0,03*	0,000
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,9 ± 0,03	3,73±0,04*	0,000
Креатинин (ммоль/л)	0,105 ± 0,001	0,082 ± 0,002*	0,000
ГГТП (ед/л)	21,01 ± 0,45	20,37 ± 0,02	0,113
Амилаза (ед/л)	88, 34 ± 0,05	85,87 ± 1,53	0,109
Билирубин общий (ммоль/л)	11,51 ± 0,02	11,65 ± 0,28	0,619
ЛДГ (е/л)	282,32 ± 0,08	279,48 ± 1,68	0,093
Щелочная фосфатаза (ед/л)	77,65 ± 0,04	80,57±2,22	0,188
Мочевина (ммоль/л)	5,76 ± 0,02	6,04±0,15	0,086
АлАт (ед/л)	19,65 ± 1,32	19,93 ± 0,05	0,384
АсАт (ед/л)	24,65 ± 0,02	24,34 ± 0,05	0,09

* - p<0,001

Как видно представленных данных, выявлены достоверно значимые

различия между группами по показателям ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП. В группе пациентов с ДЛП отмечалось повышение ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и снижение ХС ЛПВП.

Также выявлено достоверное различие в уровне креатинина, но клинических проявлений, доказывающих свою значимость между группами не обнаружено.

По другим показателям в биохимическом анализе крови статистически значимых различий не выявлено.

3.2.7. Исследование качества жизни

Данные субъективной оценки пациентом общего уровня здоровья, влияния имеющихся заболеваний на физическую, умственную работоспособность, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным и физическим состоянием, с взаимодействиями и общий уровень психического здоровья согласно опроснику SF-36 представлены в таблице 9.

Как видно из представленной таблицы, в группе с дислипидемией наблюдалось достоверно большое снижение показателей по сравнению с группой без нее по всем шкалам, за исключением интенсивности боли и ролевого функционирования, связанного с эмоциональным состоянием.

Таблица 9 - Параметры качества жизни по опроснику SF-36

Показатель (балл)	Больные АГ n=60	Больные АГ +ДЛП n=60	p
GH	54,21 ± 0,29	50,67 ± 2,53*	0,000
PF	56,7 ± 0,28	33,5 ± 0,71*	0,000
RP	56,7 ± 0,30	23,58 ± 0,65*	0,000
RE	40,21 ± 0,29	40,85 ± 0,40	0,07
SF	38,41 ± 0,31	39,85 ± 0,24*	0,000
BP	84,02 ± 0,34	83,47 ± 0,35*	0,06

Продолжение таблицы 9

VT	66,7 ± 0,28	48,68 ± 0,66*	0,000
MH	67,5 ± 0,29	54,47 ± 0,36*	0,000

* - p<0,001

3.2.8. Исследование специфических показателей

3.2.8.1. Исследование уровня цинка

Данные сравнительного анализа общего и лабильного цинка представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Показатели общего и лабильного цинка

Показатель	Больные АГ n=60	Больные АГ+ДЛП n=60	p
Цинк общий мкмоль/л	9,57±0,12	8,13±0,13*	0,000
Цинк лабильный мкмоль/л	11,70±0,27	9,23±0,29*	0,000

* - p<0,001

Из сравнительного анализа видно, что в группе пациентов с АГ и ДЛП отмечается достоверное снижение обоих показателей. При этом по сравнению с группой пациентов с АГ общего цинка снижен на 15%, а лабильного на 21,1%.

3.2.8.2. Исследования уровня показателей ОМБ

Данные сравнительного анализа показателей ОМБ представлен в таблице 11.

Таблица 11 - Показатели ОМБ в исследуемых группах

Показатель	Больные АГ n=60	Больные АГ+ДЛП n=60	p
АДФГн мг/мл	21,37±0,40	21,54±0,62	0,414
КДФГн мг/мл	17,87±0,40	19,1±0,68	0,560

Продолжение таблицы 11

АДФГо мг/мл	9,68±0,25	11,85±0,68*	0,018
КДФГо мг/мл	4,89±0,19	6,90±0,57*	0,039

*- $p < 0,05$

Отмечено, что группе пациентов с АГ и ДЛП статистически значимо повышен уровень АДФГо и КДФГо. По показателям АДФГн и КДФГн достоверных различий между группами выявлено не было.

3.2.8.3. Исследование уровня активности СОД

Как видно из таблицы 12, выявлены статистически значимые различия по уровню СОД: данный показатель был достоверно снижен в группе пациентов с АГ и ДЛП.

Таблица 12 - Уровень СОД в исследуемых группах

Показатель	Больные АГ n=60	Больные АГ+ДЛП n=60	p
СОД %	46,08±0,95	39,22±2,08*	0,001

* - $p < 0,01$

Можно предположить, что данные изменения возникли из-за более низкого уровня общего цинка в группе пациентов с АГ и ДЛП (т.к. цинк входит в состав СОД).

3.2.8.4. Исследование уровня шаперонной активности

В таблице 13 представлены данные сравнительного анализа уровня шаперонной активности: выявлено достоверное снижение данного показателя в группе пациентов с АГ и ДЛП.

Достоверное снижение уровня ША в группе пациентов с АГ и ДЛП скорее всего связано с более выраженным хроническим оксидативным стрессом.

Таблица 13 - Уровень шаперонной активности в исследуемых группах

Показатель	Больные АГ n=60	Больные АГ+ДЛП n=60	p
Шаперонная активность %	34,73±1,09	31,18±1,18*	0,012

* - $p < 0,05$

3.3. Исследование корреляционных связей

Оценка корреляционных связей проводилась также по группам, в зависимости от наличия или отсутствия дислипидемии.

3.3.1 Исследование корреляционных связей в группе пациентов с АГ

При оценке корреляционных взаимосвязей в группе пациентов с АГ было выявлено следующее. Между уровнем общего цинка и ХС ЛПНП определялась достоверная отрицательная взаимосвязь ($r = -0,473$, $p = 0,0001$), между уровнем общего цинка и СОД – положительная, статистически значимая ($r = 0,332$, $p = 0,01$).

Между уровнем лабильного цинка и ХС ЛПНП, КДФГн также была выявлена значимая отрицательная взаимосвязь ($r = -0,288$, $p = 0,028$) и ($r = -0,266$, $p = 0,044$) соответственно, между уровнем лабильного цинка и СОД выявлена положительная корреляция ($r = 0,573$, $p = 0,0001$).

Между уровнем шаперонной активности и ОХС – статистически значимая отрицательная корреляция ($r = -0,275$, $p = 0,035$).

3.3.2 Исследование корреляционных связей в группе пациентов с АГ и ДЛП

При оценке корреляционных взаимосвязей в группе пациентов с АГ и ДЛП были выявлены уровни общего цинка и ОХС ($r = -0,268$, $p = 0,042$), общего цинка и ХС ЛПНП ($r = -0,282$, $p = 0,032$), общего цинка и КДФГн достоверная отрицательная связь ($r = -0,268$, $p = 0,042$), а между $Zn_{общ}$ и СОД ($r = 0,341$, $p = 0,009$), общим цинком и шаперонной активностью положительная ($r = 0,284$, $p = 0,036$)

Также определены статистически значимые отрицательные связи между СОД и ОХС ($r=-0,501$, $p=0,0001$), СОД и ХС ЛПНП ($r=-0,334$, $p=0,011$), СОД и ТГ ($r=0,388$, $p=0,003$), положительная – между СОД и ХС ЛПВП ($r=0,318$, $p=0,015$)

Между показателями ОМБ и липидного профиля были выявлены как положительные, так и отрицательные связи: ОХС и АДФГн ($r=0,298$, $p=0,023$), ОХС и КДФГн ($r=0,293$, $p=0,025$); ХС ЛПВП и КДФГн ($r=-0,317$, $p=0,015$), ХС ЛПВП и АДФГо ($r=-0,305$, $p=0,02$).

3.4. Анализ динамики изученных показателей после проведенного лечения

3.4.1. Анализ динамики изученных показателей после лечения у больных артериальной гипертонией в зависимости от получаемой терапии

Средние значения изученных показателей у обследованных больных артериальной гипертонией без нарушений липидного обмена до и после лечения в зависимости от схемы терапии представлены в таблице 14.

У пациентов, получавших стандартную медикаментозную терапию, произошло достоверное снижение ХС ЛПНП и ТГ на 2,6% и 1,7% соответственно ($p<0,01$ и $p<0,001$), а также повышение ХС ЛПВП на 3,4% ($p<0,05$). ОХС практически не изменился на фоне стандартной терапии, а в группе с включением в схему лечения цинктерала произошло достоверное снижение ОХС на 1,5% ($p<0,001$). Так же у больных, пролеченных цинктералом, было определено более выраженное снижение ХС ЛПНП и ТГ на 3,8% и 5,5% соответственно ($p<0,001$). ХС ЛПВП увеличились в меньшей степени (на 3%, $p<0,05$), чем в группе больных на стандартной медикаментозной терапии (таблица 15).

Таблица 14 - Динамика изученных показателей после лечения у больных с артериальной гипертонией

Показатель	Стандартная терапия (среднее ± ст.отклонение)		p	Стандартная терапия + Цинктерал (среднее ± ст.отклонение)		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
ОХС, ммоль/л	4,49±0,18	4,48±0,16	0,317	4,61±0,19	4,53±0,21	0,000
ТГ, ммоль/л	1,67±0,02	1,64±0,04	0,001	1,65±0,03	1,56±0,13	0,000
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,14±0,10	1,18±0,09	0,030	1,13±0,12	1,16±0,11	0,031
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,91±0,26	2,83±0,26	0,000	2,91±0,24	2,80±0,28	0,000
Цинк общий, мкмоль/л	9,40±0,75	9,61±0,58	0,000	9,74±1,06	10,31±0,77	0,000
СОД, %	43,22±6,54	49,82±4,40	0,000	48,95±7,09	52,98±4,81	0,000
АДФГн, мг/мл	21,36±3,76	20,10±2,98	0,000	21,38±2,41	19,58±2,21	0,000
КДФГн, мг/мл	18,28±3,15	17,18±2,55	0,000	17,47±3,11	16,56±2,84	0,000
АДФГо, мг/мл	9,85±1,87	9,24±1,83	0,000	9,51±2,20	8,80±1,92	0,000
КДФГо, мг/мл	4,87±1,72	4,58±1,59	0,000	4,91±1,37	4,59±0,98	0,052
ЧСС, уд/мин	90,21±10,66	87,83±2,48	0,266	86,69±11,42	84,61±2,38	0,388
САД, мм.рт.ст.	161,52±6,76	155,24±2,42	0,000	160,42±6,14	147,27±2,28	0,000
ДАД, мм.рт.ст.	91,76±5,86	87,83±2,49	0,005	92,74±6,49	86,25±2,15	0,000
ГН	53,72±2,10	57,10±2,87	0,000	54,24±2,34	59,52±3,19	0,000

Продолжение таблицы 14

PF	56,83±2,07	59,14±2,56	0,000	56,34±2,30	62,10±2,66	0,000
RP	56,34±1,97	59,72±2,27	0,000	56,72±2,64	61,79±2,65	0,000
RE	35,31±1,98	38,07±2,71	0,000	34,66±2,45	40,93±2,64	0,000
SF	37,79±2,23	40,28±2,91	0,000	38,62±2,48	43,72±3,49	0,000
BP	84,79±2,77	87,66±2,68	0,000	82,83±2,28	87,28±2,23	0,000
VT	66,41±2,04	68,52±1,88	0,000	66,52±2,18	70,69±2,90	0,000
MH	66,69±2,24	68,86±1,75	0,000	68,21±2,96	71,93±2,74	0,000

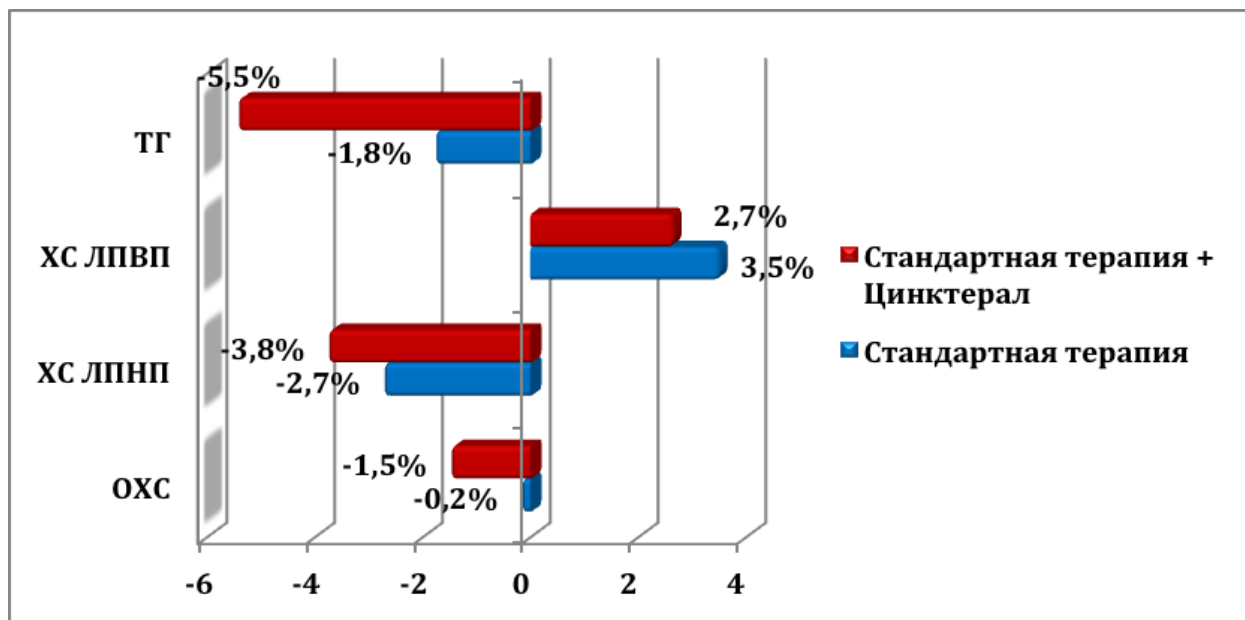
Таблица 15 - Анализ динамики абсолютных и относительных изменений изученных показателей у больных с артериальной гипертонией в зависимости от схемы лечения

Показатель	Стандартная терапия		Стандартная терапия + Цинктерал		p*	p**
	среднее ± ст.ошибка	средний % ± ст.ошибка	среднее ± ст.ошибка	средний % ± ст.ошибка		
Δ [#] ОХС, ммоль/л	-0,010±0,010	-0,181±0,199	-0,081±0,020	-1,52±0,37	0,012	0,013
ΔХС ЛПНП, ммоль/л	-0,076±0,016	-2,57±0,52	-0,110±0,026	-3,81±0,90	0,657	0,528
ΔХС ЛПВП, ммоль/л	0,035±0,015	3,35±1,39	0,020±0,009	2,97±0,91	0,244	0,358
ΔТГ, ммоль/л	-0,028±0,008	-1,69±0,47	-0,090±0,024	-5,46±1,44	0,021	0,021
Δ Цинк общий, мкмоль/л	0,204±0,051	2,36±0,63	0,574±0,111	6,43±1,34	0,006	0,012
Δ СОД, %	6,59±0,67	16,63±2,14	4,03±0,85	9,50±2,17	0,021	0,023
ΔАДФГ _н , мг/мл	-1,26±0,22	-5,30±0,91	-1,80±0,23	-8,26±0,97	0,096	0,030
ΔКДФГ _н , мг/мл	-1,10±0,25	-5,42±1,21	-0,91±0,20	-4,85±1,04	0,897	0,809
ΔАДФГ _о , мг/мл	-0,62±0,13	-6,22±1,36	-0,72±0,18	-6,79±1,48	0,675	0,864
ΔКДФГ _о , мг/мл	-0,29±0,06	-5,84±1,17	-0,32±0,16	-3,67±2,84	0,857	0,314
ΔСАД, мм.рт.ст.	-6,28±1,28	3,71±0,81	-13,00±1,13	-8,00±0,66	0,000	0,124
ΔДАД, мм.рт.ст.	-3,93±1,26	3,86±1,36	-6,55±1,11	-6,69±1,17	0,000	0,122
ΔGH,	3,38±0,42	6,32±0,79	5,28±0,36	9,73±0,67	0,001	0,002

Продолжение таблицы 15

$\Delta PF,$	2,31±0,39	4,11±0,71	5,76±0,35	10,27±0,64	0,000	0,000
$\Delta RP,$	3,38±0,48	6,09±0,88	5,07±0,38	9,02±0,71	0,008	0,012
$\Delta RE,$	2,76±0,40	7,88±1,13	6,28±0,31	18,27±0,98	0,000	0,000
$\Delta SF,$	2,48±0,34	6,58±0,90	5,10±0,42	13,24±1,09	0,000	0,000
$\Delta BP,$	2,86±0,50	3,43±0,61	4,45±0,39	5,41±0,49	0,015	0,015
$\Delta VT,$	2,10±0,23	3,19±0,37	4,17±0,34	6,28±0,52	0,000	0,000
$\Delta MH,$	2,17±0,28	3,31±0,43	3,72±0,24	5,50±0,37	0,000	0,000

Снижение ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и повышение ХС ЛПВП было более выражено в группе больных, получавших препарат «Цинктерал», по сравнению с лицами, получавшими стандартную медикаментозную терапию. Но достоверных различий достигли только изменения ОХС и ТГ (таблица 15, рисунок 5).



*- $p < 0,05$

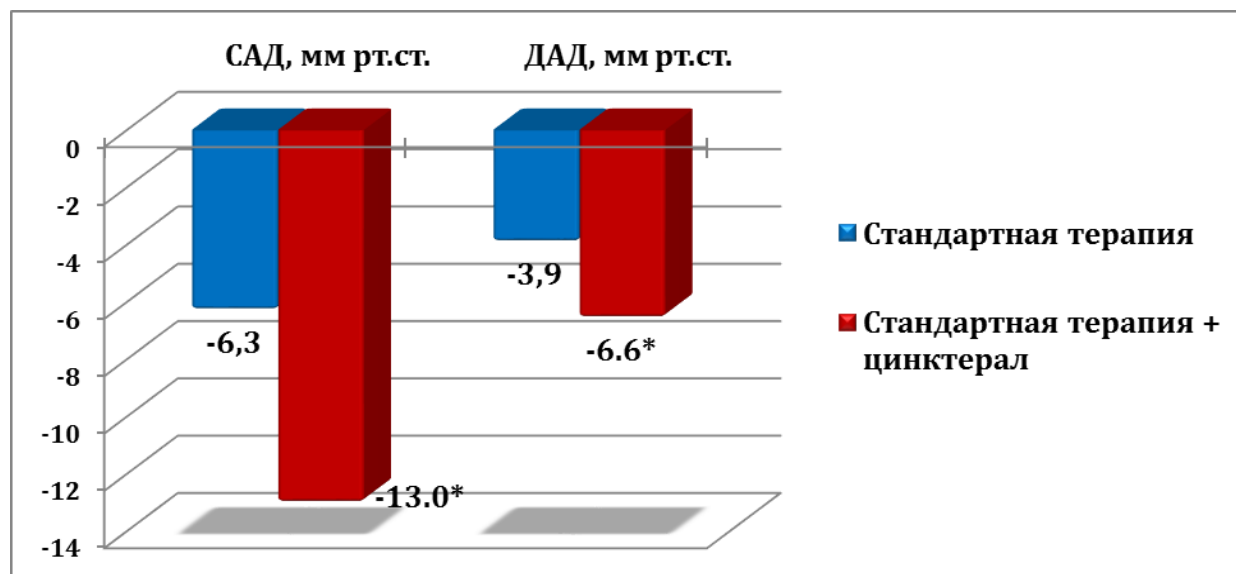
Рисунок 5 - Средние значения изменений показателей липидного обмена у больных артериальной гипертензией после лечения при различных схемах терапии

Концентрация цинка в крови оказалась достоверно выше после лечения в обеих подгруппах больных, независимо от терапии ($p < 0,001$). Однако, прирост концентрации цинка в крови на фоне цинктерала оказался более выраженным и составил в среднем 6,4% против 2,4% в группе, получавшей только стандартную терапию ($p < 0,05$).

СОД после лечения повысилась в среднем на 16,6% у больных подгруппы стандартной терапии и 9,5% у обследованных, получавших дополнительно к стандартной терапии препарат «Цинктерал» ($p < 0,001$). При сравнении относительных изменений различия между подгруппами оказались достоверны ($p < 0,05$).

Показатели ОМБ в большинстве случаев после лечения снизились в обеих подгруппах терапии в диапазоне средних от 4% до 8% (табл. 1, $p < 0,001$). Относительные значения снижения показателей ОМБ у больных артериальной гипертонией не имели отличий на фоне стандартной терапии и терапии с включением цинктерала за исключением показателя АДФГн. Данный показатель у анализируемых пациентов в подгруппе стандартной терапии снизился в среднем на 5,3%, а в подгруппе с включением цинктерала - на 8,3% ($p < 0,05$).

У всех обследованных после лечения произошло снижение уровня артериального давления (таблица 14, $p < 0,01$). Снижение САД и ДАД в 2 раза более выраженное было выявлено у больных, получавших цинктерал в сочетании со стандартной терапией, по сравнению пациентами, не принимавших цинктерал (рисунок 6, $p < 0,001$).

