

УДК: 616.12-008.331:616.153-02:796.015]-07

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2019.01.017>

ЗМІНИ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОТЕЛІЙНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ВІДПОВІДЬ НА ФІЗИЧНЕ НАВАНТАЖЕННЯ В ОСІБ З АРТЕРІЙНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Дроник І.С.¹, Яворський О.Г.¹, Склярів О.Я.², Пшик Р.С.³

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

¹ Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №2 (зав. - проф. Дудка Р.Я.)

² Кафедра біохімії (зав. - проф. Склярів О.Я.)

³ Кафедра неврології (зав. проф. Негрич Т.І.)

Реферат

Мета. Визначити нітрозно-оксидативний стан, вміст сірководню та кортизолу в сироватці крові у осіб з артеріальною гіпертензією II стадії за умов фізичного навантаження.

Матеріал і методи. Обстежено 30 осіб з артеріальною гіпертензією II стадії. Обстежувані особи виконували на велоергометрі двоступеневе фізичне навантаження з інтенсивністю, яка відповідала 50 і 75 % належного максимального споживання кисню організмом.

Результати й обговорення. У сироватці крові пацієнтів до та після фізичного навантаження визначали вміст ТБК-активних продуктів, сірководню, L-аргініну, нітрит-аніону, суму нітритів та нітратів, кортизолу, активність СОД, каталази, аргінази. Відмічено вірогідне збільшення L-аргініну та сірководню на тлі зменшення вмісту нітрит-аніону. Висловлено припущення, що в осіб з гіпертонічною хворобою за впливу фізичного навантаження знижується синтез NO, а вазодилатація та вазопротекція здійснюються за рахунок підвищення рівня сірководню.

Висновки. Підвищення рівня L-аргініну і сірководню та зниження рівня нітрит-аніону можна вважати маркерами оцінки негайних змін у пацієнтів з артеріальною гіпертензією після фізичного навантаження. Швидкість реагування ферментних систем у відповідь на фізичне навантаження у пацієнтів при підвищенні артеріального тиску є різною.

Ключові слова: оксид азоту, сірководень, L-аргінін, нітрит-аніон, артеріальна гіпертензія

Abstract

THE CHANGES OF SOME INDICATORS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN RESPONSE TO PHYSICAL ACTIVITY IN INDIVIDUALS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

DRONYK I.S., YAVORSKY O.Y., SKLYAROV O.Y., PSHYK R.S.

The Danylo Halatsky National Medical University in Lviv

The aim of our study was to evaluate nitrosooxidative status, the content of hydrogen sulphide and cortisol in

blood serum of patients with a II stage arterial hypertension under the conditions of physical exertion.

Material and Methods. Thirty patients with II stage arterial hypertension were examined. The examined patients were exposed to two-stage physical exertion using veloergometer with the intensity of 50 and 75 % of the proper maximal oxygen uptake (MOU) of the body.

Results and Discussion. In blood serum of patients before and after physical exertion the content of TBA-active products, hydrogen sulphide, L-arginine, nitric anion, sum of nitrite-nitrate, cortisol, activity of SOD, catalase, and arginase were determined. A significant increase of L-arginine and hydrogen sulphide against a background of the decrease of nitrite-anion and sum of nitrite-nitrate was noted. It may be suggested that in individuals with hypertension under the influence of physical exertion the synthesis of NO decreases and vasodilatation and vasoprotection occur by means of increase of the hydrogen sulphide level.

Conclusions. The increase of the level of L-arginine and hydrogen sulphide as well as the decrease of nitrite-anion level may be considered to be markers of evaluation of immediate changes in patients with arterial hypertension after physical exertion. The response rate of enzyme systems caused by physical activity differs among patients with an increase in blood pressure.

Key words: nitric oxide, hydrogen sulfide, L-arginine, nitrite anion, arterial hypertension

Вступ

На сьогодні у структурі серцево-судинної патології перше місце у світі займає артеріальна гіпертензія, від якої страждає близько 25% усього дорослого населення. Сучасна профілактика ускладнень артеріальної гіпертензії базується на комплексному підході до стратифікації серцево-судинного ризику, що дає змогу з-поміж контингенту пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском виділити осіб із несприятливим прогнозом та агресивніше модифікувати чинники ризику [2].

В уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) та тре-

тинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги з профілактики серцево-судинних захворювань, затвердженим наказом МОЗУ № 564 від 13.06.2016 особлива увага звертається на виявлення і корекцію чинників ризику [22]. До відомих чинників ризику виникнення артерійної гіпертензії відносять старший вік, обтяжену спадковість, чоловічу стать, куріння, порушення жирового, водного та сольового обміну, атеросклероз, стрес, гіподинамію, споживання алкоголю та деяких медикаментів [15]. Патогенез артерійної гіпертензії до кінця не є з'ясованим. Серед відомих чинників регуляції артерійного тиску виділяють калікреїн-кінінову та ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, антидіуретичний гормон, передсердний натрійуретичний гормон, ендотелін та оксид азоту [8].

Особливу увагу приділяється вивченню ендотелійної дисфункції при артерійній гіпертензії. Серед важливих чинників регуляції артерійного тиску виділяють L-аргінін, оксид азоту [19], сірководень [21].

Окрім того, в патогенезі артерійної гіпертензії значну роль відіграє підвищення гормональної активності (кортизол) та показників окисного стресу (підвищення рівня малонового діальдегіду, зниження активності супероксиддисмутази та каталази) [24]. Більшість вазорегулюючих речовин діє на судинну стінку за допомогою універсального механізму - синтезу ендотелієм оксиду азоту. NO є одним із основних чинників, що підтримує активну вазодилатацію, регулює кровообіг і підтримує рівень базального артерійного тиску. Оксид азоту може активувати натрій-калійовий насос зовнішньої клітинної мембрани і викликає вазодилатацію через утворення цАМФ. За фізіологічних умов невеликі кількості NO швидко інактивуються оксидною реакцією, переходячи у нітрит або нітрат, які не мають вазодилатуючих властивостей. Вони є стабільними метаболітами оксиду азоту, тому їх сумарне визначення є методом оцінки загального синтезу NO [20]. Патогенез артерійної гіпертензії пов'язаний з порушенням балансу ендотеліальних субстанцій. Од-

не із провідних в розвитку ендотелійної дисфункції має вільнорадикальне окиснення. Стан ендотелію визначається співвідношенням між оксидом азоту і пероксинітритом [17]. У фізіологічних умовах оксид азоту має антиоксидантний ефект, зв'язуючи вільні радикали. У стресових ситуаціях NO окислюється, перетворюючись в пероксинітрит, дуже активний окисний радикал, який підвищує рівень окисного стресу [14].

Причини розвитку ендотелійної дисфункції пов'язані також з гіперактивацією симпатико-адреналової системи. Зниження рівня оксиду азоту відбувається під впливом глюкокортикоїдів, які пригнічують активність NO-синтази [17].

Існує думка, що первинна ендотеліальна дисфункція (яка є причиною артерійної гіпертензії), пов'язана із зниженням рівня NO, а вторинна (яка є наслідком гіпертонічної хвороби) не залежить від рівня оксиду азоту [3]. Вважають також, що у хворих з артерійною гіпертензією знижується продукція NO. Але ендотеліальна дисфункція може розвинутиися і внаслідок підвищеної деградації NO при нормальному його синтезі в ендотеліоцитах, у зв'язку з первинним дефектом L-аргінінового шляху синтезу NO, зниженням внутрішньоклітинних запасів L-аргініну та його доступності [17].

Важливим біорегулятором у попередженні розвитку артерійної гіпертензії є сірководень, який також приймає участь в регуляції клітинного окисно-відновного гомеостазу, гальмуючи наслідки окисного стресу. Сірководень індукує продукцію ендотеліальної синтази, що сприяє вазодилатації [4].

Два газоподібні месенджери NO та H₂S відіграють важливу роль у регуляції судинного тону та в попередженні артерійної гіпертензії [16]. Разом з тим механізм вазодилатації, за допомогою якого оксид азоту та сірководень діють на ендотелій судин до кінця не є з'ясований. На даний час основна увага дослідників зосереджена лише на вивченні механізмів вазоконстрикції при артерійній гіпертензії, тоді як механізми вазодилатації

вивчені недостатньо.