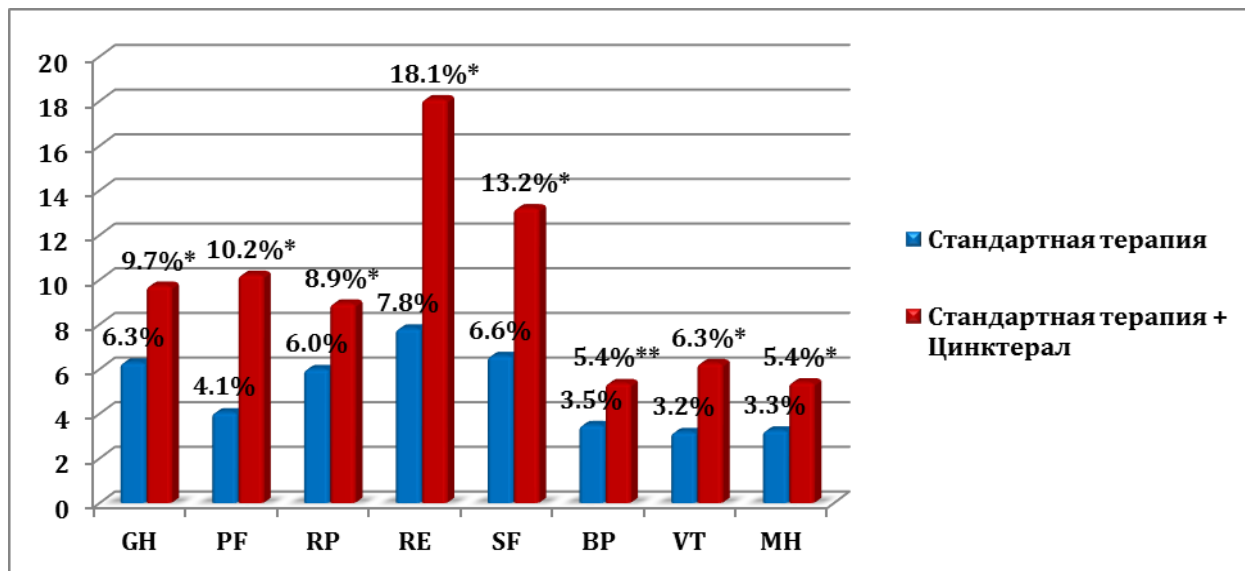


*- $p < 0,001$

Рисунок 6 - Снижение уровня АД у больных артериальной гипертонией после лечения в зависимости от схемы терапии

На фоне стандартной терапии у больных произошло достоверное увеличение всех показателей качества жизни (таблица 14, $p < 0,001$). При сравнении степени выраженности сдвига изучаемых показателей было определено, что в подгруппе больных, получавших цинктерал в дополнение к

стандартной лекарственной терапии, это увеличение оказалось более значимым в среднем на 3–10% по сравнению с подгруппой стандартной медикаментозной терапии без цинктерала (рисунок 7, $p < 0,001$ для SF, VT, MH, GH, PF, RP, RE, $p < 0,05$ для BP).



*- $p < 0,001$, ** - $p < 0,05$.

Рисунок 7 - Средние значения прироста показателей качества жизни у обследованных больных артериальной гипертонией после лечения при различных схемах терапии

3.4.2. Анализ динамики изученных показателей после лечения у больных артериальной гипертонией в сочетании с дислипидемией в зависимости от схемы терапии

Средние значения изученных показателей у обследованных больных артериальной гипертонией с нарушениями липидного обмена до и после лечения в зависимости от схемы терапии представлены в таблице 16.

У всех включенных в исследование пациентов после проведенного лечения произошло достоверное снижение уровней ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и повышение ХС ЛПВП ($p < 0,01$ для ОХС, ХС ЛПВП и $p < 0,001$ для ХС ЛПНП, ТГ).

Таблица 16 - Анализ динамики изученных показателей после лечения у больных с артериальной гипертонией в сочетании с дислипидемией

Показатель	Стандартная терапия (среднее ± ст.отклонение)		p*	Стандартная терапия + Цинктерал (среднее ± ст.отклонение)		p**
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
ОХС, ммоль/л	6,36±0,80	6,24±0,73	0,000	6,61±0,67	6,07±0,59	0,000
ТГ, ммоль/л	1,97±0,37	1,86±0,40	0,000	2,17±0,52	1,91±0,45	0,000
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,97±0,15	1,02±0,11	0,009	1,05±0,31	1,15±0,25	0,000
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,69±0,29	3,56±0,30	0,000	3,78±0,36	3,39±0,35	0,000
Цинк общий, мкмоль/л	7,79±1,07	8,03±1,15	0,000	7,89±1,01	14,20±0,63	0,000
СОД, %	44,48±15,46	49,69±10,15	0,028	33,97±14,67	50,73±7,22	0,000
АФДГн, мг/мл	21,14±4,80	19,71±4,04	0,000	21,96±4,88	19,33±3,23	0,000
КДФГн, мг/мл	18,96±5,08	17,89±4,59	0,000	19,25±5,47	16,98±3,80	0,000
АДФГо, мг/мл	11,44±4,84	10,53±4,33	0,000	12,26±5,64	10,89±4,27	0,001
КДФГо, мг/мл	6,73±3,89	6,43±3,51	0,003	7,08±4,82	5,98±3,76	0,000
ЧСС, уд/мин	75,83±3,22	73,10±2,30	0,000	75,03±2,49	71,31±2,49	0,000
САД, мм.рт.ст	174,52±2,92	167,28±2,30	0,000	171,97±2,38	158,97±2,22	0,000
ДАД, мм.рт.ст.	96,52±2,41	92,03±2,21	0,000	95,76±1,99	90,58±2,49	0,000

Продолжение таблицы 16

GH	49,69±3,86	50,62±4,54	0,000	51,59±4,30	56,79±3,12	0,000
PF	38,17±4,52	39,83±4,48	0,000	34,00±5,63	39,59±5,32	0,000
RP	25,38±6,38	26,79±5,90	0,005	21,79±2,24	25,00±2,92	0,000
RE	42,03±3,23	43,90±2,92	0,000	39,28±2,33	42,10±3,36	0,000
SF	39,48±2,06	41,21±2,50	0,001	40,31±1,58	42,79±2,48	0,000
BP	82,17±3,08	83,52±3,24	0,000	82,79±2,32	84,62±2,69	0,001
VT	49,14±5,96	50,76±5,80	0,002	47,69±4,19	51,00±3,76	0,000
MH	55,66±2,82	57,28±3,55	0,002	53,28±2,15	56,31±2,33	0,000

Таблица 17 - Анализ динамики абсолютных и относительных изменений изученных показателей у больных с артериальной гипертонией в сочетании с дислипидемией в зависимости от схемы лечения

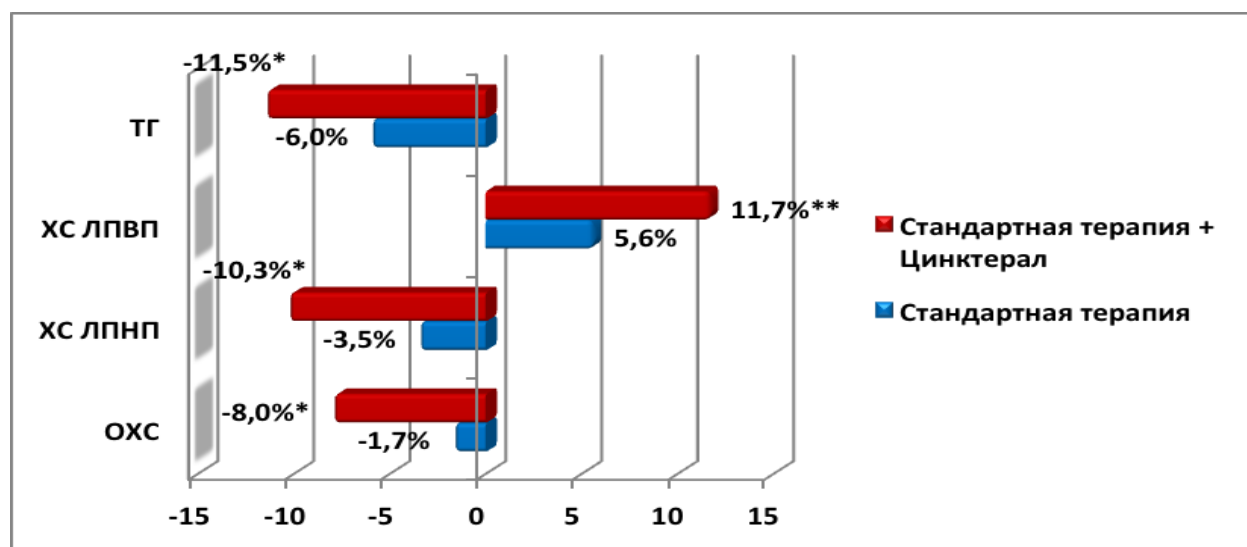
Показатель	Стандартная терапия		Стандартная терапия + Цинктерал		p*	p**
	среднее ± ст.ошибка	средний % ± ст.ошибка	среднее ± ст.ошибка	средний % ± ст.ошибка		
Δ [#] ОХС, ммоль/л	-0,117±0,032	-1,736±0,429	-0,538±0,063	-8,00±0,91	0,000	0,000
ΔХС ЛПНП, ммоль/л	-0,131±0,021	-3,54±0,57	-0,392±0,037	-10,30±0,92	0,000	0,000
ΔХС ЛПВП, ммоль/л	0,045±0,015	5,62±1,71	0,098±0,018	11,71±2,26	0,029	0,036
ΔТГ, ммоль/л	-0,114±0,021	-5,98±1,12	-0,256±0,028	-11,54±1,14	0,000	0,001
Δ Цинк общий, мкмоль/л	0,245±0,053	3,170±0,660	6,307±0,164	82,45±4,05	0,000	0,000
Δ СОД, %	5,21±2,25	21,50±7,34	16,76±1,93	84,91±24,65	0,000	0,000
ΔАДФГ _н , мг/мл	-1,43±0,27	-6,25±1,03	-2,62±0,40	-10,96±1,23	0,017	0,005
ΔКДФГ _н , мг/мл	-1,07±0,23	-5,32±1,14	-2,27±0,57	-10,14±2,25	0,074	0,062
ΔАДФГ _о , мг/мл	-0,91±0,19	-7,74±1,38	-1,37±0,35	-9,65±1,46	0,212	0,347
ΔКДФГ _о , мг/мл	-0,31±0,09	-3,70±0,68	-1,10±0,26	-14,16±1,63	0,000	0,000
ΔСАД, мм. рт.ст.	-7,24±0,73	-4,12±0,40	-13,00±0,58	-7,54±0,32	0,000	0,367
ΔДАД, мм. рт.ст.	-4,48±0,60	-4,59±0,62	-5,17±0,51	-5,38±0,52	0,000	0,315

Продолжение таблицы 17

$\Delta GH,$	$0,91 \pm 0,33$	$1,83 \pm 0,65$	$5,21 \pm 0,77$	$10,66 \pm 1,69$	0,000	0,000
$\Delta PF,$	$1,66 \pm 0,41$	$4,56 \pm 1,14$	$5,59 \pm 0,71$	$17,68 \pm 2,52$	0,000	0,000
$\Delta RP,$	$1,41 \pm 0,38$	$6,50 \pm 1,80$	$3,21 \pm 0,61$	$15,47 \pm 2,68$	0,002	0,002
$\Delta RE,$	$1,86 \pm 0,44$	$4,68 \pm 1,13$	$2,83 \pm 0,42$	$7,02 \pm 1,07$	0,077	0,059
$\Delta SF,$	$1,72 \pm 0,47$	$4,51 \pm 1,22$	$1,83 \pm 0,51$	$6,26 \pm 1,21$	0,255	0,357
$\Delta BP,$	$1,34 \pm 0,34$	$1,66 \pm 0,42$	$3,31 \pm 0,64$	$2,25 \pm 0,63$	0,596	0,628
$\Delta VT,$	$1,62 \pm 0,40$	$3,44 \pm 0,85$	$3,03 \pm 0,48$	$7,34 \pm 1,50$	0,035	0,035
$\Delta MH,$	$1,62 \pm 0,47$	$2,95 \pm 0,86$	$10,66 \pm 1,69$	$5,80 \pm 0,93$	0,058	0,032

Однако, степень изменения указанных показателей существенно отличалась в подгруппах больных, получавших различное лечение (таблица 17).

В подгруппе пациентов, получавших дополнительно к стандартной медикаментозной терапии препарат «Цинктерал», снижение ОХС оказалось в 4,5 раза, ТГ в 3 раза, а ХС ЛПНП в 2 раза более выраженное, чем изменение этих же показателей у больных, получавших только стандартное лечение (рисунок 8, $p < 0,001$). Прирост фракции ХС ЛПВП на фоне стандартной медикаментозной терапии оказался 2 раза ниже, чем при включении цинктерала в схему лечения ($p < 0,05$).



*- $p < 0,001$, **- $p < 0,05$

Рисунок 8 - Средние значения изменений показателей липидного обмена у больных артериальной гипертензией в сочетании с дислипидемией после лечения при различных схемах терапии

Концентрация цинка в крови оказалась достоверно выше после лечения в обеих подгруппах больных, независимо от терапии (таблица 16, $p < 0,001$). Также как и у больных без нарушений липидного обмена, прирост цинка на фоне цинктерала оказался большим, чем у больных на фоне стандартной терапии. Однако эта разница была выражена значительно сильнее: в 1-ой подгруппе прирост цинка составил $3,2 \pm 0,7\%$, а во 2-ой подгруппе больных - $82,5 \pm 4,1\%$ и составил в

среднем 6,4% против 2,4% в группе, получавшей только стандартную терапию (таблица 17, $p < 0,001$).

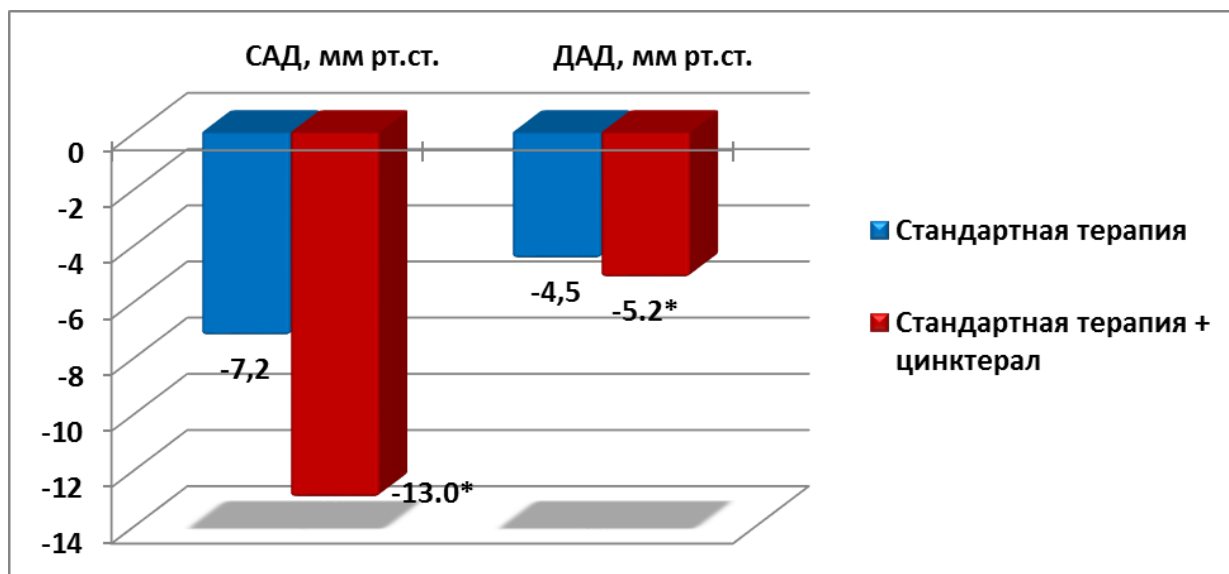
СОД после лечения повысилась на фоне лечения у всех обследованных пациентов с дислипидемией (таблица 16, $p < 0,001$). Однако, если в группе больных артериальной гипертонией без нарушений обмена липидов повышение было более выраженным в подгруппе стандартной терапии, то у больных с ДЛП была выявлена противоположная тенденция: среднее значение относительного сдвига у больных, получавших дополнительно к стандартной терапии цинктерал, было $84,9 \pm 24,7\%$ против $21,5 \pm 7,3\%$ у пациентов на фоне лишь стандартной медикаментозной терапии (табл. 17, $p < 0,001$).

Показатели ОМБ после лечения снизились в обеих подгруппах терапии в среднем от 4% до 14% (таблица 17, $p < 0,05$). Снижение показателей КДФГн и АДФГо у больных артериальной гипертонией в сочетании с дислипидемией не имело отличий на фоне стандартной терапии и терапии с включением цинктерала. АДФГн у анализируемых пациентов в подгруппе стандартной терапии снизился в среднем на 6,3%, а в подгруппе с включением цинктерала - на 11% (таблица 17, $p < 0,05$). Наиболее снизился относительно исходных значений до лечения показатель КДФГо в подгруппе больных, получавших препарат «Цинктерал» (на 14,2%), что значительно превысило прирост этого показателя в подгруппе стандартной терапии, составивший всего лишь 3,7% (таблица 17, $p < 0,001$).

Как видно из таблицы 16, у всех обследованных после лечения произошло снижение уровня артериального давления ($p < 0,001$). Снижение САД и ДАД более выраженное было выявлено у больных, получавших цинктерал в сочетании со стандартной терапией, по сравнению пациентами, не принимавших цинктерал (рисунок 9, таблица 17).

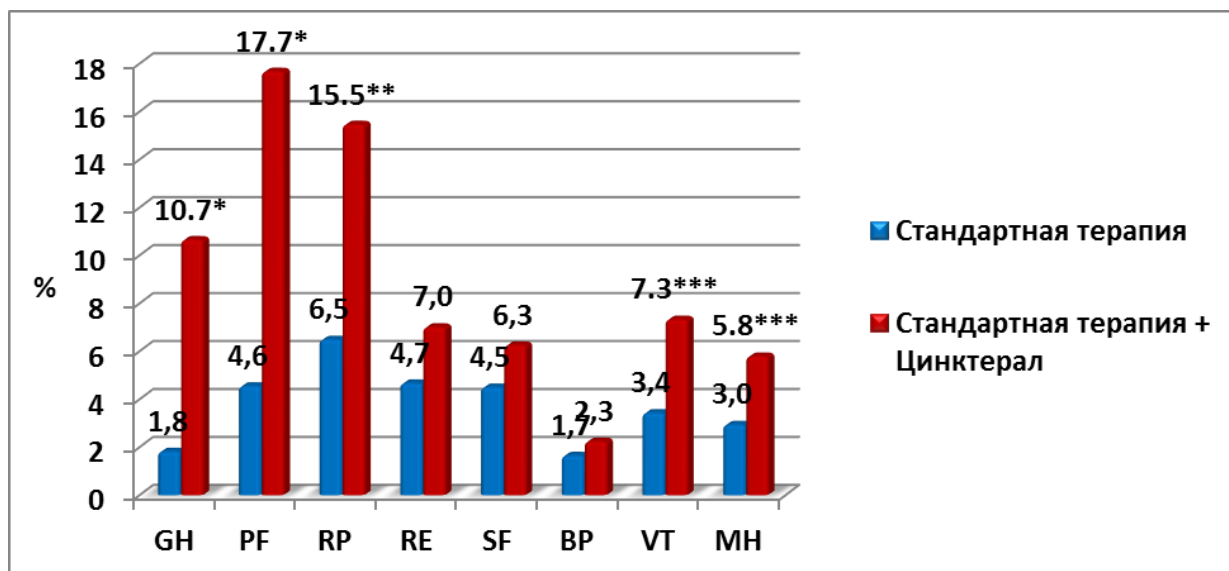
На фоне стандартной терапии у больных произошло достоверное увеличение всех показателей качества жизни (таблица 16, $p < 0,01$). При сравнении степени выраженности сдвига изучаемых показателей было определено, что в подгруппе больных, получавших цинктерал в дополнение к стандартной лекарственной терапии, это увеличение оказалось более значимым в среднем на

1,5–17,6% по сравнению с подгруппой стандартной медикаментозной терапии без цинктерала (рисунок 10, таблица 17).



*- $p < 0,001$.

Рисунок 9 - Снижение уровня АД у больных артериальной гипертонией в сочетании с дислипидемией после лечения в зависимости от получаемой терапии



*- $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, *** - $p < 0,05$

Рисунок 10 - Средние значения прироста показателей качества жизни у обследованных больных артериальной гипертонией с дислипидемией после лечения при различных схемах терапии

3.4.3. Анализ динамики показателей после лечения в группах больных с АГ, АГ и ДЛП при стандартной терапии

Сравнение средних значений изменений (как абсолютных, так и относительных) показателей общего цинка и СОД в группах АГ и АГ+ДЛП на фоне стандартной медикаментозной терапии не выявило статистически значимых различий ($p=0,577$ для цинка общего, $p=0,375$ для $\Delta\%$ цинка общего, $p=0,556$ для Δ СОД, $p=0,527$ для $\Delta\%$ СОД). Т.е. снижение концентрации цинка и повышение уровня СОД в группах больных с ДЛП и без нарушений липидного обмена не различалось.