Метою роботи було вивчити зміни деяких показників вазоконстрикції та вазодилатації в осіб з артеріальною гіпертензією за умов виконання фізичного навантаження.

Матеріал і методи

Обстежено 30 осіб з артеріальною гіпертензією II стадії (18 чоловіків та 12 жінок) згідно уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги, затвердженого наказом № 564 МОЗУ від 13.06.2016. Середній вік пацієнтів становив $43,38 \pm 0,96$ років, маса тіла - $85,96 \pm 3,53$ кілограми. Обстежувані виконували на велоергометрі двоступеневе фізичне навантаження з інтенсивністю 50 і 75% належного максимального споживання кисню організмом. Тривалість навантаження становила 5 хв на кожному ступені, відпочинок між ними становив 3 хв [18].

Забір крові з ліктьової вени проводили перед велоергометриєю та через 5 хвилин після неї. У крові пацієнтів до та після фізичного навантаження визначали вміст МДА, каталази, сірководню, L-аргініну, аргінази, оксиду азоту, нітрит-аніону, суму нітриту-нітрату, кортизолу та активність СОД і аргінази.

Стан систем NO-синтаза/аргіназа оцінювали за допомогою визначення активності аргінази за методом R. Davis [6], визначаючи кількість утвореної в реакції сечовини (колориметричним методом); вмістом L-аргініну (за методом Т. Л. Алейнікової [1] за допомогою спектрофотометрії, довжина хвилі - 500 нм, для побудови калібрувального графіку використовували солянокислий аргінін); вмістом нітрит-аніона (кінцевого стабільного продукту метаболіту NO, визначали відцентрифугуючи охолоджену кров у розведення 1:10 та з додаванням реактиву Гріса [9], екстинцію вимірювали спектрофотометром на довжині хвилі 550 нм, а концентрацію нітрит-аніона перераховували за допомогою калібрувального графіка); суми нітратів та нітритів - визначали за допомогою реакції утворення за-

барвленого комплексу з реактивом Гріса [10], а екстинцію супернатанту вимірювали при довжині хвилі 550 нм.

Ліпопероксидацію визначали за вмістом ТБК-активних продуктів за методом Р.А. Тімірбулатова [23], визначаючи оптичну щільність на довжині хвилі 535 нм на спектрофотометрі.

Стан системи ензимів антиоксидантного захисту визначали за активністю СОД, використовуючи метод С. Чеварі [5] та каталази (методом М. Королюка) [12].

Кортизол у сироватці крові визначали методом ЕСІА, використовуючи аналізатор Cobas 6000 і тест-систему Roche Diagnostics (Швейцарія) [25].

Визначення вмісту гідроген сульфід у плазмі крові проводили, додаючи 1% ацетату цинку, n-фенілендіаміну FeCl_3 та 20% ТХО [7]. Екстинцію дослідних, контрольних та стандартних проб вимірювали при довжині хвилі 540 нм.

Кількісне визначення концентрації білка проводили методом О. Lowry [13].

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням програм "Microsoft Excel" та "Statistica". Оцінка вірогідності різниці між групами, що порівнювалися, здійснювалася за допомогою використання парного критерію Стьюдента і критерію Вілкоксона. Статистично вірогідною різницю вважали за умов $p < 0,05$. Вираховували середнє значення величин (M) та стандартну помилку (m).

Результати й обговорення

При проведенні двоступеневого фізичного навантаження у пацієнтів з II стадією артеріальної гіпертензії середні рівні систолічного АТ збільшилися від $136,2 \pm 2,7$ мм рт. ст. до $159,2 \pm 3,8$ мм рт. ст., діастолічного АТ - від $89,6 \pm 1,7$ мм рт. ст. до $96,7 \pm 1,7$ мм рт. ст. при зростанні середніх значень пульсу від $73 \pm 2,6$ до $123 \pm 5,4$ за хвилину.