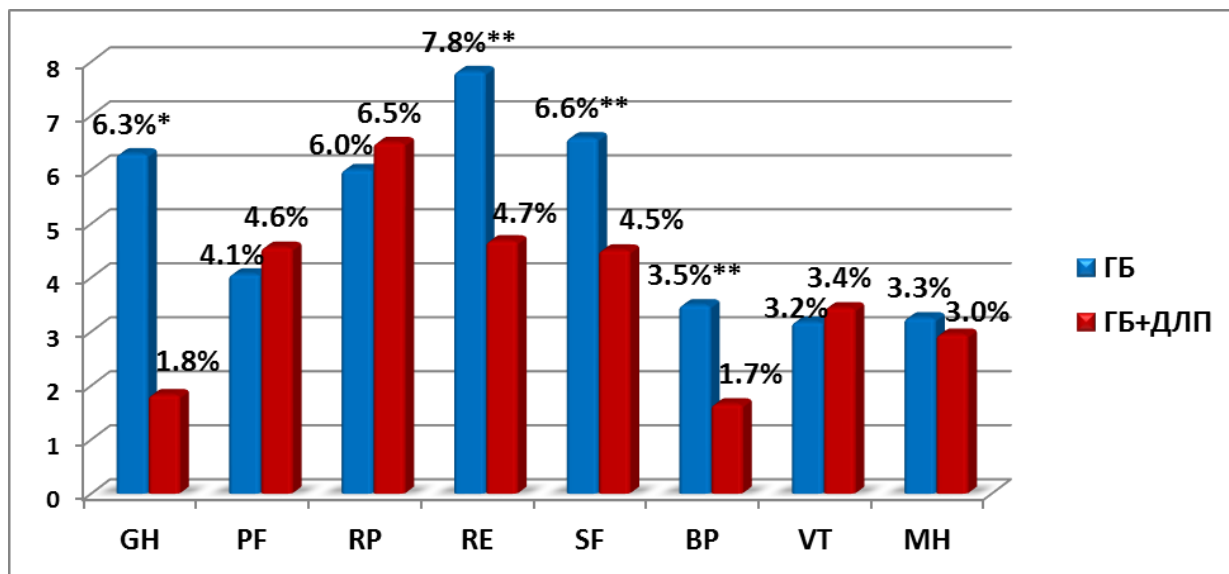
Снижение ОХС после стандартной медикаментозной терапии оказалось более чем в 9 раз выраженным в группе больных с ДЛП по сравнению с группой больных без нарушения липидного обмена ($p=0,000$ для Δ ОХС, $p=0,002$ для $\Delta\%$ ОХС). Снижение ХС ЛПНП и повышение ХС ЛПВП при стандартной терапии имело тенденцию к большей выраженности у больных с ДЛП ($p=0,066$ для Δ ХС ЛПНП, $p=0,271$ для $\Delta\%$ ХС ЛПНП, $p=0,287$ для Δ ХС ЛПВП, $p=0,168$ для $\Delta\%$ ХС ЛПВП). А вот снижение ТГ оказалось достоверно больше в группе больных артериальной гипертонией с нарушениями липидного обмена при проведении стандартной лекарственной терапии: снижение у больных первой группы составило в среднем 1,7%, а у пациентов второй группы - 6% ($p=0,004$ для Δ ТГ, $p=0,008$ для $\Delta\%$ ТГ).

Таким образом, у всех обследованных пациентов независимо от наличия нарушений липидного обмена стандартная терапия оказалась одинаково эффективна в отношении повышения СОД и концентрации цинка. В группе больных с ДЛП было определено более выраженное снижение ОХС и ТГ, что закономерно, т.к. в лечение этих пациентов, в отличие от группы без ДЛП включались гиполипидемические препараты.

При сравнении изменений показателей ОМБ после лечения в группах больных значимых отклонений не выявлено ($p=0,967$ для Δ КДФГн, $p=0,830$ для Δ КДФГо, $p=0,993$ для $\Delta\%$ КДФГн; $p=0,628$ для Δ АДФГн, $p=0,218$ для Δ АДФГо, $p=0,492$ для $\Delta\%$ АДФГн, $p=0,435$ для $\Delta\%$ АДФГо, $p=0,124$ для $\Delta\%$ КТДФГо).

После проведения стандартного медикаментозного лечения уровень АД снизился примерно одинаково в сравниваемых группах терапии: у пациентов без нарушений обмена липидов среднее значение относительного снижения САД после лечения составило $3,71 \pm 0,81\%$, ДАД – $3,86 \pm 1,36\%$, а у больных с дислипидемией САД снизилось на $4,12 \pm 0,40\%$, ДАД - на $4,59 \pm 0,62\%$ ($p=0,535$ для Δ САД, $p=0,656$ для $\Delta\%$ САД, $p=0,692$ для Δ ДАД, $p=0,627$ для $\Delta\%$ ДАД).

Прирост показателей качества жизни относительно значения до начала терапии у больных в сравниваемых группах при стандартной схеме лечения представлен на рисунке 11. Улучшение качества жизни по показателям GH, RE, SF, BP оказалось более выраженным у больных артериальной гипертензией без нарушений липидного обмена при проведении стандартной терапии по сравнению с пациентами, имевшими признаки ДЛП и также получавшими стандартную терапию.

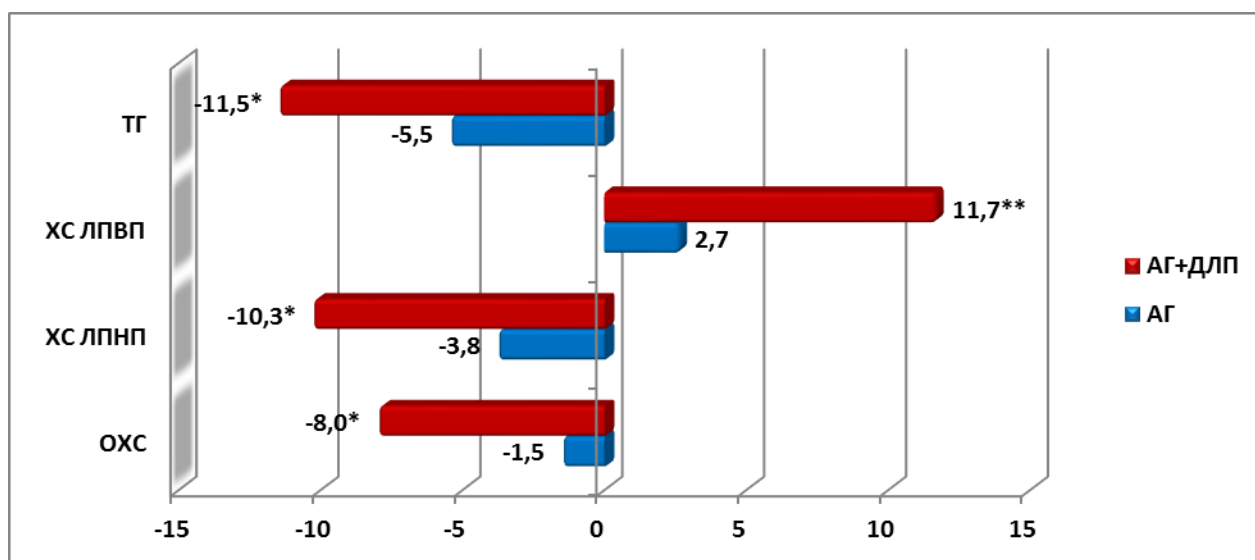


*- $p < 0,001$, ** - $p < 0,05$

Рисунок 11 - Прирост показателей качества жизни относительно значения до начала лечения у больных в сравниваемых группах при стандартной терапии

3.4.4. Анализ динамики показателей после лечения в группах больных с АГ, АГ и ДЛП, получавших стандартную терапию и «Цинктерал»

На фоне добавления к стандартной терапии цинктерала в группе больных с дислипидемией произошло более значимое снижение ОХС, чем в группе пациентов без нарушений обмена липидов при лечении с включением препарата цинка ($p=0,000$ для Δ ОХС, $p=0,000$ для $\Delta\%$ ОХС). Снижение ХС ЛПНП, ТГ и повышение ХС ЛПВП при стандартной терапии в сочетании с цинктералом имело тенденцию к большей выраженности у больных с ДЛП по сравнению с больными без нарушений липидного обмена при той же схеме лечения (рисунок 12) ($p=0,000$ для Δ ТГ, $p=0,002$ для $\Delta\%$ ТГ, $p=0,000$ для Δ ХС ЛПВП, $\Delta\%$ ХС ЛПВП, Δ ХС ЛПНП, $\Delta\%$ ХС ЛПНП).



*- $p < 0,001$, **- $p < 0,01$.

Рисунок 12 - Изменение относительных значений показателей липидного спектра после стандартной терапии с включением цинктерала у больных сравниваемых групп

Изменение общего цинка в изучаемых группах больных на фоне лечения с добавлением к стандартной терапии препарата «Цинктерал» оказались статистически значимыми: у больных артериальной гипертонией произошло достоверное увеличение общего цинка на $6,43 \pm 1,34\%$ по сравнению со значением

до лечения, а у пациентов при сочетании АГ и ДЛП это увеличение составило $82,45 \pm 4,05\%$ ($p=0,000$ при сравнении Δ общего цинка и $\Delta\%$ общего цинка между группами АГ и АГ+ДЛП).

При анализе изменений СОД до и после лечения было выявлено, что у больных с дислипидемией увеличение СОД превысило увеличение этого показателя у больных без нарушений обмена липидов в 9 раз ($p=0,000$ для Δ СОД, $p=0,000$ для $\Delta\%$ СОД при сравнении групп АГ и АГ+ДЛП).

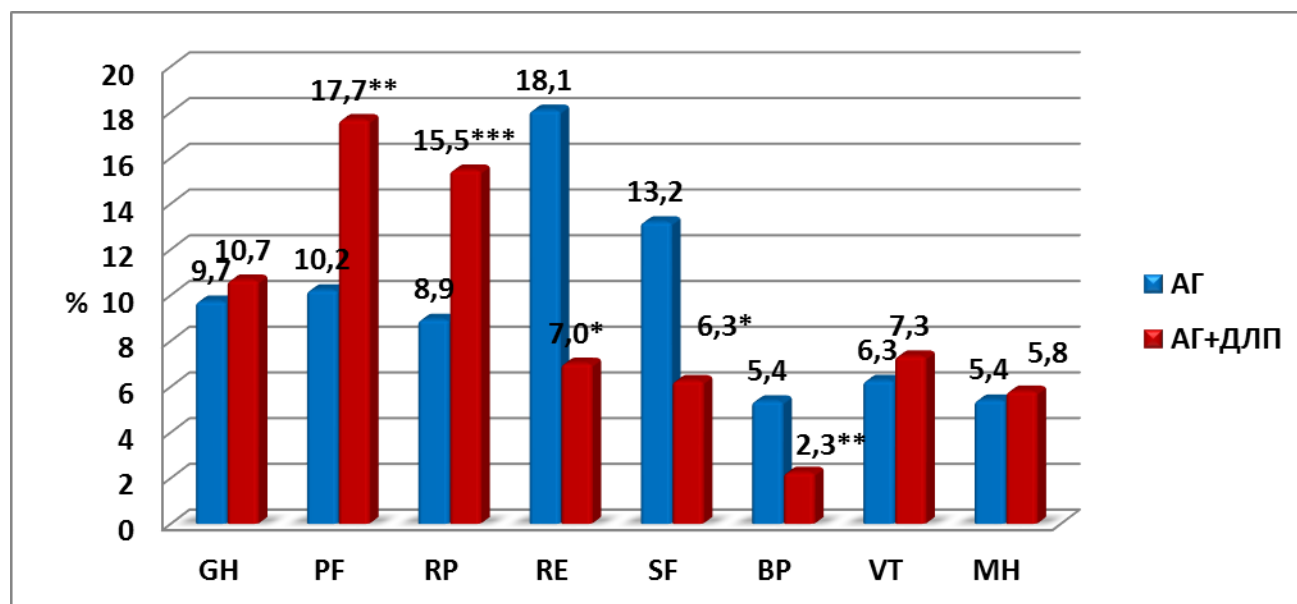
При сравнении изменений показателей ОМБ после лечения на фоне терапии цинктералом в группах в зависимости от наличия нарушений липидного обмена значимых отклонений не было выявлено по показателю АДФГн ($p=0,080$ для Δ АДФГн, $p=0,091$ для $\Delta\%$ АДФГн). Снижение остальных показателей ОМБ оказалось более выраженным в группе больных с ДЛП по сравнению с группой пациентов без нарушений обмена липидов ($p=0,034$ для Δ КДФГн, $p=0,000$ для Δ КДФГо, $p=0,000$ для $\Delta\%$ КДФГо, $p=0,020$ для Δ АДФГо, $p=0,028$ для $\Delta\%$ АДФГо; $p=0,040$ для $\Delta\%$ КДФГн).

Таким образом, доказано, что более эффективным в отношении снижения ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, ОМБ и повышения концентрации цинка крови и ХС ЛПВП оказалось назначение в сочетании со стандартной терапией цинктерала в группе больных с наличием ДЛП, чем у больных артериальной гипертонией без липидных нарушений.

Сравнение различий в уровне снижения АД у больных с одинаковой схемой лечения между группами АГ и АГ+ДЛП не выявило статистически значимых различий ($p=1,000$ для Δ САД, $p=0,554$ для $\Delta\%$ САД, $p=0,279$ для Δ ДАД, $p=0,330$ для $\Delta\%$ ДАД).

Разница относительных значений изменений качества жизни у больных сравниваемых групп оказалась достоверной по показателям: PF, RP, RE, SF, VP. В группе больных с нарушениями липидного обмена более высокий по сравнению с пациентами без ДЛП прирост произошел по показателям качества жизни PF и RP. По показателям RE, SF, VP прирост качества жизни относительно исходного значения до лечения был более выраженным в группе больных, не имевших

нарушений обмена жиров, по сравнению с лицами, страдавшими ДЛП (рисунок 13).



*- $p < 0,001$, **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,05$

Рисунок 13 - Прирост показателей качества жизни у обследованных больных после лечения цинктералом в сочетании со стандартной терапией

3.5. Модель степени участия изучаемых критериев в формировании клинической картины у пациентов при терапии АГ и ДЛП

В результате корреляционного анализа установлено, что при проведении лечения пациентов с АГ и ДЛП наибольшие достоверные корреляционные связи имеют следующие критерии: общий цинк; СОД; ХС ЛПВП; ХС ЛПНП; ОХС, ТГ.

На основе этого был проведен сравнительный анализ выявленных изменений критериев от применяемой терапии до начала и после проведенного лечения с целью определения наиболее чувствительных показателей сыворотки крови пациентов. В качестве инструментального метода сравнения использован дисперсионный анализ, поскольку изучаемые показатели имели различную размерность. Тактика проведения анализа состояла в выявлении статистически значимых зависимостей каждого из изученных показателей и установлении

наиболее чувствительных из них к воздействию терапии.

Прежде всего, была составлена полная матрица всех показателей в условиях временной динамики:

- до начала терапии;
- после проведенной терапии;
- критерии общий цинк; СОД; ХС ЛПВП; ХС ЛПНП; ОХС, ТГ.

Затем были построены таблицы с расчетом соответствующих коэффициентов для каждого из изученных показателей.

3.5.1. Определение чувствительности общего цинка к проводимой терапии

Из таблицы 18 следует, что значение общего цинка в условиях исследования достоверно зависела от используемой схемы терапии: уровень достоверно возрастал и имел наиболее значимое изменение при используемой терапии у пациентов с АГ и ДЛП (таблица 18).

Таблица 18 - Зависимость общего цинка от терапии у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией

Показатель	Коэффициент оценки	Стандартная ошибка	T-статистика	Коэффициент достоверности
Константа	298,314	16,5233	18,0541	0,0000
До начала терапии	33,5453	4,47405	7,49774	0,0000
После проведенной терапии	-0,0457266	0,0202175	-2,26173	0,0244

Главным эффектом от применения курсовой терапии являлось повышение общего цинка, т.е. возникновением и развитием адаптивного эффекта от лечения. В то же время, следует отметить, что коэффициент детерминации составил 25,8% (таблица 19).

Таблица 19 - Оценка адекватности модели степени участия общего цинка в формировании эффекта от терапии у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией

Параметр	Сумма квадратов отклонений	Степени свободы	Средний квадрат	F-статистика	Коэффициент достоверности
Модель	596199,0	3	198733,0	37,08	0,0000
Остаток	1,70965E6	319	5359,41		
Сумма (корректировка)	2,30585E6	322			

R-квадрат (детерминация параметра) = 25,8559 %

R-квадрат (для степеней свободы) = 25,1587 %

Стандартная ошибка параметра = 73,208

Средняя абсолютная ошибка = 56,8993

Коэффициент Дарби-Уотсона = 0,28161

3.5.2. Определение чувствительности СОД к проводимой терапии

Из таблицы 20 следует, что уровень СОД в условиях исследования также достоверно зависел от проведенного лечения, имея прямую зависимость от нозологии пациента и обратную от полного 10-дневного курса.

Таблица 20 - Зависимость СОД от терапии у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией

Показатель	Коэффициент оценки	Стандартная ошибка	T-статистика	Коэффициент достоверности
Константа	91,863	5,40435	16,998	0,0000
До начала терапии	12,2464	1,46335	8,36876	0,0000
После проведенной терапии	-0,0233852	0,00661263	-3,53644	0,0005

Коэффициент детерминации СОД составил 26,1%. Коэффициент детерминации СОД составил 26,1% при том, что стандартная ошибка параметра была почти 23 (из 100 возможных пунктов) (таблица 21). Коэффициент оценки до начала терапии имел положительную направленность, а после проведенного лечения – отрицательную направленность и составил -0,0233852 (таблица 20).

Таблица 21 - Оценка адекватности модели степени участия СОД в формировании эффекта от терапии у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией

Параметр	Сумма квадратов отклонений	Степени свободы	Средний квадрат	F-статистика	Коэффициент достоверности
Модель	64365,4	3	21455,1	37,42	0,0000
Остаток	182895,0	319	573,337		
Сумма (корректировка)	247260,0	322			

R-квадрат (детерминация параметра) = 26,0315 %

R-квадрат (для степеней свободы) = 25,3358 %

Стандартная ошибка параметра = 23,9445

Средняя абсолютная ошибка = 18,7634

Коэффициент Дарби-Уотсона = 0,28402

3.5.3. Определение чувствительности ХС ЛПВП к проводимой терапии

Судя по таблице 22, следует, что уровень ХС ЛПВП в условиях исследования достоверно зависел только от 10 дневного срока наблюдения за пациентами, но имел обратную направленность, т.е. применение схемы терапии не достоверно увеличивало ХС ЛПВП.

Модель чувствительности ХС ЛПВП при сочетанной нозологии и в условиях терапии имеет достаточный уровень значимости (таблица 23). Значимость самого параметра составляет 37,1%.

Таблица 22 - Зависимость ХС ЛПВП у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией

Показатель	Коэффициент оценки	Стандартная ошибка	T-статистика	Коэффициент достоверности
Константа	0,423182	0,0151546	27,9243	0,0000
До начала терапии	-0,000868393	0,00410345	-0,211625	0,8325
После проведенной терапии	-0,0000276935	0,0000185428	-1,49349	0,1363

Таблица 23 - Оценка адекватности модели степени участия ХС ЛПВП в формировании эффекта от терапии у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией

Параметр	Сумма квадратов отклонений	Степени свободы	Средний квадрат	F-статистика	Коэффициент достоверности
Модель	0,849197	3	0,283066	62,79	0,0000
Остаток	1,43815	19	0,00450831		
Сумма (корректировка)	2,28735	22			

R-квадрат (детерминация параметра) = 37,1258 %

R-квадрат (для степеней свободы) = 36,5345 %

Стандартная ошибка параметра = 0,0671439

Средняя абсолютная ошибка = 0,0538281

Коэффициент Дарби-Уотсона = 2,00356

3.5.4. Определение чувствительности ОХС к проводимой терапии

Из результатов линейного регрессионного анализа следует, что значения ОХС в условиях исследования достоверно снижались и зависел от применяемой терапии у группы пациентов с гипертонической болезнью и дислипидемией (таблица 24).

Таблица 24 - Зависимость показателей ОХС у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией

Показатель	Коэффициент оценки	Стандартная ошибка	T-статистика	Коэффициент достоверности
Константа	0,314488	0,0164634	19,1022	0,0000
До начала терапии	0,0191996	0,00445784	0,00445784	0,0000
После проведенной терапии	-0,0000294319	0,0000201443	-1,46106	0,1450

Установленные данные являются статистически значимыми и коэффициент детерминации составлял 23,09% ($p < 0,0001$) (таблица 25).

Таблица 25 - Оценка адекватности модели степени участия ОХС в формировании эффекта от терапии у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией

Параметр	Сумма квадратов отклонений	Степени свободы	Средний квадрат	F-статистика	Коэффициент достоверности
Модель	0,533213	3	0,177738	33,41	0,0000
Остаток	1,69728	319	0,00532064		
Сумма (корректировка)	2,2305	322			

R-квадрат (детерминация параметра) = 23,9056 %

R-квадрат (для степеней свободы) = 23,19 %

Стандартная ошибка параметра = 0,0729427

Средняя абсолютная ошибка = 0,0549715

Коэффициент Дарби-Уотсона = 1,80595

3.5.5. Определение чувствительности ХС ЛПНП к проводимой терапии

Судя по таблице 26, чувствительность значений ХС ЛПНП зависела как от сроков исследования, так и от выбранной схемы терапии, причем биоэффекты были однонаправленными. Критерий был статистически достоверным, и коэффициент детерминации составлял 52,6%.

Таблица 26 - Зависимость показателей ХС ЛПНП у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией

Показатель	Коэффициент оценки	Стандартная ошибка	T-статистика	Коэффициент достоверности
Константа	0,865988	0,129782	6,67262	0,0000
До начала терапии	0,184745	0,0351414	5,25718	0,0000
После проведенной терапии	-0,000138825	0,000158798	-0,874223	0,3827

Таблица 27 - Оценка адекватности модели степени участия ЛПНП в формировании эффекта от терапии у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией

Параметр	Сумма квадратов отклонений	Степени свободы	Средний квадрат	F-статистика	Коэффициент достоверности
Модель	117,24	3	39,0801	118,20	0,0000
Остаток	105,474	319	0,330639		
Сумма (корректировка)	222,714	322			

R-квадрат (детерминация параметра) = 52,6416 %

R-квадрат (для степеней свободы) = 52,1962 %

Стандартная ошибка параметра = 0,575012

Средняя абсолютная ошибка = 0,470849

Коэффициент Дарби-Уотсона = 0,229518

3.5.6. Определение чувствительности ТГ к проводимой терапии

Степень чувствительности ТГ к проведенной терапии у пациентов с гипертонической болезнью и дислипидемией представлена в таблице 28.

Таблица 28 - Зависимость показателей ТГ у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией

Показатель	Коэффициент оценки	Стандартная ошибка	T-статистика	Коэффициент достоверности
Константа	3,04258	0,0752057	40,4568	0,0000
До начала терапии	-0,0606357	0,0203636	-2,97765	0,0031
После проведенной терапии	-0,000082127	0,0000920199	-0,892499	0,3728

Таблица 29 - Оценка адекватности модели степени участия ТГ в формировании эффекта от терапии у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией

Параметр	Сумма квадратов отклонений	Степени свободы	Средний квадрат	F-статистика	Коэффициент достоверности
Модель	3,70152	3	1,23384	11,11	0,0000
Остаток	35,4173	319	0,111026		
Сумма (корректировка)	39,1188	322			

R-квадрат (детерминация параметра) = 9,46225 %

R-квадрат (для степеней свободы) = 8,61079 %

Стандартная ошибка параметра = 0,333206

Средняя абсолютная ошибка = 0,246989

Коэффициент Дарби-Уотсона = 0,39692

Очевидно, что используемая терапия достоверно влияла на чувствительность данного показателя, при этом ТГ достоверно снижался у

пациентов после курса терапии. Критерий был статистически достоверным (таблица 29), и коэффициент детерминации составил 9,4%.