Результати досліджень показали неоднороззначність змін показників вазоконстрикції та вазодилатації у пацієнтів з II стадією арте-

Таблиця 1

Зміни показників ПОЛ та ензимів антиоксидантного захисту крові під впливом фізичного навантаження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Показник	Вихідний рівень, n=30	Рівень після навантаження, n=30	Вірогідність різниці (залежних величин)
МДА, мкмоль/л	40,17 ± 2,78	40,04 ± 2,49	0,97
СОД, мкмоль/хвхмг	23,25 ± 0,83	22,38 ± 0,78	0,28
Каталаза, мкмоль/хвхмг	1,55 ± 0,09	1,4 ± 0,09	0,09

рійної гіпертензії відразу після фізичного навантаження.

Не відбувалося вірогідних змін МДА та кортизолу, а також каталази і СОД після проведення велоергометрії (табл. 1).

Разом з тим вірогідно збільшувався рівень L-аргініну та сірководню, тоді як вміст нітрит-аніону та сума нітритів та нітратів вірогідно зменшувалася без змін показників аргінази.

Найшвидше на велоергометричне навантаження реагували показники газоподібних месенджерів - NO та H₂S на тлі незначних змін вмісту кортизолу, активності аргінази, СОД і каталази. Разом з тим збільшення рівня L-аргініну та сірководню відбувалося на тлі зменшення нітрит-аніону та суми нітрит-нітрату (табл. 2), що підтверджувалося наявністю корелятивних зв'язків між цими показниками (табл. 3).

Результати досліджень показали, що незважаючи на сповільнення реагування показників ПОЛ та ензимів АОЗ крові у відповідь на фізичне навантаження, простежувалися позитивні та негативні кореляційні зв'язки

між рівнем L-аргініну, нітрит-аніону, H₂S, аргіназою та сумою нітритів та нітратів (табл. 3).

Так, відмічався сильний корелятивний взаємозв'язок між L-аргініном та NO, а також негативний зв'язок середньої сили між L-аргініном та нітратами як до, так і після фізичного навантаження. Відомо, що L-аргінін виступає субстратом для продукції NO, а нітрати є продуктом метаболізму нітроген оксиду [19].

Відмічено негативні взаємозв'язки між гідроген сульфідом і нітратами до і після фізичного навантаження, що свідчить про опосередковану взаємодію між цими системами вазорегуляції. Із іншого боку, негативні кореляції між NO і кортизолом та сірководнем і рівнем нітратів вказують на те, що вазодилатація здійснюється або за участю NO, або за участю гідроген сульфиду. Негативний зв'язок середньої сили між NO і кортизолом, який посилюється після фізичного навантаження може вказувати на те, що в осіб із переважанням симпатoadреналової активності у процесах вазодилатації бере участь сірководень. При-

Таблиця 2

Зміни показників системи L-аргінін/NO та гідроген-сульфіду крові під впливом фізичного навантаження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Показник	Вихідний рівень, n=30	Рівень після навантаження, n=30	Вірогідність різниці (залежних величин)
L-аргінін, мкг/мл	88,45 ± 5,5	98,05 ± 4,9	0,02
Нітрит-аніон, мкмоль/л	4,29 ± 0,28	3,76 ± 0,29	0,0056
Сума нітритів та нітратів, мкмоль/л	4,74 ± 0,26	4,26 ± 0,26	0,0078
Аргіназа, мкмоль/хвхг	0,269 ± 0,011	0,258 ± 0,011	0,39
Сірководень, мкмоль/л	68,47 ± 2,1	70,72 ± 2,46	0,004

Таблиця 3

Кореляційні залежності деяких показників перед і після фізичного навантаження

Показники	Кореляційні залежності до фізичного навантаження	Кореляційні залежності після фізичного навантаження
L-аргінін та NO	r=0,83	r=0,82
L-аргінін та рівень нітратів	r=-0,44	r=-0,39
гідроген сульфід і кортизолом	r=0,45	r=0,59
NO і кортизол	r=-0,36	r=-0,42
гідроген сульфід і рівень нітратів	r=-0,51	r=-0,36

ведені дані свідчать про різну швидкість реагування ферментних систем у відповідь на фізичне навантаження у пацієнтів при підвищенні артеріального тиску.

Зростання рівня L-аргініну і сірководню та зниження рівня нітрит-аніону можна вважати маркерами оцінки негайних змін при підвищенні артеріального тиску після фізичного навантаження.