3.5.7. Значимость исследуемых показателей

Как видно из рисунка 14 и таблицы 30 наиболее прогностически-диагностическими критериями у пациентов являлись показатель общего содержания цинка в крови и уровень липопротеинов низкой плотности, изменение которых и формировало эффективность клинической картины у пациентов.

Таблица 30 - Участие исследуемых параметров оценки состояния пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией после проведенного 10-ти дневного курса терапии (%)

Критерии	Абсолютное значение	Относительное значение
СОД	37,1	12,9
ХС ЛПВП	23,9	8,3
Цинк общий	52,6	18,3
ОХС	47,2	16,4
ХС ЛПНП	51,8	18,1
ТГ	12,1	4,2

Чуть уступили им – СОД и ОХС, но также имели довольно выраженную детерминацию признака в формировании терапевтического эффекта. Наименьшую зависимость выявили ТГ и ХС ЛПВП, но и они достоверно участвовали в формировании целостной клинической картины терапевтического эффекта.

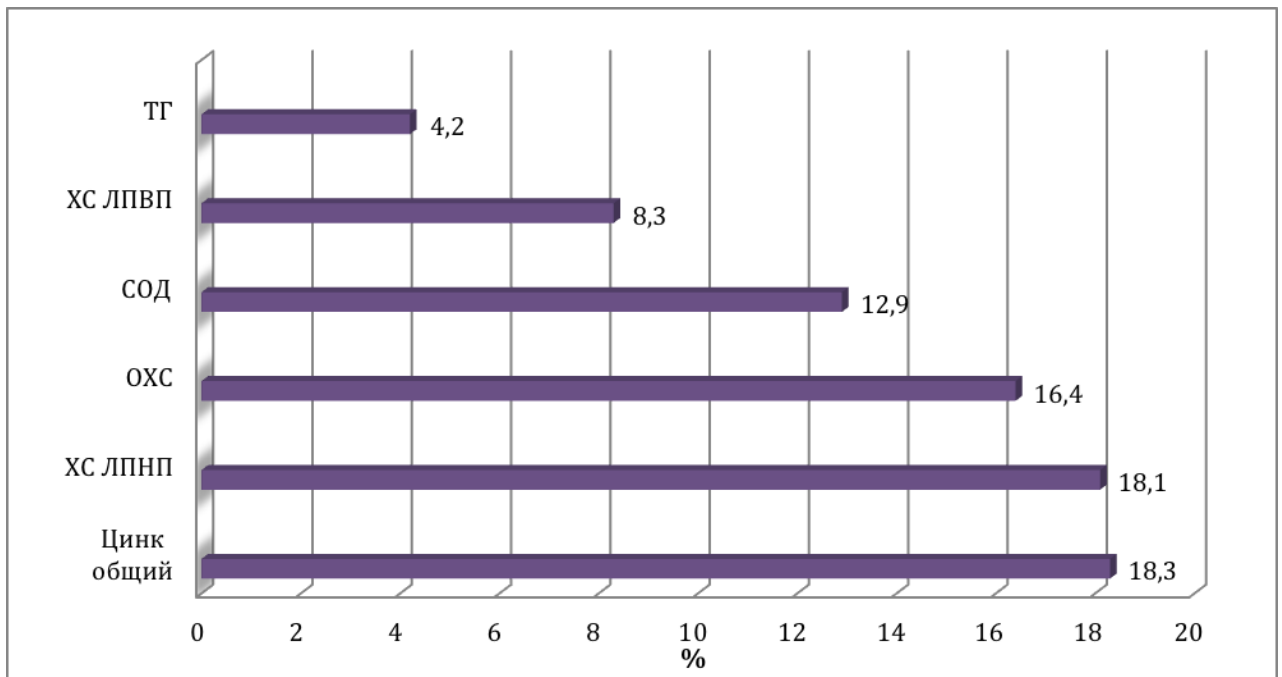


Рисунок 14 - Модель степени участия параметров оценки состояния сыворотки крови у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией после 10-дневного курса терапии

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На сегодняшний день ВОЗ выделяет элементы, которые оказывают влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время все большая роль отводится нарушению баланса микроэлементов, которое проявляется как избытком, так и недостатком в организме в патогенезе АГ на начальных этапах формирования данной патологии. Но, к сожалению, данных по этому вопросу недостаточно, чтобы иметь полную картину развития этого дисбаланса при АГ (Бобронникова Л.Р., Журавлева Л.В., 2012).

К этим элементам относят и цинк (Smith L. W., Borzelleca J. F., 1980).

В недавних исследованиях показано, что нарушение баланса цинка ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ (Tubek S., 2007; Vivoli G. et al., 1995). Исследование Kim, J. (2013 г.) продемонстрировало, что цинк принимает участие в регуляции артериального давления.

Цинк влияет на состояние антиоксидантной системы в организме, обеспечивает сохранение целостности эндотелия (Kim J., 2013). Установлено, что цинк входит в состав некоторых антиоксидантных ферментов, в том числе и СОД. Дефицит цинка влияет на синтез данного фермента, снижая его выработку, тем самым увеличивает выраженность оксидативного стресса (Kelly F., 1998; Ranasinghe P. et al., 2015).

Важную роль цинк играет и в жировом обмене (Скальный А.В. и соавт., 2002; Беляева Л.М. и соавт., 2009). Выявлено, что дефицит цинка снижает утилизацию жирных кислот в митохондриях и пероксисомах. Тем самым регулируя синтез липидов в печени, цинк влияет на экспрессию генов, кодирующих ферменты, способствующие поддержанию липидного гомеостаза в печени (Dieck H., et al., 2005).

В ряде зарубежных исследований показано, что добавки цинка влияют на липидный профиль: значительно снижают ОХС, ХС-ЛПНП и ТГ и повышают уровень ХС ЛПВП в группах пациентов с различной патологией. (Assman G.,

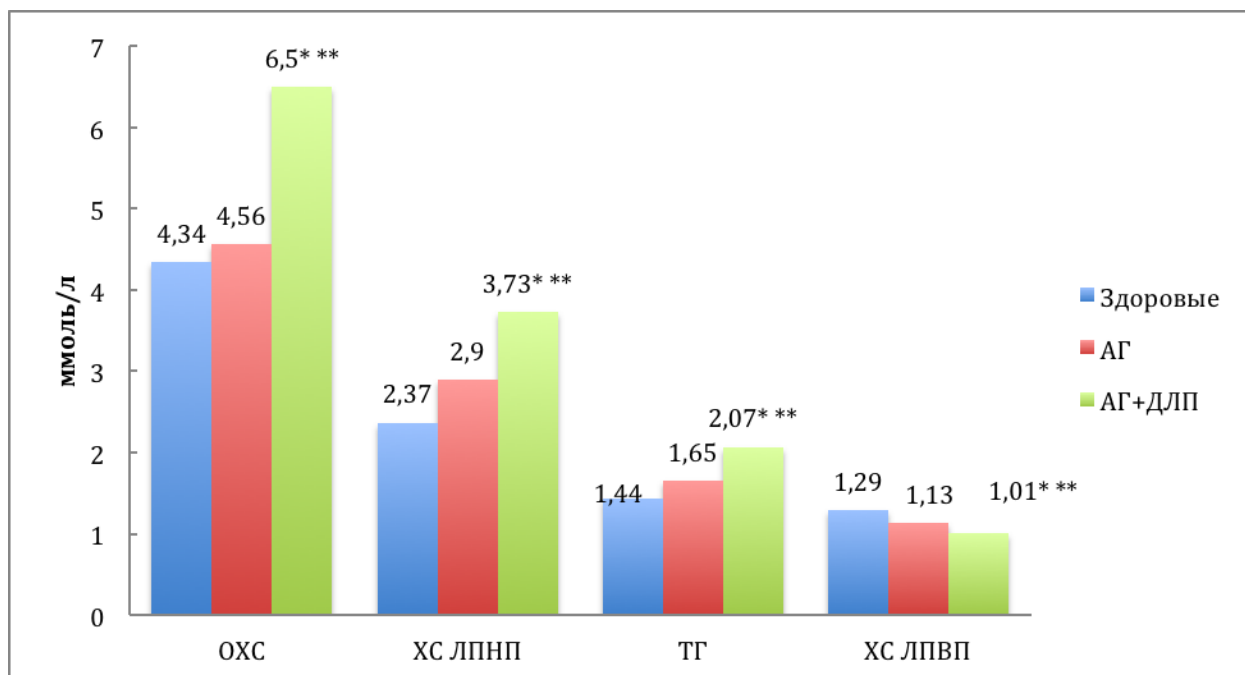
Gotto A.M., 2004).

Таким образом, можно сделать вывод, что в последнее время в медицине все большее внимание обращает на себя изучение содержания цинка в организме человека, а также разработка методов коррекции данного дисбаланса при различных заболеваниях (Байбурина Г., 2011; Скальный А.В. и соавт., 2011).

В нашем исследовании проведено изучение содержания цинка в сыворотке крови, а также влияние данного микроэлемента на уровень АД, липидного профиля, состояние СРО пациентов с АГ и АГ и ДЛП и здоровыми лицами.

Сначала все обследуемым были определены показатели липидного профиля. Было установлено, что у здоровых и пациентов с АГ все показатели находились в пределах нормы. Нормой являлись значения липидного профиля, указанными в российских рекомендациях по атеросклерозу (2012). У пациентов с АГ и ДЛП отмечалось повышение ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и небольшое снижение ХС ЛПВП. При сравнительном анализе данных показателей как между группой здоровых группой пациентов с АГ ($p=0,009$), а между группой здоровых группой пациентов с АГ+ДЛП ($p=0,000$) выявлено статистически значимое различие. Кроме того, между группами АГ и АГ+ДЛП также выявлены достоверная разница ($p=0,000$) (рисунок 15).

Дальше всем обследуемым был определен уровень общего цинка в сыворотке крови (рисунок 16). В норме уровень общего цинка составляет 10-23 мкмоль/л (Мухина Ю.Г. и соавт., 2005; Гарипова И.М. и соавт., 2013). В группе здоровых данный показатель находился в пределах референтных значений. А в группах больных был снижен: в группе АГ в 2,3 раза, в группе АГ+ДЛП – в 2,7 раза по сравнению со здоровыми. При этом как между здоровыми и остальными ($p=0,000$) так и между группами пациентов ($p=0,000$) определялась достоверная статистически значимая разница. В ряде работ показано снижение данного показателя по сравнению с контролем (Мусаева Э.А.К., 2007; Бобронникова Л.Р., Журавлева Л.В., 2012).

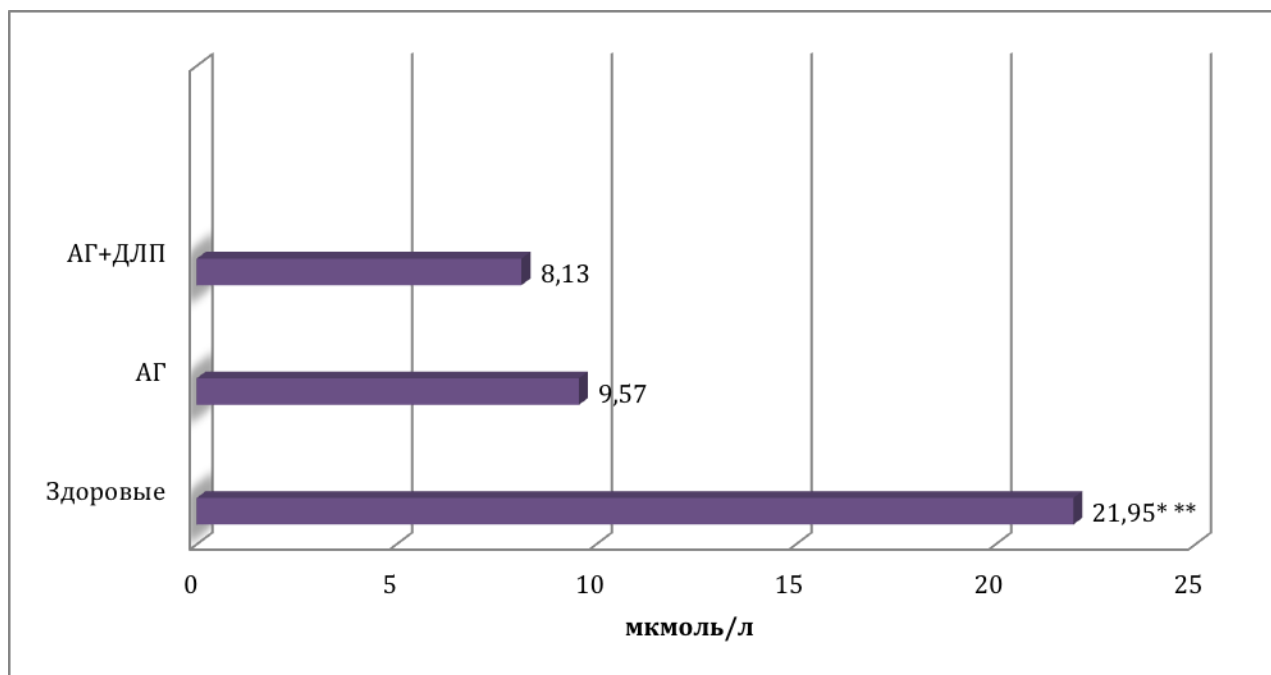


*- $p < 0,01$ между всеми группами, **- $p < 0,001$ между группами АГ и АГ+ДЛП

Рисунок 15 - Средние значения показателей липидного профиля в различных группах исследования

Так как цинк входит в состав СОД (Беляева Л.М., и соавт., 2009; Вятчанина Е.С., Скальный А.В., 2007), было решено определить ее уровень у данных групп. В группе здоровых данный показатель составил $50,71 \pm 0,63\%$, у пациентов с АГ - $46,08 \pm 0,95\%$, у пациентов с АГ+ДЛП - $39,22 \pm 2,08\%$. Между группами определялись статистически значимые различия ($p=0,000$), между группами пациентов ($p=0,001$).

При этом между уровнем СОД и общим цинком в обеих группах больных определялись корреляционные связи $r=0,332$, $p=0,01$ и $r=0,341$, $p=0,009$ соответственно.



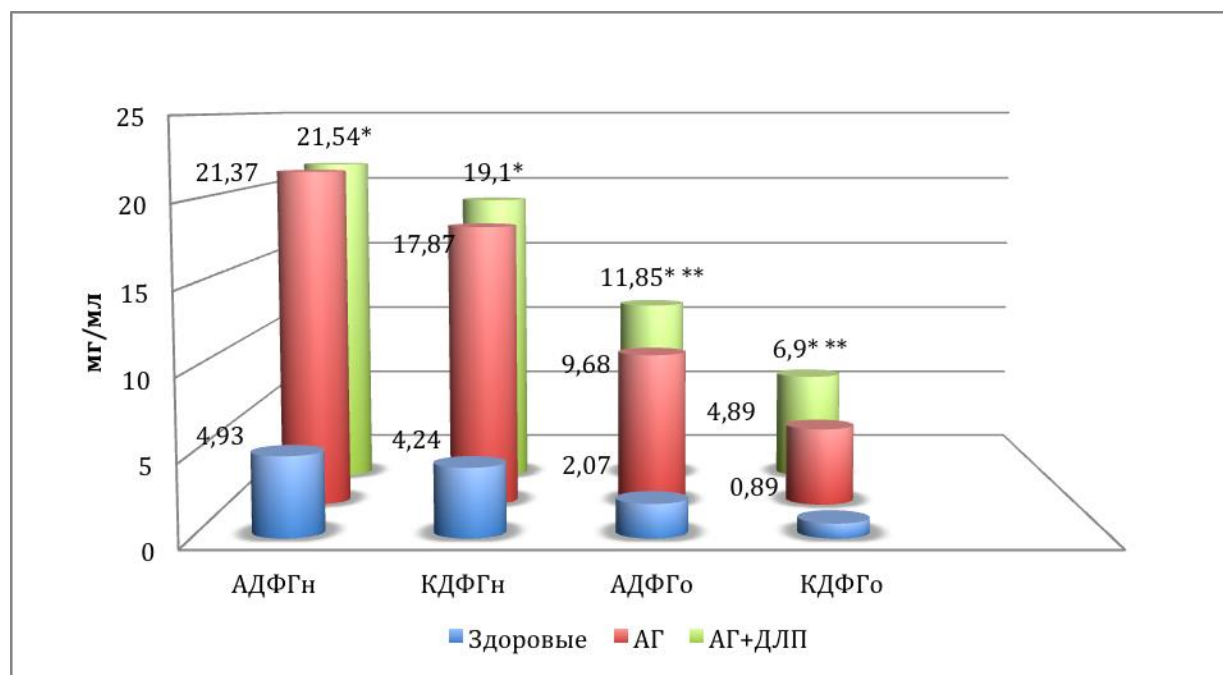
*- $p < 0,001$ между всеми группами, **- $p < 0,001$ между группами AG и AG+ДЛП

Рисунок 16 - Средние значения показателей общего цинка в различных группах исследования

Далее для оценки СРО определяли уровень ОМБ: кетоновые и альдегидные производные. Считается, что альдегидные производные являются ранними маркерами белкового повреждения, а кетонные – поздними (Губский Ю.И. и соавт., 2005; Абаленихина Ю.В., 2014).

Выявлено, что у пациентов с AG АДФГн повышен в 4,3 раза, КДФГн - 4,2 раза, АДФГо – в 4,7 раза, КДФГо – в 5,5 раз по сравнению со здоровыми ($p=0,000$). У пациентов с AG+ДЛП АДФГн повышен в 4,4 раза, КДФГн – в 4,5 раза, АДФГо – в 5,7 раз, КДФГо – в 7,8 раз по сравнению с группой здоровых ($p=0,000$). В работе Радаевой (2008 г.) также продемонстрировано увеличение уровня показателей ОМБ в сравнении со здоровыми. Выраженное повышение продуктов нейтрального характера может быть обусловлен дисбалансом меди и цинка, так как именно с медью происходит образование производных нейтрального характера (Абаленихина Ю.В., 2014). Между группами больных были выявлены достоверные различия по показателям АДФГо ($p=0,018$) и КДФГо ($p=0,039$) (рисунок 17). По показателям АДФГн и КДФГн статистической

разницы выявлено не было ($p=0,414$ и $p=0,560$ соответственно), что говорит о выраженности и давности СРО в обеих группах (Занозина О.В. и соавт., 2009).



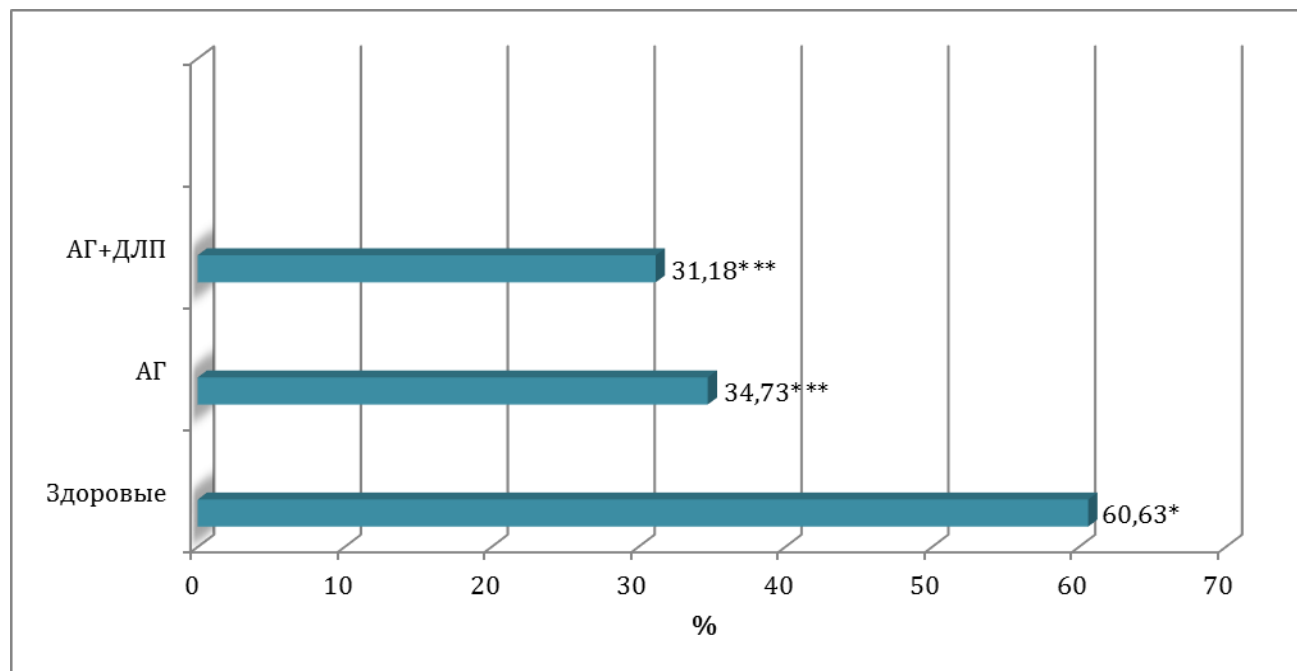
*- $p < 0,001$ между всеми группами, ***- $p < 0,05$ между группами АГ и АГ+ДЛП

Рисунок 17 - Средние значения показателей ОМБ в различных группах исследования

При оценке корреляционных взаимосвязей было выявлено следующее: в группе АГ+ДЛП выявлены положительные достоверные связи между показателями ОМБ и уровнем ОХС: АДФГн ($r=0,298$, $p=0,023$), и КДФГн ($r=0,293$, $p=0,025$), а также отрицательные с уровнем ХС ЛПВП: КДФГн ($r=-0,317$, $p=0,015$), АДФГо ($r=-0,305$, $p=0,02$). В литературе встречаются данные, подтверждающие полученные результаты: так у пациентов с метаболическим синдромом выявлялись прямые взаимосвязи между показателями ОМБ и показателями липидного профиля (Тихомирова Ю.Р., Конторщикова К.Н., 2015).

Кроме того, у всех обследуемых определялся уровень шаперонной активности. В группе здоровых данный показатель составил 61% и был выше, чем в группах больных почти в 2 раза ($p=0,000$ в обеих группах). Также между группами АГ и АГ+ДЛП получена достоверная разница ($p=0,012$) (рисунок 18). Полученные данные можно объяснить тем, что с возрастом, а также с наличием

хронических заболеваний происходит снижение активности БТШ (Чиркова О.В., 2006). По некоторым данным активация ОМБ, в частности повышение уровня альдегидных производных инактивирует некоторые семейства шаперонов (Муравлева Л.Е. и соавт., 2010).



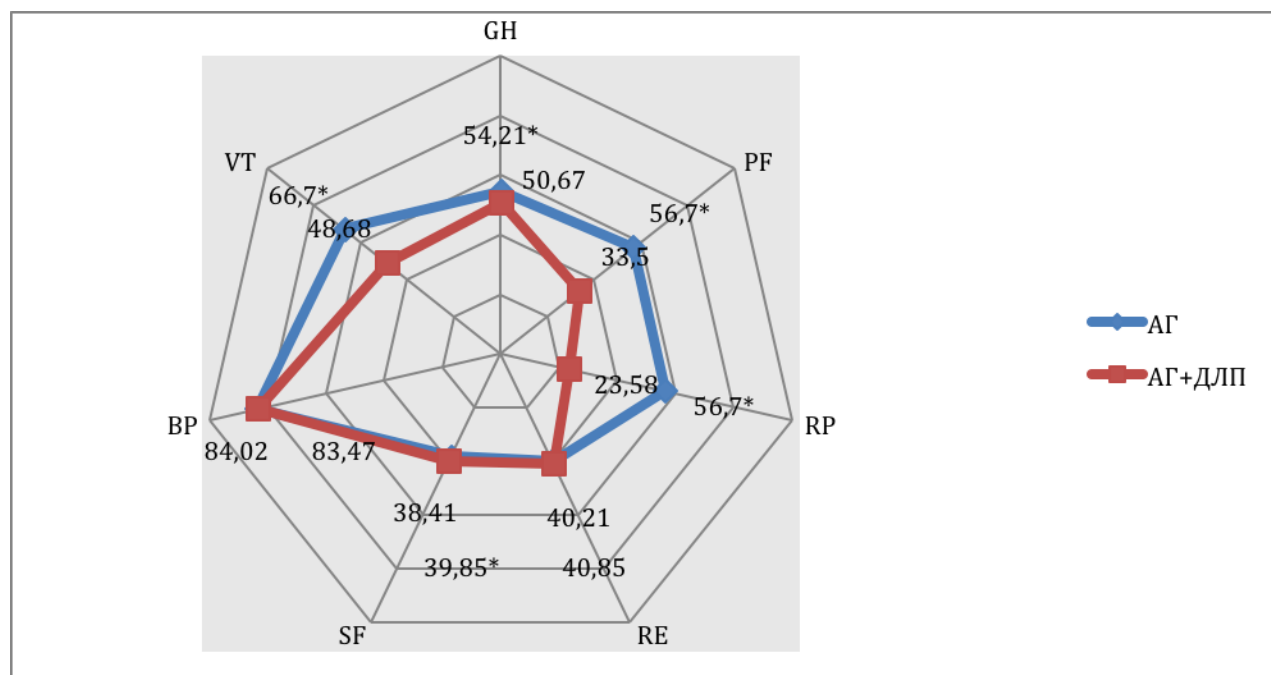
*- $p < 0,001$ между всеми группами, ** - $p < 0,05$ между группами АГ и АГ+ДЛП

Рисунок 18 - Средние значения показателей шаперонной активности в различных группах исследования

При сравнении качества жизни между всеми группами были выявлены статистически значимые различия по всем показателям ($p=0,000$), за исключением интенсивности боли и ролевого функционирования, связанного с эмоциональным состоянием в группах больных ($p=0,06$ и $p=0,07$) (рисунок 19). Наибольшая разница выявлена в показателе физического функционирования. Вероятно, это связано с тем, что в группе пациентов с АГ+ДЛП чаще встречались избыточная масса тела и ожирение.

Далее обе группы подразделены на две подгруппы. Одна из подгрупп в каждой группе кроме стандартной терапии получала препарат «Цинктерал» (сульфат цинка моногидрат), который зарегистрирован на территории России как лекарственный препарат (Скальный А.В. и соавт., 2011).

После проведенной терапии были оценены и проанализированы изученные показатели у пациентов с АГ+ДЛП в зависимости от схемы терапии.



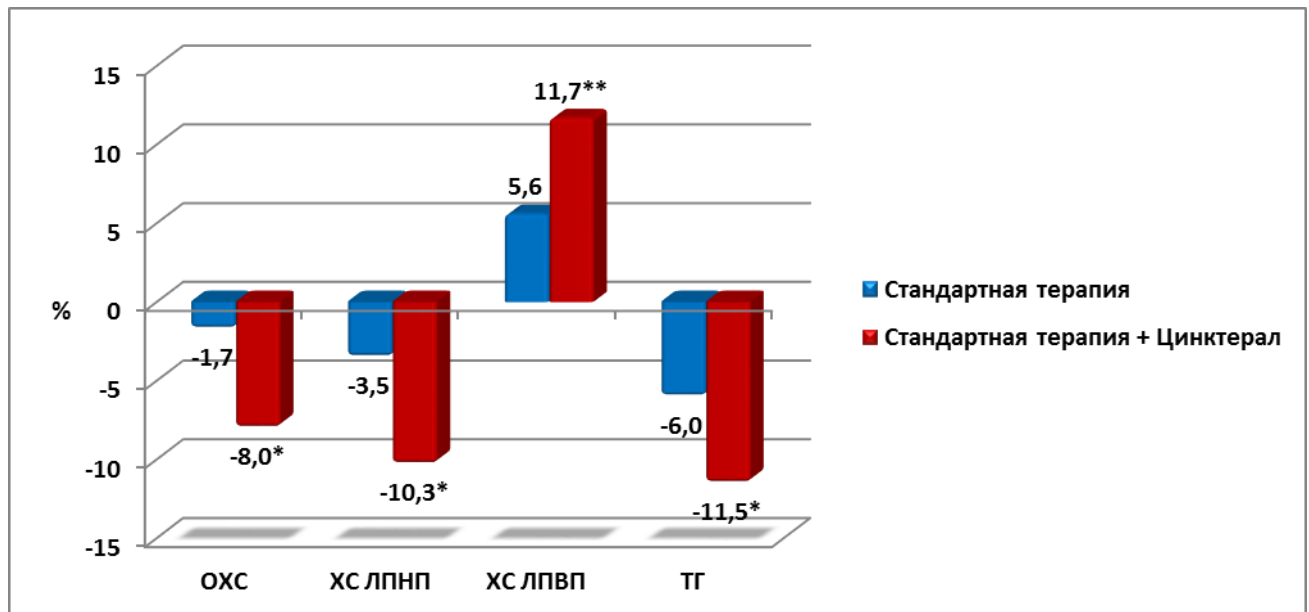
*- $p < 0,001$ между группами

Рисунок 19 - Средние значения показателей качества жизни в группах с дислипидемией и без

У всех включенных в исследование пациентов после проведенного лечения вне зависимости от схемы было определено достоверное снижение показателей липидного профиля: ОХС, ХС ЛПНП, ТГ. Кроме того, отмечено повышение уровня ХС ЛПВП ($p < 0,01$ для ОХС, ХС ЛПВП и $p < 0,001$ для ХС ЛПНП, ТГ). Было установлено, что степень изменения указанных показателей зависела от получаемой терапии.

На фоне приема препарата «Цинктерал» в группе пациентов с ДЛП, уровень ОХС снизился в 4,5 раза и составил 8% по сравнению с группой, получавшей только стандартную терапию. Уровень ТГ уменьшился в 2 раза, а ХС ЛПНП - в 3 раза ($p < 0,001$). Также установлено, что в подгруппе, получавшей препарат цинка, уровень ХС ЛПВП увеличился в 2 раза по сравнению со стандартной терапией ($p < 0,05$) (рисунок 20). В некоторых работах показано, что препараты цинка оказывают влияние на липидный профиль (Li et al., 2010; Gunsekara et al., 2011;

Nashemipur et al., 2009). В работе Hooper (1980 г.) показано, что при назначении цинка сульфата в дозировке 160 мг в сутки курсом 5 недель отмечалось снижение уровня ТГ, ХС ЛПНП на 25%. А в исследовании, проведенным Kadhim в 2006 г., помимо снижения показателей ТГ и ХС ЛПНП, произошло увеличение ХС ЛПВП. Данные изменения можно объяснить тем, что недостаточность цинка в организме редуцирует утилизацию жирных кислот внутри клетки, тем самым регулируя синтез липидов (Dieck H., et al., 2005).



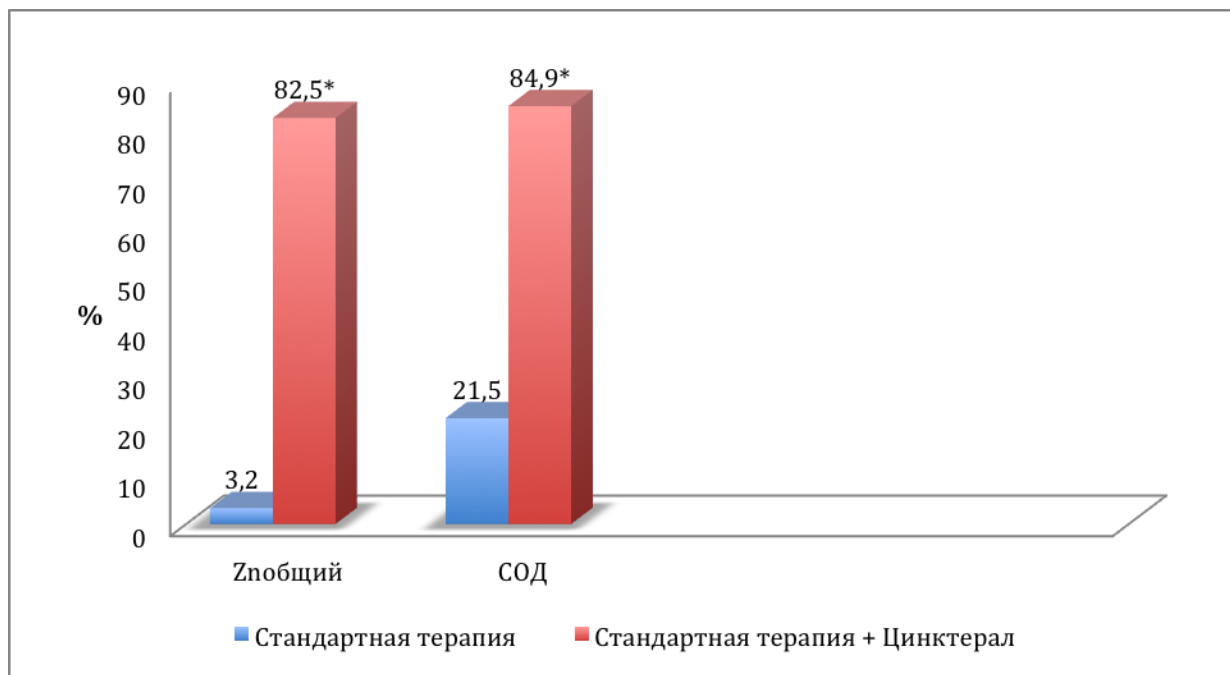
*- $p < 0,001$, **- $p < 0,05$

Рисунок 20 - Средние значения изменений показателей липидного обмена у больных артериальной гипертонией и дислипидемией после лечения при различных схемах терапии

В исследовании Sena-Evangelista (2015 г.) также к стандартной терапии, включавшей в себя розувастатин в дозировке 10 мг, добавляли препарат цинка по 30 мг в сутки на протяжении 4 месяцев. Однако, значимых изменений со стороны липидного профиля по сравнению с группой со стандартной терапией выявлено не было, так же как и увеличения уровня самого цинка. Вероятно, это связано с недостаточной кратностью или дозировкой самого цинка.

После проведенного лечения независимо от схемы терапии концентрация

цинка в крови оказалась достоверно выше после лечения в обеих подгруппах больных. В подгруппе, получавших стандартную терапию до лечения он составлял $7,79 \pm 1,07$ мкмоль/л, после лечения $8,03 \pm 1,15$ мкмоль/л ($p < 0,001$). В подгруппе, получавшей «Цинктерал», до лечения $7,89 \pm 1,01$ мкмоль/л, после лечения – $14,20 \pm 0,63$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Важно отметить, что во второй подгруппе прирост общего цинка оказался более выраженным: увеличение цинка произошло в 25,7 раз по сравнению с подгруппой на стандартной терапии (рисунок 21).



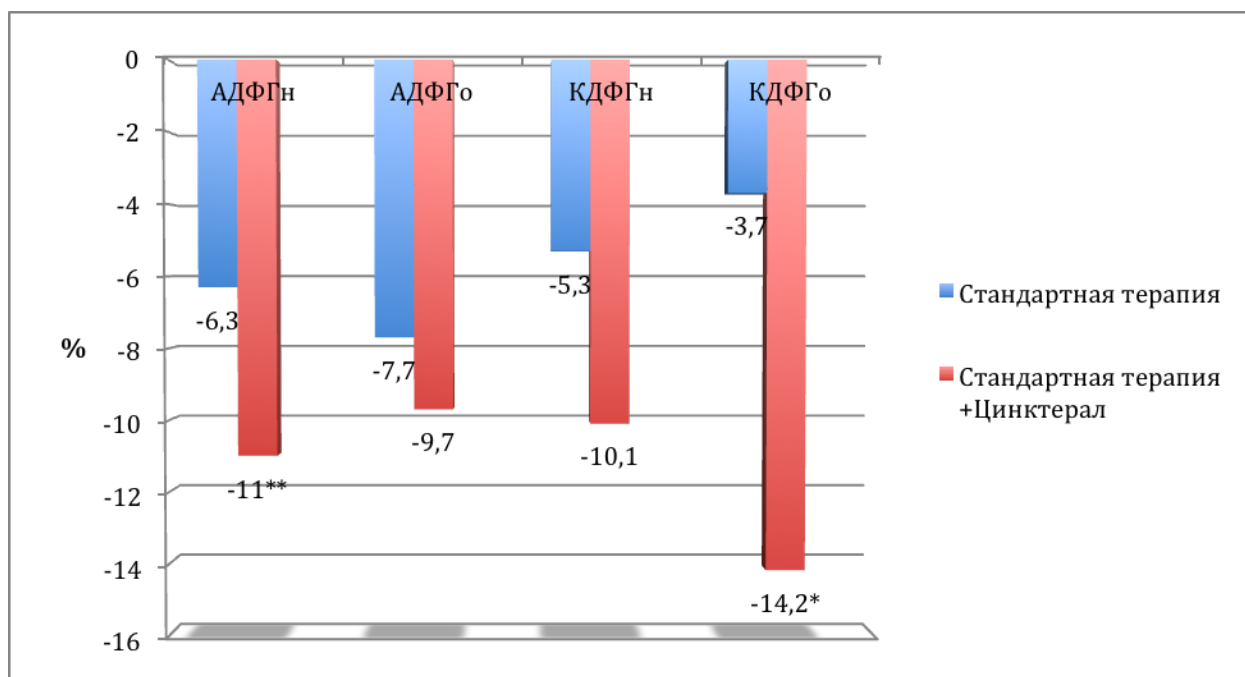
*- $p < 0,001$

Рисунок 21 - Средние значения изменений показателей общего цинка и СОД у больных артериальной гипертонией и дислипидемией после лечения при различных схемах терапии

Также как и цинк, уровень СОД после лечения увеличился у всех обследованных пациентов ($p < 0,001$). В подгруппе, получавших стандартную терапию до лечения он составлял $44,48 \pm 15,46\%$, после лечения $49,69 \pm 10,15\%$ ($p < 0,05$). В подгруппе, получавшей «Цинктерал», до лечения $33,97 \pm 14,67\%$, после лечения – $50,73 \pm 7,22\%$ ($p < 0,001$). Среднее значение относительного сдвига у

больных, получавших дополнительно к стандартной терапии «Цинктерал», было в 4 раза больше по сравнению с подгруппой на стандартной терапии и составил $84,9 \pm 24,7\%$ против $21,5 \pm 7,3\%$ ($p < 0,001$) (рисунок 21). Такой значимый прирост активности СОД объясняется все тем же вхождением цинка в ее состав (Беляева Л.М. и соавт., 2009; Вятчанина Е.С., Скальный А.В., 2007).

Показатели ОМБ после лечения снизились в обеих подгруппах терапии в среднем от 4% до 14% ($p < 0,05$). Снижение показателей КДФГн и АДФГо у обследованных больных не имело отличий на фоне стандартной терапии и терапии с включением цинктерала. В подгруппе пациентов, получавших препарат цинка уровень АДФГн снизился в 2 раза ($p = 0,005$), а КДФГо – в 4 раза ($p = 0,000$) по сравнению с группой, получавших стандартную терапию (рисунок 22).



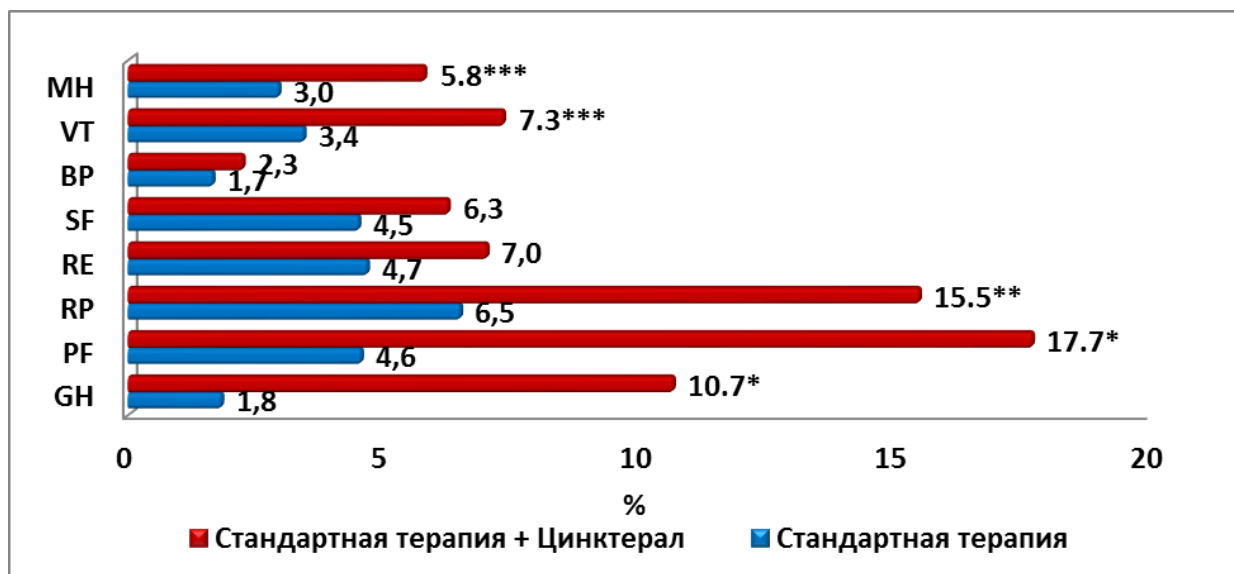
*- $p < 0,001$, **- $p < 0,05$

Рисунок 22 - Средние значения изменений показателей ОМБ у больных артериальной гипертонией и дислипидемией после лечения при различных схемах терапии

В обеих подгруппах после проведенного лечения произошло снижение уровня артериального давления ($p < 0,001$). Снижение САД и ДАД более

выраженное было выявлено у больных, получавших цинктерал в сочетании со стандартной терапией ($-13,0 \pm 0,58$ мм.рт.ст.; $-5,17 \pm 0,51$ мм.рт.ст.), по сравнению пациентами, получавшими только стандартную терапию ($-7,24 \pm 0,73$ мм.рт.ст.; $-4,48 \pm 0,60$ мм.рт.ст.) соответственно ($p=0,000$). Считается, что более выраженное снижение уровня АД на фоне приема цинктерала обусловлено вхождением цинка в СОД. А повышенная ее выработка ингибирует активность ангиотензина II (Shumin L., 2014). Кроме того, непосредственно сам цинк участвует в сохранении целостности эндотелия (Kim J., 2013).

При оценке параметров качества жизни было выявлено, что пациенты, получавшие к стандартной терапии цинктерал, имели лучшие изменения по данным показателям (увеличение до 17% по сравнению с другой подгруппой) (рисунок 23).