Висновок

Розгляд вже перерахованих кореляційних взаємозв'язків до і після фізичного навантаження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією дозволяє зробити висновок, що існує різнонаправленість процесів, які відповідають за регуляцію артеріального тиску. У залежності від факторів вазоконстрикції чи вазодилатації формується кінцевий результат, який відображає реакцію на фізичне навантаження.

Література

1. Aleinikova T.L. Guide to practical classes in biochemistry. T.L. Aleinikova, G.V. Rubtsova, N.A. Pavlova. M.: Medicine, 2000. 128 p. Russian (Алейникова Т.Л. Руководство к практическим занятиям по биохимии. / Т.Л. Алейникова, Г.В. Рубцова, Н.А. Павлова - М.: Медицина, 2000. - 128 с).
2. Berezin A.Ye. Current approaches in treatment of arterial hypertension: focus on α -adrenoreceptor blockers and combinations based on them. Ukrainian medical journal. 2017. 4(120). P. 91-95. Russian (Березин А. Е. Современные подходы в лечении при артериальной гипертензии: фокус на блокаторы α -адренорецепторов и комбинации на их основе // Український медичний часопис. 2017. № 4(120). С. 91-95).
3. Bernatova I. Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: cause or consequence? Biomed Res Int 2014;2014:598271. doi: 10.1155/2014/598271. Epub 2014 Mar 13.
4. Bianco Christopher L. Examining the reaction of NO and H₂S and the possible cross-talk between the two signaling pathways. Christopher L. Bianco and Jon M. Fukuto. Christopher L. Bianco and Jon M. Fukuto. Proc Natl Acad Sci USA. 2015 Aug 25; 112(34): 10573-10574. Published online 2015 Aug 12. doi: 10.1073/pnas.1513510112
5. Chevare S. Determination of blood parameters by antioxidants and their diagnostic value in old age. S. Chevare, T. Andjal, J. Strenger. Laboratory work. 1991. 10. P.9-13. Russian (Чевари С. Определение антиоксидантов параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте / С. Чевари, Т. Анджал, Я. Штрэнгер // Лабораторное дело. - 1991. - № 10. - С.9-13).
6. Davis R.H. Mutants of *Neurospora crassa* deficient in ornithine-delta-transaminase. Davis R.H., Mora J. J. Bacteriol. 1968. Vol. 96. 2. P. 383-388.
7. Dombkowski R.A. Hydrogen sulfide as an endogenous regulator of vascular smooth muscle tone in trout. Dombkowski R.A, Russell M.J, Olson K.R. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2004. Vol.286, 4. P.678-685.
8. General medical practice according to John Nobel, Moscow, Praktika 2005, 505-506. Russian (Общая врачебная практика по Джону Нобелю, Москва, "Практика" 2005, 505-506).
9. Green L.C. Analysis of nitrate, nitrite and nitrate in biological fluids. / Green LC, David AW. AnalBiochem. 1982. Vol. 126. P. 131-138.
10. Kiselyk I.O. Features of determination of nitrates and nitrites in peripheral blood in patients with viral hepatitis and in jaundice of other etiology. Kiselyk IO, Lutsyk M.D., Shevchenko L.Yu. Laboratory diagnostics 2001. 3. P. 43-45. Ukrainian (Киселик І.О. Особливості визначення нітратів та нітритів в периферичній крові у хворих на вірусні гепатити та при синдромі жовтяниці іншої етіології / Киселик І.О., Луцик М.Д., Шевченко Л.Ю. // Лабораторна діагностика - 2001. - № 3. - С. 43-45).
11. Kolluru GK A tale of two gases: NO and H₂S, foes or friends for life? Kolluru GK, Shen X, Kevil CG. Redox Biol. 2013 May 23;1:313-8. doi: 10.1016/j.redox.2013.05.001.
12. Korolyuk M.A. Method of determining the activity of catalase. Korolyuk M.A., Ivanova LI., Mayorova I. G., Tokarev V. Ye. Laboratornoye delo 1988. 1. P.16-19. Russian (Королук М. А. Метод определения активности каталазы / Королук М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. // Лабораторное дело. -1988.-№ 1.- С.16-19).
13. Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein determination with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 1951. 193. P. 265-275.
14. Malyarskaya NV Endothelial dysfunction as a universal predictor of development of cardiovascular pathology and the possibility of its correction in the practice of family physician. Malyarskaya NV, Kalinichenko M. A. Medicines of Ukraine 2017. 1(207). P. 38-41. (Малярська М.В. Ендотеліальна дисфункція як універсальний предиктор розвитку серцево-судинної патології та можливості її корекції в практиці сімейного лікаря / Малярська Н.В., Калініченко М.А.// Ліки України - 2017. - № 1(207). С. 38-41).
15. Martyshin O.O. Arterial hypertension: the choice of the optimal solution of the problem. Ukrainian medical journal. 2017. 5(121). P.131-133. Ukrainian (Марты-