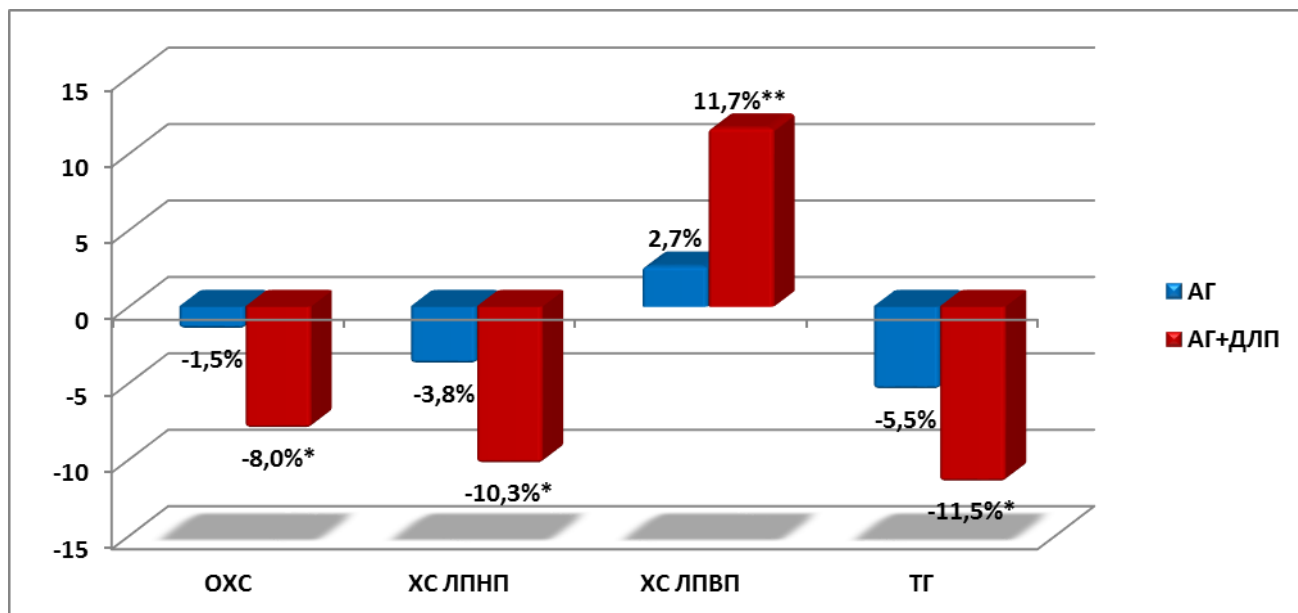


*- $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, *** - $p < 0,05$

Рисунок 23 - Средние значения прироста показателей качества жизни у обследованных больных артериальной гипертонией с дислипидемией после лечения при различных схемах терапии

Далее сравнивалась эффективность препарата «Цинктерал» путем оценки показателей после лечения в группах пациентов с дислипидемией и без. Были выявлены следующие различия.

В группе пациентов с дислипидемией произошло снижение уровня ОХС в 6 раз по сравнению с группой пациентов без нарушений липидного обмена ($p=0,000$). Кроме того, отмечено снижение ХС ЛПНП в 3 раза, а ТГ почти в 2 раза ($p=0,002$ для $\Delta\%$ ТГ, $p=0,000$ для $\Delta\%$ ХС ЛПНП), а также повышение ХС ЛПВП по сравнению с больными без нарушений липидного обмена при той же схеме лечения ($p=0,000$ для $\Delta\%$ ХС ЛПВП) (рисунок 24). В ряде работ показано, что у здоровых лиц и лиц, не имеющих нарушений липидного профиля, цинк не оказывал никакого эффекта на данные показатели (Gatto L.M., Samman S., 1995; Feillet-Coudray C. et al., 2006; Hiniger-Favier I. et al., 2007)



*- $p < 0,001$, **- $p < 0,01$.

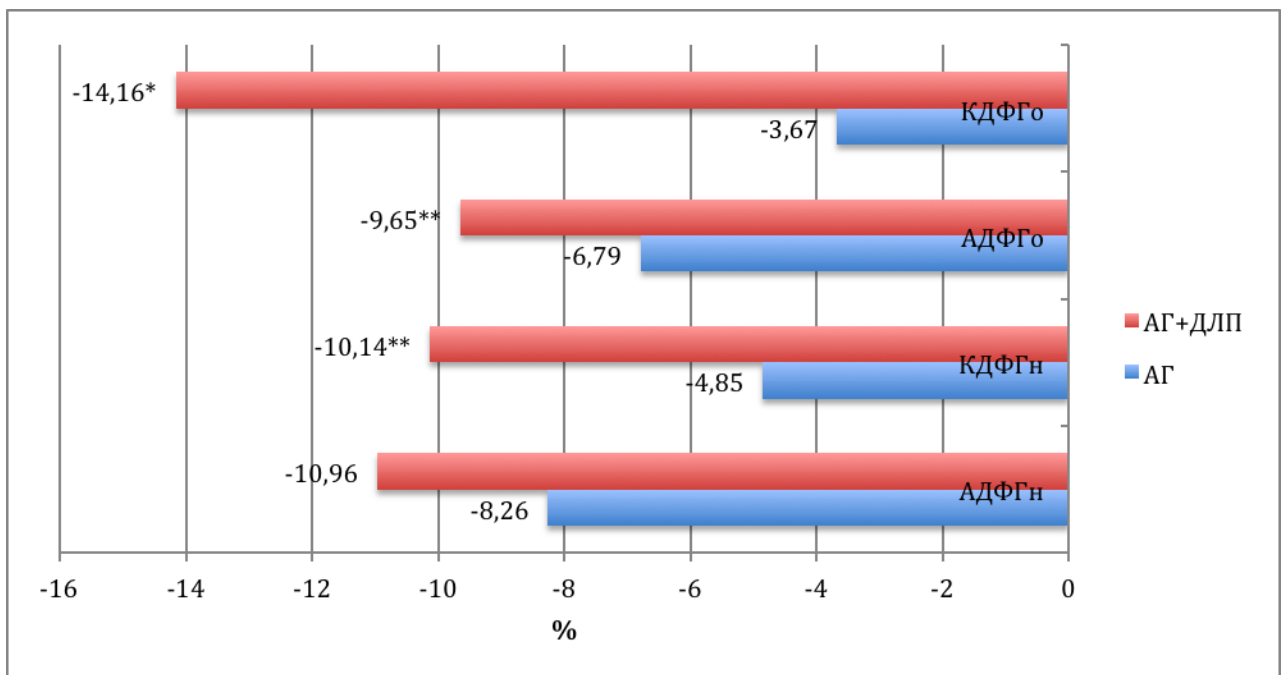
Рисунок 24 - Изменение относительных значений показателей липидного спектра на фоне стандартной терапии и цинктерала у больных сравниваемых групп

Изменение концентрации общего цинка в изучаемых группах больных на фоне добавления к стандартной терапии цинктерала оказалось статистически значимым: у больных с АГ концентрация цинка увеличилась на $6,43 \pm 1,34\%$ по сравнению со значением до лечения, а у пациентов при сочетании АГ и ДЛП это увеличение составило $82,45 \pm 4,05\%$ ($p=0.000$ при сравнении Δ общего цинка и $\Delta\%$

общего цинка между группами АГ и АГ+ДЛП).

При анализе изменений СОД до и после лечения было выявлено, что у больных с дислипидемией после лечения составила $84,91 \pm 24,65\%$, у больных с АГ $9,50 \pm 2,17\%$. Увеличение данного показателя в 9 раз ($p=0,000$ для Δ СОД, $p=0,000$ для $\Delta\%$ СОД при сравнении групп АГ и АГ+ДЛП).

При сравнении изменений показателей ОМБ после лечения на фоне терапии цинктералом в группах в зависимости от наличия нарушений липидного обмена значимых отклонений не было выявлено по показателю АДФГн ($p=0,091$ для $\Delta\%$ АДФГн). Снижение остальных показателей ОМБ оказалось более выраженным и статистически значимым в группе больных с дислипидемией по сравнению с группой пациентов без нарушений обмена липидов ($p=0,000$ для $\Delta\%$ КДФГо, $p=0,028$ для $\Delta\%$ АДФГо; $p=0,040$ для $\Delta\%$ КДФГн) (рисунок 25). По мнению авторов, именно нарушение баланса между медью и цинком является ключевым в запуске СРО (Глущенко Н.Н., Скальный А.В., 2010).

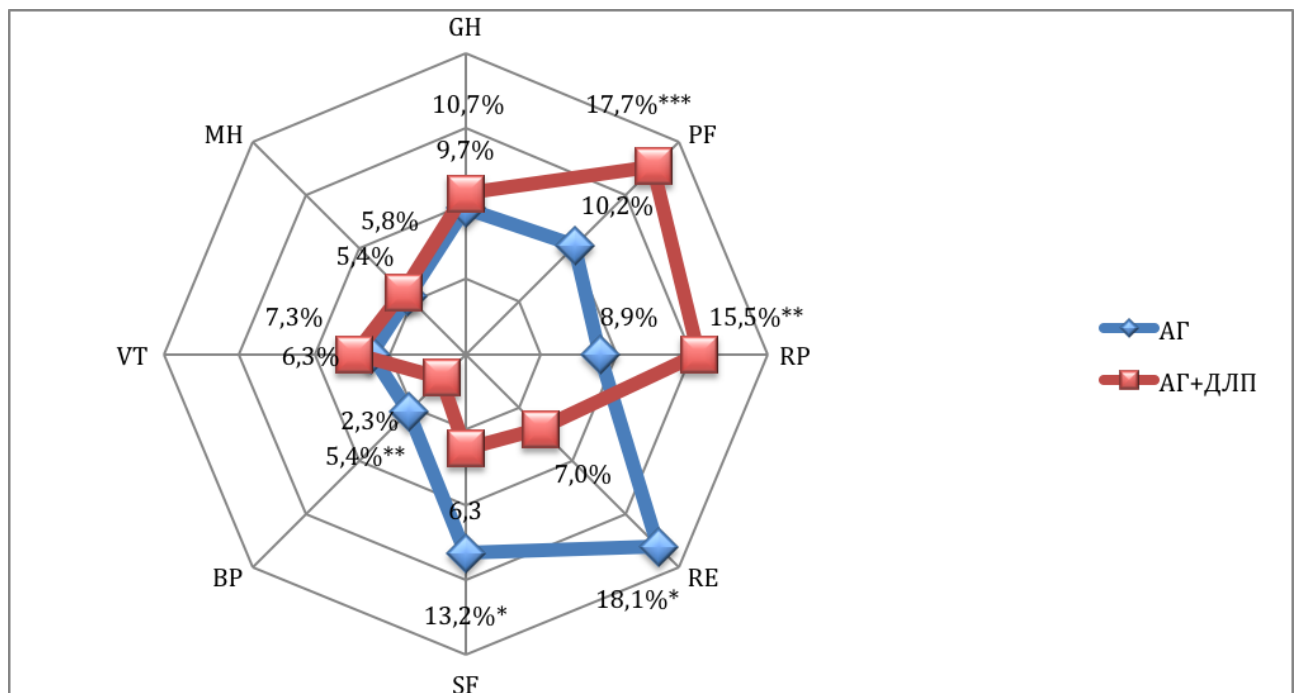


*- $p < 0,001$, **- $p < 0,05$

Рисунок 25 - Изменение относительных значений показателей ОМБ на фоне стандартной терапии и препарата «Цинктерал» у больных сравниваемых групп

Сравнение различий в уровне снижения АД у больных с одинаковой схемой лечения между группами АГ и АГ+ДЛП не выявило статистически значимых различий ($p=1,000$ для Δ САД, $p=0,554$ для $\Delta\%$ САД, $p=0,279$ для Δ ДАД, $p=0,330$ для $\Delta\%$ ДАД). В работе Мусаевой (2007 г.) также на фоне применения витаминного комплекса отмечалось снижение уровня АД.

Разница относительных значений изменений качества жизни у больных сравниваемых групп оказалась достоверной по показателям: PF, RP, RE, SF, BP. В группе больных с нарушениями липидного обмена более высокий по сравнению с пациентами без дислипидемии прирост произошел по показателям качества жизни PF и RP (рисунок 26).



*- $p < 0,001$, **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,05$

Рисунок 26 - Прирост показателей качества жизни у обследованных больных после лечения препаратом «Цинктерал» в сочетании со стандартной терапией

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с артериальной гипертонией, а также артериальной гипертонией и дислипидемией уровень общего цинка был ниже нормы и отличался от показателя группы здоровых в 2,3 раза и в 2,7 раз соответственно.

2. Выявлено повышение показателей окислительной модификации белков у групп пациентов по сравнению с группой здоровых: уровень АДФГн и КДФГн повышался в 4 раза, АДФГо – в 5 раз, КДФГо – в 5,5 и 8 раз. Обнаружены прямые корреляционные связи между показателями окислительной модификации белков и липидного спектра (ОХС, ХС ЛПНП); и обратные – между уровнем активности СОД, общего цинка и ХС ЛПВП. В обеих группах больных установлено снижение шаперонной активности по сравнению со здоровыми.

3. Уровень АД на фоне приема препарата «Цинктерал» одинаково достоверно снижался как в группе пациентов с артериальной гипертонией, так и в группе с артериальной гипертонией и дислипидемией по сравнению со стандартной терапией. Изменения липидного профиля, заключавшиеся в тенденции к снижению ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и повышению ХС ЛПВП, произошли у всех обследованных на фоне терапии.

4. У обследованных больных артериальной гипертонией с дислипидемией назначение препарата «Цинктерал» оказалось в 4 раза более эффективным в отношении повышения СОД по сравнению со стандартной терапией, и в 8 раз эффективнее, чем у больных без нарушений липидного обмена. Средний прирост СОД у обследованных с дислипидемией после терапии препаратом «Цинктерал» составил 85% относительно значения до лечения.

5. В группе пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией наиболее чувствительными показателями к назначению препарата «Цинктерал» стали общий цинк, СОД, ОХС, ХС ЛПНП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение уровня общего цинка позволит в рамках скрининговых исследований на уровне первичного звена здравоохранения выделить группу лиц с предрасположенностью к развитию АГ.
2. Включение в терапию препаратов, содержащих цинк, позволит улучшить качество жизни пациентов с АГ, АГ и ДЛП.
3. Рекомендовано определение уровня общего цинка, СОД, ОХС, ХС ЛПНП как наиболее восприимчивых к назначению препарата цинка у пациентов с АГ и ДЛП.
4. Назначение препарата «Цинктерал» к стандартной терапии у пациентов с АГ и ДЛП на различных этапах оказания медицинской помощи способствует улучшению течения заболевания за счет снижения уровня АГ и коррекции липидного профиля.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективой дальнейшей разработки темы диссертации является исследование показателей СРО, шаперонной активности, цинка на большем количестве пациентов с большим периодом последующего наблюдения, а также назначение препарата цинка на более длительный срок. Также, полученные результаты исследования могут являться предпосылкой для проведения научных работ по изучению влияния микроэлементозов на другие показатели СРО, по разработке новых подходов к комплексной терапии АГ и ДЛП за счет воздействия на различные механизмы их возникновения и прогрессирования.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 2,4-ДНФГ - 2,4 - динитрофенилгидразин
АДФГ_н – альдегиддинитрофенилгидразон нейтральный
АДФГ_о – альдегиддинитрофенилгидразон основной
АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
АФК – активные формы кислорода
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДЛП - дислипидемия
ИМТ – индекс массы тела
КДФГ_н - кетондинитрофенилгидразон нейтральный
КДФГ_о - кетондинитрофенилгидразон основной
НИЗ – неинфекционные заболевания
ОМБ – окисленные модифицированные белки
ОХС – общий холестерин
ПОЛ – перекисное окисление липидов
САД – систолическое артериальное давление
СОД - супероксиддисмутаза
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРО – свободно-радикальное окисление
ССР – сердечно-сосудистый риск
ТГ – триглицериды
ФР – факторы риска
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография

ЛИТЕРАТУРА

1. Абаленихина Ю.В. Окислительная модификация белков и лизосомальный цистеиновый протеолиз иммунокомпетентных органов крыс в условиях модулирования синтеза азота: дис. ...канд. биол. наук / Ю.В. Абаленихина. – Рязань, 2014. – 142 с.
2. Алехина С.П. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты / С.П. Алехина, Т.Г. Щербатюк. – Нижний Новгород: Литература, 2003. – 240 с.
3. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечнососудистых заболеваний в различных регионах России» / Шальнова С.А. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. - № 5 (97). – С. 6-11.
4. Андреева Л.И. Теоретическое и прикладное значение белков теплового шока 70 кДа; возможность практического применения и фармакологической коррекции / Л.И. Андреева // Обзор клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2002. –№ 1. – С. 2- 18.
5. Аронов Д.М. Значение гиполипидемических средств в предупреждении сердечно-сосудистой смертности / Д.М. Аронов // Болезни Сердца и сосудов. –2007. – № 2. –С. 53–58.
6. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза / Д.М.Аронов. – Москва : Триада-Х. 2000. – 412 с.
7. Артериальная гипертензия и сахарный диабет типа 2 у больных метаболическим синдромом: особенности влияния на липидный спектр / А.И.Кузин [и др.]// Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 9, № 2. – С.67–70.
8. Артериальная гипертензия у детей и подростков / В.М. Делягин [и др.] // Consilium medicum. Педиатрия. – 2010. – №3. – С.53-59.
9. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации / С.А. Шальнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 4. – С. 45-50.

10. Арутюнян А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма / А.В. Арутюнян, Е.Е. Дубинина, Н.Н. Зыбина. – Москва, 2000. –103с.
11. Атерогенный потенциал крови как предиктор развития артериальной гипертензии у детей, проживающих на экологически неблагоприятных территориях Молдовы / Л.В. Василос [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 3. – С.29-34.
12. Атеросклероз и окислительные процессы. новые способы оценки окислительной модификации белков / Ю.И. Рагино [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал.– 2006. –Т. 26, № 4.– С. 67-73.
13. Афанасьев Д.Е. Катализ, структура, регуляция – известное и малоизвестное о значении цинка в организме / Д.Е. Афанасьев // Новая медицина тысячелетия. – 2014. – № 3. – С. 2 – 10.
14. Байбурина, Г. Сахарный диабет: Иммунопатогенетические параллели / Г. Байбурина // Врач. – 2011. – № 8. – С. 55–56.
15. Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете / М.И. Балаболкин // Сахарный диабет. – 2002. – № 4. –С. 5—16.
16. Беляева Л.М. Ранние предикторы метаболического синдрома у детей с АГ на фоне избыточной массы тела и ожирения / Л.М.Беляева // Кардиология в Беларуси. – 2009. – № 5(06). – С. 1- 7.
17. Бобронникова Л.Р. Влияние метаболических нарушений и микроэлементного дисбаланса на морфофункциональное состояние миокарда у пациентов с гипертонической болезнью / Л.Р. Бобронникова, Л.В. Журавлева // Питання експериментальної та клінічної медицини. – 2012. –Т.1, №. 16 . – С. 16-21.
18. Бобронникова Л.Р. Особенности биоэнергетического метаболизма у пациентов с гипертонической болезнью / Л. Р. Бобронникова, Л. В. Журавлєва // Український терапевтичний журнал. – 2012. – № 3-4. – С. 64-69.

19. Бубнова М. Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции / М.Г.Бубнова // Consilium Medicum. — 2005. — № 5. — С. 23–46.
20. Бубнова М.Г. Ожирение и кардиометаболический риск пациента. Возможности профилактики / М.Г. Бубнова // Врач. –2009. – № 5. – С. 48-53.
21. Василовский А. М. Влияние микроэлементного состава подземных вод и почвы на зерновые и овощи / А. М. Василовский, Е. И. Волошин, С. Е. Скударнов // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2011. – № 5–6. – С. 19–24.
22. Васькина Е.А. Артериальная гипертензия: окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция: автореф. дис....д-ра мед.наук / Е.А. Васькина. – Новосибирск, 2004. – 35 с.
23. Вебер В.Р. Лабораторные методы исследования. Диагностическое значение: учебное пособие / В.Р. Вебер, Швецова Т.П. – Москва: «Медицинское информационное агентство». – 2008. – 496 с.
24. Взаимосвязь дисбаланса макро- и микроэлементов и здоровье населения (обзор литературы) / М.Я. Ибрагимова [и др.]// Казанский медицинский журнал. –2011. –Т. 92, № 4.– С. 606-609.
25. Вьюшина А.В. Влияние пренатального стресса на процессы окислительной модификации белков и активность Zn-Cu-супероксиддисмутаза в головном мозге крыс: автореф.дис. ...канд.биол.наук / А.В. Вьюшина. –Санкт – Петербург, 2006. – 17 с.
26. Вятчанина Е.С. Протективное действие сульфата цинка при внутриутробном действии алкоголя / Е.С. Вятчанина, А.В. Скальный // Вестник Оренбургского государственного университета.– 2007.– № 12-2 (78). –С. 113-116.
27. Глущенко Н.Н Токсичность наночастиц цинка и его биологические свойства / Н.Н. Глущенко, А.В. Скальный // Актуальные проблемы транспортной медицины. –2010. –№ 3 (21). –С. 118-121.

28. Григорьева И.Н. Артериальная гипертензия и дислипидемия при желчно-каменной болезни / И.Н. Григорьева, М.С. Лебедева // Сибирский научный медицинский журнал. – 2013. – Т. 33, № 3. – С. 30-36.

29. Гужова И.В. Механизмы работы шаперона Hsp70 в нормальных клетках и при клеточной патологии: автореф. дис....д-ра биол. наук / И.В. Гужова. – Санкт – Петербург, 2004. – 40 с.

30. Давидович И.М. Избыточная масса тела, ожирение и артериальная гипертензия у военнослужащих молодого и среднего возрастов / И.М. Давидович, О.В. Афонасков, А.В. Козыренко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 15-19.

31. Дедов И. И. Постановление президиума о развитии научных исследований и научной инфраструктуры в рамках задач платформы «Сердечно-сосудистые заболевания» / И. И. Дедов, В. А. Тутельян // Вестник РАМН. – 2012. – № 5. – С. 14–15.

32. Дедов И. И. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы» / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Ю. И. Сунцов // Сахарный диабет. – 2013. – № 25. – С. 2–48.

33. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: российские рекомендации, V пересмотр. – Москва, 2012.

34. Динамика артериальной гипертензии в России: есть ли прогресс в назначении антигипертензивной терапии? (Результаты исследований 1993-2013 гг.) / С.А. Шальнова [и др.] // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2015. – Т. 14, № 6 (86). – С. 389-396.

35. Дисбиоз кишечника и атерогенная дислипидемия / Н.Г. Самсонова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 3. – С. 88-94.

36. Дислипидемии и атеросклероз. Биомаркеры, диагностика и лечение: руководство для врачей / под ред. Р. Г. Оганова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 160 с.
37. Доценко В. А. Болезни избыточного и недостаточного питания / В. А. Доценко, Л. В. Мосийчук. – Санкт-Петербург, 2004. – 110 с.
38. Доценко В. А. Фундаментальные основы рационального, профилактического и диетического питания / В. А. Доценко // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И. И. Мечникова. – 2007. – № 2. – С. 13–18.
39. Драпкина О.М. Современные представления о роли теломер и теломеразы в патогенезе гипертонической болезни / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 4. – С. 290-298.
40. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, создание и разрушение) / Е.Е.Дубинина. – Санкт-Петербург: Мед. Пресса, 2006. – 396 с.
41. Дубинина Е.Е. Свободнорадикальные процессы при старении, нейродегенеративных заболеваниях и других патологических состояниях / Е.Е. Дубинина, А.В. Пустыгина // Биомедицинская химия. –2007.– Т. 53, № 4. – С. 351-372.
42. Евдокимова А.Г Дислипидемия как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений / А.Г. Евдокимова // Consilium Medicum. – 2009. –Т. 11, № 10.– С. 93-99.
43. Есина Е.Ю. Персонализированная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у студентов с тревожными и депрессивными расстройствами / Е.Ю. Есина, А.А. Зуйкова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 517-520.
44. Жданов Д.Д. Белки теплового шока в качестве механизма клеточной защиты / Д.Д. Жданов, В.С. Орлова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2007. –№ 2.– С. 31-34.

45. Житникова Л.М. Артериальная гипертония: курс на эффективное комбинированное лечение / Л.М. Житникова // Российский медицинский журнал. – 2011. – № 26. – С. 1667.

46. Занозина О.В. Окисленные модифицированные белки в генезе атеросклероза при сахарном диабете 2-го типа / О.В. Занозина, Н.Н. Боровков, Т.Е. / Щербатюк // Современные технологии в медицине. – 2009. – № 2. – С. 72-75.

47. Занозина О.В. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности / О.В. Занозина, Н.Н. Боровков, Т.Г. Щербатюк // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 3. – С. 104-112.

48. Занозина О.В. Окислительная модификация белков в плазме крови больных сахарным диабетом типа 2 в зависимости от степени компенсации углеводного обмена и длительности заболевания/ О.В. Занозина, Т.Г. Щербатюк, Н.Н. Боровков // Российский медико-биологический вестник им. Академика И.П. Павлова.– 2010. – № 1.– С. 113-118.

49. Зенков Н.К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньшикова .– Москва: ИК Наука/Интерпериодика, 2001. – 343 с.

50. Зенков Н.К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньшиков. – Москва: ИК Наука/Интерпериодика, 2001. – 343 с.

51. Ильина О.С. Изменение содержания цинка в крови человека при сахарном диабете типа I и особенности гипогликемического действия цинксодержащего комплекса инсулин-хондроитинсульфат: автореф. дис....канд.биолог.наук / О.С. Ильина . – Уфа, 2012. – 16 с.

52. Иммунологические и иммуногенетические маркеры хронической обструктивной болезни легких в условиях естественного дефицита цинка/ Л.М. Карзакова и [и др.] // Медицинская иммунология. – 2008. – № 6. - Т.10 – С. 513-518.

53. Исследование генетической предрасположенности к развитию артериальной гипертензии у детей Северо-Западного региона России / М.Д. Канаева [и др.] // Экологическая генетика человека. – 2013. – Т. XI, № 2. – С.34.
54. Клиническое значение нарушений метаболизма цинка: авторские лекции по педиатрии / Ю.Г. Мухина [и др.]. – Москва, 2005. (CD-ROM).
55. Кобалева Ж.Д. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. / Ж.Д. Кобалева, Ю.В. Котовская, В.С. Моисеев. – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 864 с.
56. Константинов, В.В. Распространенность факторов риска, определяющих суммарный сердечно-сосудистый риск у больных артериальной гипертензией, проживающих в Брянской области / В. В. Константинов, В. Е. Ерченкова, Т. Н. Тимофеева // Профилактическая медицина. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 11–15.
57. Крайдашенко О.В. Проявления процессов оксидативного стресса у больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с ишемией миокарда/ О.В. Крайдашенко, А.В. Абрамов, М.А. Шальмина // Запорожский медицинский журнал.– 2012.– № 5 (74). –С. 32-35.
58. Кузьмина С.В. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и особенности состояния вегетативной нервной системы у детей и подростков с артериальной гипертензией / С.В. Кузьмина, О.А. Мутафьян, В.И. Ларионова // Педиатрия. – 2011. – №5. – С.58-62.
59. Кухарчук В.В. Липидно-инфильтрационная теория. Действительно ли меняется сценарий?/ В.В.Кухарчук // Кардиологический вестник. – 2009. – № 1. – С. 60–61.
60. Ланкин В.З. О роли свободных радикалов в атерогенезе / В.З.Ланкин // Кардиологический вестник. – 2009. – № 1. – С. 62–63.
61. Ланкин В.З. Особенности модификации липопротеинов низкой плотности в развитии атеросклероза и сахарного диабета типа 2 / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Е.М. Кумскова // Кардиологический вестник . – 2008. –Т.3, №1. – С. 60 – 68.

62. Ленфант К. Всемирная гипертензивная лига / К. Ленфант // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т.11, № 2. – С. 86.
63. Лукманова, Т.В. Распространенность артериальной гипертензии и частота ассоциированных клинических состояний поражения органов- мишеней в Республике Башкортостан / Т.В. Лукманова, И.М. Карамова, Н.Х. Шарафутдинова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – №4. – С.6-10.
64. Львовская Е.И. Процессы перекисного окисления липидов в норме и особенности протекания ПОЛ при физических нагрузках / Е.И. Львовская, Н.М. Григорьева. – Челябинск, 2005. – 88 с.
65. Львовская Е.И. Соотношение свободно-радикального окисления липидов и белков у студентов с сопутствующими заболеваниями / Е.И. Львовская, Е.Н. Саханкова // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2012.– № 28.– С. 106-110.
66. Лямина Н. П. Состояние эндотелий- зависимого фактора расслабления у больных артериальной гипертензией и его коррекция / Н. П. Лямина, В. Н. Сенчихин // Тезисы доклада I Всероссийского национального конгресса кардиологов. – Москва, 2000. – 414 с.
67. Мажитова М.В. Возрастные и половые особенности антиоксидантной защиты и свободнорадикальных процессов в мозгу белых крыс/ М.В. Мажитова, Н.Н. Тризно, Д.Л. Тёплый // Успехи геронтологии. –2010.– Т. 23, № 3. – С. 396-400.
68. Мамедов М.Н. Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике : пособие для врачей / М.Н. Мамедов, Н.А. Чепурина / под ред. Р.Г. Оганова. – Москва, 2007.– 40 с.
69. Мельников Э.Э. Молекулярные шапероны [Электронный ресурс] / Э.Э Мельников, Т.Г. Ротанова // 2009. – 18 с. Режим доступа: [http://www.rjbc.ru/2010/1/2010_36_1\(1\).pdf](http://www.rjbc.ru/2010/1/2010_36_1(1).pdf)
70. Метаболический сердечно-сосудистый синдром / В. А. Алмазов [и др.]– Санкт- Петербург: Гму, 1999. – 208 с.

71. Мищенко Т.В. Роль гормонов и типов пищевого поведения в развитии абдоминального ожирения, методы лечения ожирения / Т.В. Мищенко, Л.А. Звенигородская // Вестник эстетической медицины. –2010. –Т. 9, № 4.– С. 33-39.
72. Молекулярно-генетические факторы артериальной гипертензии у детей / О.А. Перевезенцев [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 1. – С.18-27.
73. Мусаева Э. А. Элементный статус больных артериальной гипертонией и возможности коррекции его нарушений : автореф.дис....канд.мед.наук / Э. Ага- Кызы Мусаева . – Москва, 2007. – 27 с.
74. Мычка В. Б. Артериальная гипертония и ожирение / В. Б. Мычка // Consilium Provisorum. – 2002. – № 5. – С. 18–21.
75. Мычка В. Б. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний / В. Б. Мычка, И. Е. Чазова, Р. Г. Оганов // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 105–110.
76. Мюльберг А.А. Фолдинг белка: учебное пособие. / А.А. Мюльберг. – Санкт- Петербург : СПббу, 2004. – 156 с.
77. Нарушение обмена цинка при инфаркте миокарда в сочетании с артериальной гипертензией/ А.В. Ефремов и [и др.]// Успехи современного естествознания. - № 5. – 2006. – С. 83 – 84.
78. Нарушения структуры питания населения Западной Сибири как фактор риска формирования болезней кровообращения / Д. В. Турчанинов, и [др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2013. – № 2 (47). – С. 56–61.
79. Недогода С.В. Ожирение и артериальная гипертензия: теория и практика выбора оптимального гипотензивного препарата / С.В. Недогода. – Москва : ООО «Медиком», 2012. – 80 с.
80. Недосугова Л.В. Окислительный стресс при сахарном диабете типа 2 и возможности его медикаментозной коррекции : дис. ... д-ра мед. наук / Л.В. Недосугова. – Москва, 2006. – 48 С.

81. Никитин К.Д. Белки теплового шока: биологические функции и перспективы применения / К.Д. Никитин // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.– 2008.– Т. 1, № 2. –С. 125-130.

82. Объемная компрессионная осциллометрия: новая модель прогнозирования клинического течения артериальной гипертензии / Н.В. Страхова [и др.] // Перспективы науки. – 2013. – № 2 (41). – С. 019-021.

83. Оганов Р. Г. Демографические тенденции в Российской Федерации: Вклад болезней системы кровообращения / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11 (1). – С. 5–10.

84. Оганов Р. Г. Значение контроля факторов риска для профилактики неинфекционных заболеваний / Р. Г. Оганов, Т. Я. Масленникова, С. А. Шальнова // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2005. – № 6. – С. 21–25.

85. Оганов Р. Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний : руководство / Р. Г. Оганов, С. А. Шальнова, А. М. Калинина. – Москва : ГЭОТАР Медиа, 2009. – 216 с.

86. Оганов Р. Г. Успехи и проблемы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в конце XX века / Р.Г.Оганов // Профилактическая медицина. – 1998. – № 5. – С. 3.

87. Оганов Р. Г. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации / Р. Г. Оганов, А. В. Концевая, А. М. Калинина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 4. – С. 4-10.

88. Оганов Р. Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России и возможности профилактики / Р. Г. Оганов // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 69, № 8. – С. 66.

89. Оганов Р. Г. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Профилактическая Медицина. – 2009. – № 6. – С. 3-7.

90. Ожирение и артериальная гипертензия. Ч.1.Снижение массы тела и нормализация артериального давления / С. В. Недогода [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 5. – С. 105- 115;

91. Окина О. И. Влияние техногенного загрязнения окружающей среды на микроэлементный состав биосубстратов человека (на примере гг. Гусь-Хрустальный Владимирской области и Подольск Московской области): автореф.дис. ...канд.техн.наук / О.И. Окина. – Москва, 2011. – 20 с.

92. Окислительная модификация белков и олигопептидов у больных хроническими дерматозами с синдромом эндогенной интоксикации / Т.В. Копытова [и др.]// Фундаментальные исследования. – 2009. – № 6. – С. 25–29.

93. Окислительная модификация белков сыворотки крови белых крыс под влиянием шума и α 2- адреноблокаторов. / Л.С. Унанян [и др.] // Биологический журнал Армении. – 2010. – № 1 (62). – С. 79 – 83.

94. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е.Е. Дубинина [и др.] // Вопросы мед. Химии. – 1995. – № 1. – С. 24–26.

95. Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследования / Л.Е. Муравлева [и др.] // Фундаментальные исследования. –2010. –№ 1.– С. 74-78.

96. Окислительная модификация белков и липидов плазмы крови больных раком легкого / Р.Н. Белоногов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 4 (34) – С. 48 – 51.

97. Остроумова О. Д. Гипертония на рабочем месте (современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение) / О. Д. Остроумова, Т. Ф. Гусева // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 4. – С. 2–3.

98. Остроумова О.Д. Клинические проявления артериальной гипертензии: фокус на головокружение [Электронный ресурс] / О.Д. Остроумова // Лечащий врач. – 2012. – № 2. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2012/02/15435343>.

99. Ощепкова Е. В. Регистр артериальной гипертонии / Е.В. Ощепкова, П.Я. Довгалецкий, В.И. Гриднев //Терапевтический архив. –2007. – № 1. – С. 46-48.

100. Павлова О.С. Современные возможности эффективной сердечно-сосудистой профилактики у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией / О.С. Павлова // Медицинские новости. – 2012. – № 1. – С. 62–68.

101. Палаткина Л.О. Окислительный стресс – роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности, возможности коррекции / О.Л. Палаткина, О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11. - № 6. – С. 91-94.

102. Парахонский А.П. Инсулинрезистентность при ожирении: причины и механизмы / А.П. Парахонский // Успехи современного естествознания. –2007. – № 3. –С. 102.

103. Пардо П.Г Прооксидантный и антиоксидантный статус крови мужчин, перенесших инфаркт миокарда / П.Г. Пардо, О.Р. Венникас, Н.В. Кириллова // Профилактическая и клиническая медицина.– 2009.– № 1.– С. 87-89.

104. Паскарь Н.А. Индикаторы качества оказания медицинской помощи больным артериальной гипертензией / Н.А. Паскарь // Артериальная Гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 5. – С.571-574.

105. Пастухов Ю.Ф. Молекулярные, клеточные, и системные механизмы протективной функции белка теплового шока 70 кДа / Ю.Ф. Пастухов, И.В. Екимова // Молекулярная и клеточная нейробиология. – 2005. – № 2. – С. 3 – 25.

106. Перекисное окисление липидов в норме и патологии. Контроль артериального давления у больных гипертонией в первичном звене здравоохранения. Анализ данных регистра артериальной гипертонии /К.Н. Контрощикова [и др.]// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. –№ 11(3). – С. 4-11.

107. Повышение общей концентрации катионов цинка и снижение концентрации лабильного цинка в крови больных сахарным диабетом типа I /

И.М. Гарипова и [др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 4. – Ч.2. – С. 368 -370.

108. Погожева А. В. Роль питания в патогенезе и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / А. В. Погожева // *Качество жизни. Медицина*. – 2008. – № 4. – С. 55–62.

109. Подзолков В.И. Новые горизонты комбинированной терапии артериальной гипертензии [Электронный ресурс] / В.И. Подзолков, К.К. Осадчий // *Лечащий врач*. – 2008. – № 6. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2008/06/5394503>.

110. Поздняков Ю. М. Стенокардия / Ю. М. Поздняков, В. С. Волков. – Москва : Синергия, 2006. – 334 с.

111. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов : третий пересмотр // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2008. — № 7 (6). – Приложение 2. – 32 с.

112. Радаева М.В. Активность антиоксидантных ферментов в норме и при окислительном стрессе на примере метаболического синдрома: автореф. дис.... канд. биол.наук / М.В. Радаева. – Нижний Новгород, 2008. – 27 с.

113. Разработка средств лечения и профилактики минералдефицитных состояний цинка, меди, марганца, хрома и кобальта/ А.В. Скальный [и др.] // *Вестник Оренбургского государственного университета*.– 2011. –№ 15 (134). –С. 123-126.

114. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва : МедиаСфера, 2003. – 312 с.

115. Результаты второго этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в Российской Федерации (2005-2007 гг.), проведенного в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации»: информационно-

статистический : сборник. – Москва : Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, 2008. – 56 с.

116. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии Европейского общества по гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) // Российский кардиологический журнал. – 2014. – 1(105) – С. 7 - 94.

117. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ). Диагностическое значение артериальной гипертонии: клинические рекомендации.– Москва, 2013. – 64 с.

118. Саенко Ю.В. Роль оксидативного стресса в патологии сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями почек / Ю.В. Саенко, А.М. Шутов // Нефрология и диализ. – 2004. – Т.6, № 1. –С. 47- 53.

119. Саенко Ю.В. Роль оксидативного стресса в патологии сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями почек. Сообщение I. Патофизиология оксидативного стресса / Ю.В. Саенко, А.М. Шутов// Нефрология и диализ. – 2004. – № 1(6). – С. 47—53.

120. Синьков А. В. Распространение артериальной гипертензии и недостатки антигипертензивной терапии в Иркутской области / А. В. Синьков, Г. М. Синькова // Клиническая медицина. – 2008. – Т. 86, № 12. – С. 67–69.

121. Синьков А. В. Распространение артериальной гипертензии и недостатки антигипертензивной терапии в Иркутской области / А. В. Синьков, Г. М. Синькова // Клиническая медицина. – 2008. – Т. 86, № 12. – С. 67–69.

122. Скальный А. В. Биоэлементы в медицине / А. В. Скальный, И. А. Рудакова. – Москва : ОНИКС 21 век, 2004. – 272 с.

123. Скальный А. В. Микроэлементы: бодрость, здоровье, долголетие / А. В. Скальный. – Москва : Эксмо, 2010. – 288 с.

124. Скальный А.В. Микроэлементы и здоровье детей / А.В. Скальный, А.Т. Быков, Г.В. Яцык. – Москва, 2002. – 133 с.

125. Скальный А. В. Референтные значения концентрации химических элементов в волосах полученные методом ИСП-АЭС (АНО Центр биотической медицины) / А. В. Скальный // Микроэлементы в медицине. – 2003. – Т. 4, Вып. 1. – С. 55–56.

126. Скальный А.В. Цинк и здоровье человека (книга для современных думающих врачей и любознательных пациентов)/ А.В.Скальный. – Оренбург: РИК ГОУ ОГУ, 2003. – 80 с.

127. Современные методы раннего выявления предикторов развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей / О.С. Логачева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2013. – № 2. – С.117-120.

128. Спиричев В.Б. Дефицит витаминов – фактор, осложняющий течение заболеваний и снижающий эффективность лечебно-профилактических мероприятий / В. Б. Спиричев // Вопросы питания. – 2011. – Т. 1. – С. 4–13.

129. Стрюкова О.В. Комплексная характеристика течения климактерического периода у женщин с иммунопатологией : автореф.дис....канд.мед.наук / О.В. Стрюкова. – Екатеринбург, 2007. – 25 с.

130. Тарасов С.С. Влияние разных питания на степень окислительной модификации белков плазмы крови (*Orycolagus ciniculus*) / С.С. Тарасов // Молодой ученый. – 2011. – № 12, Т.1. – С. 116-120.

131. Тарасова Л.В. Роль селена, цинка и марганца в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Л.В. Тарасова // Медицинский альманах. – 2012. - № 2 (21). – С. 234-239.

132. Тимофеева Т. Н. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертонией, оценка общего сердечно-сосудистого риска / Т. Н. Тимофеева, С. А. Шальнова, В. В. Константинов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – Т. 4, № 6-1. – С. 15–24.

133. Тихомирова Ю.Р. Показатели липидного обмена и окислительной модификации белков при метаболических нарушениях / Ю.Р. Тихомирова // Биорадикалы и антиоксиданты. –2015.– Т. 2, № 1 (2).– С. 62-66.

134. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях/ Ю.И. Губский [и др.]// Современные проблемы токсикологии. – 2005. –Т.8, № 3. – С. 20-27.

135. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы)/ Ю.И. Губский [и др.] // Журнал АМН України. –2008. – Т. 814, №7. – С. 49—54.

136. Тутельян В. А. Актуальные вопросы диагностики и коррекции нарушений пищевого статуса у больных с сердечно-сосудистой патологией / В. А. Тутельян, А. К. Батурич, А. В. Погожева // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, № 10. – С. 32–43.

137. Тутельян В. А. Биологически активные добавки в питании человека / В. А. Тутельян, Б. П. Суханов, А. Н. Австриевских. – Томск : Изд-во НТЛ, 1999. – 296 с.

138. Фархутдинова Л. М. Зоб как биогеохимическая проблема / Л. М. Фархутдинова // Доклады Академии наук. – 2004. – Т. 396, № 5. – С. 705–706.

139. Хабибрахманова З.Р. Показатели микро- и макроэлементного обмена у детей и подростков с эссенциальной артериальной гипертензией : дис....канд.мед.наук / З.Р. Хабибрахманова. – Казань, 2014. – 143 с.

140. Хасанов Н.Р. Дислипидемия и риск сердечно-сосудистых осложнений у больных гипертонической болезнью с различной скоростью трансмембранного ионотранспорта / Н.Р. Хасанов, М.Б. Хан, В.Н. Ослопов // Практическая медицина.– 2011.– № 4 (52).– С. 46-48.

141. Цинк в нейрорпедиатрии и нейродиетологии [Электронный ресурс] / В.М. Студеникин [и др.] // Лечаший врач. – 2012. - № 1. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2012/01/15435320>

142. Чиркова О.В Белки теплового шока: физиологическая роль, методики определения и клиническое значение / О.В. Чиркова // Вестник новых медицинских технологий. –2006. –Т. 13, № 3.– С. 45-48.

143. Шальнова С. А. Артериальная гипертензия и оценка суммарного риска: результаты эпидемиологического мониторинга гипертонической болезни /

С. А. Шальнова, А. Д. Деев, В. В. Константинов // *Consilium Medicum*. – 2007. – № 9 (11). – С. 31–34.

144. Шальнова С. А. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) / С. А. Шальнова, А. Д. Деев // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 90–95.

145. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии в России: портрет больного [Электронный ресурс] / С.А. Шальнова // *Артериальная гипертензия*. – 2008. – 2(2). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/6262>.

146. Шаперон Hsp70 и перспективы его использования противоопухолевой терапии / И.В. Гужова и [и др.] // *Цитология*. – 2005. – Т. 47. – С. 210 – 227.

147. Шаповальянц О.С. Диагностическая и прогностическая значимость аутоантител при сахарном диабете. Новый маркер аутоиммунного процесса – антитела к ZnT8 / О.С. Шаповальянц, Т.В. Никонова // *Сахарный диабет*. – 2011. - № 2. – С. 18 – 22.

148. Шибанова Н. Ю. Гигиеническая оценка особенностей пищевого поведения и антропометрических показателей шахтеров Кузбасса / Н. Ю. Шибанова // *Гигиена и санитария*. – 2011. – № 3. – С. 44–47.

149. Эпидемиология и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в течение 2-х десятилетий и в период социально-экономического кризиса в России / В. В. Гафаров [и др.]. – Новосибирск, 2000. – 284 с.