- шин О. О. Артериальная гипертензия: выбор оптимального решения проблемы // Украинський медичний часопис.-2017.--№ 5(121).-С.131-133).
16. Nagpure BV Interaction of Hydrogen Sulfide with Nitric Oxide in the Cardiovascular System. Nagpure BV, Bian JS. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016:6904327. doi: 10.1155/2016/6904327. Epub 2015 Nov 10.
 17. Mogilnik AI Contemporary notions about endothelial dysfunction / Mohil'nik AI, Shumeiko O.G. *Vestnik VDNZU "Ukrainian Medical Dentistry Academy"* - 2013. Vol. 13 2(42). S. 268-272. (Могильник А.І. Сучасні уявлення про ендотелію дисфункцію / Могильник А.І., Шумейко О.Г.// Вісник ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія" - 2013.- том. 13 - № 2(42). - С. 268-272).
 18. Notebook of a practical doctor - 3. 1997. P. 20. Russian (Записная книжка практического врача - №3 - 1997 20с).
 19. Pavluk H. Biomarkers of antioxidant status and lipid peroxidation in elderly patients with hypertension. H. Pawluk, R. Pawluk, J. Robaczewska [et al.]. *Redox Rep*. 2017. Nov; 22(6) ;542-546.
 20. Sapathy A.L. Metabolic peculiarities of nitric oxide in the formation of endothelial dysfunction for cardiovascular diseases. Sapathiy A.L., Kupnovitskaya I.G. *Medicines of Ukraine* 2008. 6(122). P. 82-86. (Сапатий А.Л. Метаболічні особливості оксиду азоту у формуванні ендотеліної дисфункції за серцево-судинних захворювань / Сапатий А.Л., Купновицька І.Г.// Ліки України - 2008. - № 6(122). - С. 82-86).
 21. Shapoval L.M., Dmitrenko O.V., Pobigailo L.S., Stepanenko L.G., Kotsyuruba A.V., Sagach V.F. The contribution of hydrogen sulfide to the nervous control of blood circulation- *Physiological Journal* 2014, Vol. 60. 3: P. 97-98. Ukrainian (Л.М. Шаповал, О.В. Дмитренко, Л.С. Побігайло, Л.Г. Степаненко, А.В. Коцюрuba, В.Ф. Сагач Внесок сірководню в нервовий контроль функції кровообігу- *Фізіологічний журнал* - Т. 60. №3 - 2014 - С. 97-98).
 22. Skybchik V.A., Solomenchuk T.M. Practical Aspects of Modern Cardiology, in "MS", 2017. В.А. Ukrainian (Скибчик. Т.М. Соломенчук, Практичні аспекти сучасної кардіології, в-во "Мс", 2017).
 23. Timurbulatov M.A. Metod of increasing free radical oxidation of lipid-containing blood components and its diagnostic value. M.A. Timurbulatov, E.I. Seleznev. *Laboratory work*. 1981. 4. p. 209-211. Russian (Тимурбулатов М.А. Метод повышения свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / М.А. Тимурбулатов, Е.И. Селезнев // Лабораторное дело. - 1981. - № 4. - С. 209 - 211).
 24. Zhu X. Vaccarin administration ameliorates hypertension and cardiovascular remodeling in renovascular hypertensive rats. X. Zhu, Z. Zhou, Q. Zhang [et al.]. *J Cell Biochem* 2018. Jan; 119(1);926-937.
 25. <https://spravochnik.synevo.ua/ru/hypot-hyp-nadpochechnikovaia/cortisol-sivorotka.html>