150. Эффективность и безопасность лозартана и комбинации лозартана и амлодипина в терапии артериальной гипертензии / С.А. Бойцов и [и др.] // *Клиническая медицина*. – 2013. - № 12. – С. 51-57.

151. Afkhami-Ardekani M. Effect of zinc sulfate supplementation on lipid and glucose in type 2 diabetic patients/ M. Afkham- Ardekani // *Pakistan Journal of Nutrition* –2008. –Vol. 7, N 4. –P. 550–553.

152. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The effect of five-year zinc supplementation on serum zinc, serum cholesterol and hematocrit in persons

randomly assigned to treatment group in the age-related eye disease study: AREDS Report N 7 // *The Journal of Nutrition*. – 2002. –Vol. 132, N 4. –P. 697–702.

153. Alterations of the lipid profile after 7.5 years of low-dose antioxidant supplementation in the SU.VI.MAX study / S. Hercberg[et al.]// *Lipids*. – 2005. –Vol. 40, N 4. –P. 335–342.

154. Assmann G. HDL Cholesterol and protective factors in atherosclerosis/ G. Assmann // *Circulation*. –2004. –Vol.109, 23 suppl. 1. –P. 8-14.

155. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: A clinicobiochemical perspective/ V. Mallika[et al.] // *Angiology*. –2007. – Vol. 58, N 5. –P. 513–22.

156. Badimon J. Coronary atherosclerosis: a multifactorial disease/ J. Badimoni // *Circulation*. – 1993.– Vol. 87 , suppl. 3.– P. 1113–1116.

157. Bansal S. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women/ S. Bansal // *The Journal of the American Medical Association*. –2007. –Vol. 298, N 3. –P. 309–16.

158. Barter P. HDL Cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events/ P. Bater // *New England Journal of Medicine* –2007. –Vol. 357, N 13. –P. 1301–1310.

159. Beattie J.H. Aorta protein networks in marginal and acute zinc deficiency/ J.H. Beattie // *Proteomics*–. 2008. –Vol. 8, N 10. –P. 2126–2135.

160. Beattie JH, In-Sook K. Is zinc deficiency a risk factor for atherosclerosis?/ J.H. Beattie // *British Journal of Nutrition* –2004. –Vol. 91. –P. 177–181.

161. Beere H.M. Stress management – heat shock protein – 70 and the regulation of apoptosis / H.M. Beere, D.R. Green // *Trends in Cell Biology* – 2001. –N 11. – P. 6 – 10.

162. Black M.R. Zinc supplements and serum lipids in young adult white males/M.R. Black // *The American Journal of Clinical Nutrition* –1988. –Vol. 47, N 6. –P. 970–975.

163. Black R.E. Zinc deficiency, infectious disease and mortality in the developing world/ R.E. Black // *Journal Nutrition* –2003. –Vol. 133, N 5 ,Suppl. 1. – P. 1485S–1489.

164. Bogden J.D. Zinc and immunocompetence in elderly people: effects of zinc supplementation for 3 months/ J.D. Bogden // *The American Journal of Clinical Nutrition* –1988. – Vol. 48, N 3. –P. 655–663.

165. Boukaïba N. A physiological amount of zinc supplementation: effects on nutritional, lipid, and thymic status in an elderly population/ N. Boukaïba // *The American Journal of Clinical Nutrition* –1993. –Vol. 57, N 4. –P.566–572.

166. Brewer G.J. Treatment of Wilson's disease with zinc. IX/G.J. Brewer // *Response of serum lipids.*–US: Elsevier, 1991. – vol. 118. – P.

167. Briel M. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis/ M. Briel // *BMJ.*– 2009. – Vol. 338.

168. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors / F. Thomas[et al.]// *Hypertension.* – 2001. – Vol. 37. – P. 1256–1261.

169. Chausmer A.B. Zinc, insulin and diabetes/ A.B. Chausmer // *The Journal of the American College of Nutrition*– 1998. –Vol. 17, N 2. –P. 109–115.

170. Chevalier C. A. The effects of zinc supplementation on serum zinc and cholesterol concentrations in hemodialysis patients / C.A. Chevalier // *Journal of Renal Nutrition*– 2002. – Vol. 12, N 3. –P. 183–189.

171. Cholesterol Reduction/ H.R. Superko [et al.] // *Circulation.* –1996. –Vol, 94, N 10. –P. 2351–234.

172. Cochran WG. The combination of estimates from different experiments/W.G. Cochran // *Biometrics.* –1954. –Vol. 10. –P. 101–129.

173. Coleman J.E. Zinc proteins: enzymes, storage proteins, transcription factors, and replication proteins/ J.E. Coleman // *Annual Review of Biochemistry* – 1992. –Vol. 61. –P. 897–946.

174. Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (<55 years) men and women / F. Thomas [et al.]// *European Heart Journal* – 2002. – Vol. 23. – P. 528-535;

175. Combs T. P. A transgenic mice with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulation adiponectin and improved insulin sensitivity / T. P. Combs, U. B. Pajvani, A. H. Berg // *Endocrinology* – 2004. – Vol. 145. – P. 367–385.

176. Cousins R.J. Present knowledge in nutrition / R.J. Cousins.– Washington, DC: ILSI Press, 2006. –P. 445–457.

177. Crouse S. F. Zinc ingestion and lipoprotein values in sedentary and endurance-trained men/ S.F.Crouse // *The Journal of the American Medical Association*– 1984. –Vol. 252, N 6. – P.785–787.

178. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men / R. O. Halperin [et al.] // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 47. – P. 45-50;

179. Effect of oral zinc sulphate on serum lipids and lipoproteins in human subjects/ D.R. Shah [et al.]// *Indian Journal of Physiology and Pharmacology* –1988. – Vol. 32, N 1. –P. 47–50.

180. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf et al. // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364, No 9438. – P. 937-952;

181. Effect of zinc supplementation on triglyceride, cholesterol, LDL, and HDL levels in zinc-deficient hemodialysis patients/ I. Roozbeh [et al.] // *Renal Failure* – 2009. –Vol. 31, N 9. –P. 798–801.

182. Effects of zinc on plasma lipoprotein cholesterol concentrations in humans: A meta-analysis of randomised controlled trials/ M. Foster[et al.] // *Atherosclerosis*.– 2010. –Vol. 210, N 2. –P. 344–352.

183. Effects of zinc supplementation on serum lipids: a systematic review and meta-analysis / Ranasinghe P. [et al.]// *Nutrition & Metabolism*. – 2015. – 16 p.

184. Farvid M. S. The impact of vitamin and/or mineral supplementation on lipid profiles in type 2 diabetes/ M.S. Farvid // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2004. –Vol. 65, N 1. –P. 21–28.

185. Feder M. E. The stress response and stress proteins Cell Biology of Trauma / M.E. Feder, D.A. Parsell, S. Lindquist. — Boca Raton: CRC Press, 1995. — P. 177–191.

186. Federico A. I. P. Effects of selenium and zinc supplementation on nutritional status in patients with cancer of digestive tract/ A.I. P. Federico [et al.]/ // European Journal of Clinical Nutrition –2001. –Vol. 55. –P. 293–297.

187. Feillet-Coudray C. Effect of zinc supplementation on in vitro copper-induced oxidation of low-density lipoproteins in healthy French subjects aged 55–70 years: the Zenith Study / C. Feillet- Coudray // The British Journal Of Nutrition. –2006. –Vol. 95, N 6. –P. 1134–1142.

188. Foster M. Effects of zinc and α -linolenic acid supplementation on glycemia and lipidemia in women with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial/M. Foster // Journal of Diabetes Research and Clinical Metabolism. –2013. –Vol. 2, N 1. –P. 3.

189. Franssen R. Obesity and Dyslipidemia/ R. Franssen // Medical clinics of North America –2011. – Vol. 95, N 5. –P. 893–902.

190. Freeman S. R. The increasing importance of systematic reviews in clinical dermatology research and publication/S.R. Freeman // Journal of Investigative Dermatology –2006. –Vol. 126, N 11. –P. 2357–2360.

191. Freiberg J. J. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population/ J.J. Freiberg // The journal of the American Medical Association. – 2008. –Vol. 300, N 18. –P. 2142–2152.

192. Global cardiovascular disease prevention: a call to action for nursing: the global burden of cardiovascular disease / K. Berra [et al.] // Journal of Cardiovascular Nursing – 2011. – Vol. 26 , Suppl. 4. – P. 1–2.

193. Gunasekara P. Effects of zinc and multimineral vitamin supplementation on glycemic and lipid control in adult diabetes/ P. Gunasekara // Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy. –2011. –Vol. 4. –P. 53–60.

194. Guoheng, X. Role of perilipin phosphorylation on the control of lipolysis in adipocytes / X. Guoheng // Chinese Journal of Pathophysiology. – 2006. – Vol. 22, N 13, Suppl. – P. 69.

195. Hambidge M. Interrelationships of key variables of human zinc homeostasis: relevance to dietary zinc requirements/ M. Hambidge // Annual Review of Nutrition. –2001. –Vol. 21. –P. 429–452.

196. Hashemipour M. Effect of zinc supplementation on insulin resistance and components of the metabolic syndrome in prepubertal obese children/ M. Hashemipour // Hormones. –2009. –Vol. 8, N 4. –P. 279–285.

197. Higgins I.P. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis/ I.P. Higgins, S.G. Thompson // Stat Med. – 2002. –Vol. 21. –P. 1539–1558.

198. Hininger-Favier I. Age- and sex-dependent effects of long-term zinc supplementation on essential trace element status and lipid metabolism in European subjects: the Zenith Study/ I. Hininger- Favier // The British Journal Of Nutrition. – 2007. –Vol. 97, N 3. –P. 569–578.

199. Hokanson J. Plasma triglyceride is a risk factor for cardiovascular disease independent of HDL cholesterol level; A Meta analysis of population based prospective studies / J. Hokanson, M. Austin // Journal of Cardiovascular Risk.—1996. –Vol. 3, N 2. –P. 213–219.

200. Hooper P.L. Zinc lowers high-density lipoprotein-cholesterol levels/ P. L. Hooper // The Journal of the American Medical Association. – 1980. –Vol. 244, N 17. –P. 1960–1961.

201. Hypozincemia in diabetes mellitus/ V.K. Garg [et al.] // Journal of Association Physicians India. –1994. –Vol. 42, N 9. –P. 720–721.

202. Jayawardena R. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis/ R. Jayawardena // Diabetology & Metabolism Syndrome – 2012. –Vol. 4, N 1. –P. 13.

203. Kadhim H. M. Effects of melatonin and zinc on lipid profile and renal function in type 2 diabetic patients poorly controlled with metformin/ H.M. Kadhim // Journal of Pineal Research –2006. –Vol. 41, N 2. –P. 189–193.
204. Kelly F. Use of antioxidants in the prevention and treatment of disease/ F.Kelly // Journal of the International Federation of Clinical Chemistry –1998. –Vol. 10, N 1. –P. 21–23.
205. Khan M. I. Effect of high-dose zinc supplementation with oral hypoglycemic agents on glycemic control and inflammation in type-2 diabetic nephropathy patients / M. Khan // J. Nat .Sci Biol. Med. –2013. –Vol. 4, N 2. –P. 336–40.
206. Khoja S.M. Effect of dietary zinc deficiency on rat lipid concentrations/ // Saudi medical journal –2002. –Vol. 23, N 1. –P. 82–86.
207. Kim J. Lee S. Effect of zinc supplementation on insulin resistance and metabolic risk factors in obese Korean women/ J. Kim, S. Lee // Nutrition Research and Practice. - 2012;6(3):221–5.
208. Kim J. Dietary zinc intake is inversely associated with systolic blood pressure in young obese women / J. Kim // Nutrition research and practice. – 2013. – Vol.7 (5), N 10. – P.380- 384.
209. King J.C. Zinc: an essential but elusive nutrient / J.C. King // American Journal of Clinical Nutrition – 2011. – Vol. 94 (2), N8. – P.679S–684S.
210. Koba S. Dyslipidemia and atherosclerosis/ S. Koba // Nihon Rinsho. – 2011. –Vol. 69, N 1. –P. 38–43.
211. Kojda J. Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure / J. Kojda, D. Harrison // Cardiovascular research. – 1999. - № 43. – P. 562-571.
212. Koo S. I. Cholesterol and apolipoprotein distribution in plasma high-density-lipoprotein subclasses from zinc-deficient rats/ S.I. Koo, C.C. Lee // American Journal of Clinical Nutrition – 1989. –Vol. 50, N 1. –P. 73–79.

213. Law M.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis/ M.P. Law // *BMJ*. – 2003. – Vol. 326. – P. 7404.

214. Li Y. Effects of multivitamin and mineral supplementation on adiposity, energy expenditure and lipid profiles in obese Chinese women/ Y.Li // *International Journal of Obesity*. – 2010. – Vol. 34, N 6. – P. 1070–1077.

215. Lipid peroxidation, antioxidant enzymes activity, and trace elements concentration in primary hypertension / B. Lacka [et al.] // *Trace Elements and Electrolytes*. – 1997. – Vol.14. – P.61-65.

216. Maret W. Zinc biochemistry: from a single zinc enzyme to a key element of life / W. Maret // *Advance in Nutrition* – 2013. – Vol. 4(1). – P.82-91.

217. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling [Электронный ресурс] / Q. Chen [et al.] // *Mediators Inflammatory*. – 2013. – 928315. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3694547/>.

218. Meerarani P. Zinc protects against apoptosis of endothelial cells induced by linoleic acid and tumor necrosis factor alpha/ P. Meerarani // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2000. – Vol. 71, N 1. – P. 81–87.

219. *Modern Nutrition in Health and Disease*/ J.C. King [et al.] –Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. – 2006. – P. 271–85.

220. Moher D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement / D. Moher, D.G. Altman // *BMJ*. – 2009. – Vol. 339. – P. 2535.

221. Mooradian A.D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus/ A.D. Mooradian // *Nature. Clinical practice. Endocrinology and metabolism*. – 2009. – Vol. 5, N 3. – P. 150–159.

222. Nordestgaard B.G. Influx in vivo of low density, intermediate density, and very low density lipoproteins into aortic intimas of genetically hyperlipidemic rabbits. Roles of plasma concentrations, extent of aortic lesion, and lipoprotein particle size as

determinants/ B.G. Nordestgaard // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* –1992. –Vol. 12, N 1. –P. 6–18.

223. Nordestgaard B.G. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women/ B.G. Nordestgaard // *The Journal of the American Medical Association*. –2007. –Vol. 298, N 3. –P.299–308.

224. Nordestgaard B.G. Triglycerides and cardiovascular disease/ B.G. Nordestgaard, A. Varbo // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384, N 9943. –P. 626–635.

225. Nutritional and haematological status of Chinese farmers: the influence of 13.5 months treatment with riboflavin, retinol and zinc / D.I. Thurnham [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition* – 1988. – Vol. 42, N 8. –P. 647–660.

226. Oral zinc supplementation does not improve oxidative stress or vascular function in patients with type 2 diabetes with normal zinc levels/ R.Cs. Seet [et al.] // *Atherosclerosis*. –2011. –Vol. 219, N 1. –P. 231–239.

227. Overall obesity and abdominal adiposity as predictors of mortality in U.S. white and black adults / J. P. Reis [et al.] // *Annals of Epidemiology*. – 2009. – Vol. 19, N 4. – P. 134–142.

228. Over-expressed copper/zinc superoxide dismutase localizes to mitochondria in neurons inhibiting the angiotensin II-mediated increase in mitochondrial superoxide / L. Shumin [et al.] // *Redox Biology*. – 2014. – N2. – P.8–14.

229. Palacios O. Zn- and Cu-thioneins: a functional classification for metallothioneins? / O. Palacios, S. Atrian, M. Capdevila // *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. – 2011. – Vol. 16, N 7. – P.991-1009.

230. Paraoxonase enzyme activity is enhanced by zinc supplementation in hemodialysis patients/ B. Rahimi-Ardabili [et al.] // *Renal Failure*. –2012. –Vol. 34, N 9. –P. 1123–1128.

231. Partida-Hernández G. Effect of zinc replacement on lipids and lipoproteins in type 2-diabetic patients/ G. Partida- Hernandez // *Biomedicine & Pharmacotherapy*– 2006. –Vol. 60, N 4. –P. 161–168.

232. Payahoo L. Effects of zinc supplementation on the anthropometric measurements, lipid profiles and fasting blood glucose in the healthy obese adults/ L. Payahoo // *Advanced Pharmaceutical Bulletin.*–2013. –Vol. 3, N 1. –P.161–165.

233. Pidduck H. G. Hyperzincuria of diabetes mellitus and possible genetical implications of this observation/ H. G. Pidduck // *Diabetes.*–1970. –Vol. 19, N 4. –P. 240–247.

234. Ping Y. Lead-induced hypertension. II Response to sequential infusions of L- arginine, superoxide dismutase, and nitroprusside / Y.Ping, N.D. Vaziri, H.C. Gonick // *Environmental Research.* – 1998. – Vol. 76. – P.107-113.

235. Prasad A.S. Clinical spectrum of human zinc deficiency/ A.S. Prasad // *Biochemistry of zinc.* – New York: Plenum Press. - 1993. – P. 219–58.

236. Prasad A.S. Zinc: an overview / A.S. Prasad // *Nutrition.* – 1995. – N 11, Suppl. – P.93.

237. Prasad A.S. Zinc is an oxidant and anti-inflammatory agent: its role in human health / A.S. Prasad // *Frontiers in nutrition.* – 2014. – Vol. 1. – Art. 14. – P. 1-10.

238. Quantitative studies of transfer in vivo of low density, Sf 12–60, and Sf 60–400 lipoproteins between plasma and arterial intima in humans / M. Shaikh [et al.] *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* – 1991. –Vol. 11, N 3. –P. 569–577.

239. Ranga Rao K. V. Effect of zinc sulfate therapy on control and lipids in type I diabetes/ K. R. Ranga // *Journal of the Diabetic Association of India.* –1990. –Vol. 30, N 2. –P. 38–40.

240. Russell J. C. Small animal models of cardiovascular disease: tools for the study of the roles of metabolic syndrome, dyslipidemia, and atherosclerosis/ J.C. Russell // *Cardiovascular Pathology.* –2006. – Vol. 15, N 6. –P. 318–330.

241. Samman S. The effect of zinc supplements on lipoproteins and copper status/ S. Samman // *Atherosclerosis.* –1988. –Vol. 70, N 3. –P. 247–252.

242. Short-term increase in particulate matter blunts nocturnal blood pressure dipping and daytime urinary sodium excretion / D.H. Tsai [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol.60. – P.1061-1069.

243. Singh R. B. Current zinc intake and risk of diabetes and coronary artery disease and factors associated with insulin resistance in rural and urban populations of North India/ R.B. Singh // *The Journal of the American College Nutrition*. – 1998. – Vol. 17, N 6. – P. 564–570.

244. Smith L. W. Movement of cadmium in rat submaxillary slices / L. W. Smith, J. F. Borzelleca // *Toxicology and Applied Pharmacology* – 1980. – Vol. 55 , N 2. – P. 403–409.

245. The association between serum zinc level and metabolic syndrome in the Korean population: findings from the 2010 korean national health and nutrition examination survey / Jin – A Seo [et al.] // *Plos one*– 2014. – Vol.9. I.8. – P. 1 – 10.

246. The effect of zinc supplementation on plasma lipids and low-density lipoprotein oxidation in males/ I.M. Gatto [et al.] // *Free Radical Biology & Medicine*– 1995. –Vol. 19, N 4. –P. 517–521.

247. The hypolipidemic and pleiotropic effects of rosuvastatin are not enhanced by its association with zinc and selenium supplementation in coronary artery disease patients: a double blind randomized controlled study/K.C.M. Sena-Evangelista [et al.] // *Plos one*. – 2015. – P. 1-14.

248. *The World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life*. – Geneva: WHO, 2002. – 14 p.

249. Touyz R.M. Growth factors mediate intracellular signaling in vascular smooth muscle cells through protein kinase C-linked pathway/ R.M. Touyz // *Hypertension*. – 1997. –Vol. 30. –P. 1440—1447.

250. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10 158 incident cases among 262 525 participants in 29 Western retrospective studies/ N. Sarwar [et al.] // *Circulation*.– 2007. –Vol. 115, N 4. –P. 450–458.

251. Tubek S. Gender differences in selected zinc metabolism parameters in patients with mild primary arterial hypertension / S. Tubek // *Biological Trace Element Research* – 2006. – Vol. 114, N 1. – P.55–63.
252. Tubek S. Role of zinc in homeostasis: a review / S. Tubek, P. Grzanka, I. Tubek // *Biological Trace Element Research* – 2008. –Vol. 121, N 1. – P.1-8.
253. Tubek S. Role of zinc in regulation of arterial blood pressure and in the etiopathogenesis of arterial hypertension / S.Tubek // *Biological Trace Element Research* – 2007. –Vol. 117, N 1-3. – P.39.
254. Vallee B. L. The biochemical basis of zinc physiology/B.L. Valee // *Physiological Review*.– 1993. –Vol. 73, N 1. –P. 79–118.
255. World Health Organisation: Quantifying selected major risks to health. In: *The World Health Report Geneva*. – 2002.
256. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review / P.M. Kearney [et al.] // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 22, N 1. – P.11-19.
257. Zinc bioavailability and homeostasis / K.M. Hambidge [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2010. –Vol. 91, N 5. – P.1478–1483.
258. Zinc deficiency increases plasma lipids and atherosclerotic markers in LDL-receptor-deficient mice/G. Reiterer [et al.] // *Nutrition*. –2005. –Vol. 135, N 9. – P. 2114–2118.
259. Zinc, copper and zinc-or-copper dependent enzymes in human hypertension /G. Vivoli [et al.] // *Biological Trace Element Research* – 1995. – Vol. 49. – P.97-106.
260. Zinc, copper, and blood pressure: Human population studies / W.E. Carpenter [et al.] // *Medical Science Monitor*. – 2013. –Vol. 19. – P.1–8.
261. Zinc: health effects and research priorities for the 1990 / C.T. Walsh [et al.] // *Environmental Health Perspectives*. – 1994. – Suppl. 2. – P.5-6.