

УДК 616.831-005.4-008.6-06:617.75]-085:615.225

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.4.221234>

**Ван Цзи Вей,
О.В. Погорелов
С.В. Бобокало*,
О.М. Бараненко,
Чунь Лю**

**ЕФЕКТИ ДИГІДРОКВЕРЦЕТИНУ
(ДГК «Р» КРАПЛІ) В ПАЦІЄНТІВ
ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНИХ ТРАНЗИТОРНИХ
ІШЕМІЧНИХ АТАК З ПОРУШЕННЯМИ ЗОРУ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра неврології
(зав. – д. мед. н., доц. О.І. Кальбус)
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
Національний фармацевтичний університет*
кафедри косметології та ароматології
вул. Пушкінська, 53, Харків, 61002, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: aleksei.pogorelov@gmail.com
National University of Pharmacy*
Department of Cosmetology and Aromology,
Pushkinskaya str., 53, Kharkiv, 61002, Ukraine
e-mail: bobo7sv@gmail.com

Цитування: Медичні перспективи. 2020. Т. 25, № 4. С. 81-87

Cited: Medicni perspektivi. 2020;25(4):81-87

Ключові слова: дигідрокверцетин, транзиторні порушення зору, артеріальна гіпертензія, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, транзиторні ішемічні атаки

Ключевые слова: дигидрокверцетин, преходящие нарушения зрения, артериальная гипертензия, гипоксическо-ишемическая энцефалопатия, транзиторные ишемические атаки.

Key words: dihydroquercetin, transient visual disorders, arterial hypertension, hypoxic-ischemic encephalopathy, transient ischemic attacks

Реферат. Эффекты дигидрокверцетина (ДГК "Р" капли) у пациентов после перенесенных транзиторных ишемических атак с нарушениями зрения. Ван Цзы Вэй, Погорелов А.В., Бобокало С.В., Бараненко А.Н., Чунь Лю. Проведено исследование 48 больных в возрасте от 33 до 79 лет (средний возраст – 62,6 года) с преходящими ишемическими атаками (ТИА) и нарушениями зрения, обусловленные цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ). 24 пациента из этой группы прошли лечение по критериям GCP и стандартам помощи при острых нарушениях мозгового кровообращения, ТИА и приемом дигидрокверцетина «ДГК «Р» в каплях в дозировке 7 капель 2 раза в сутки 10 дней подряд. Все пациенты имели артериальную гипертензию (АГ) 1-2 ст. Контрольная группа состояла из 26 мужчин и 20 женщин сопоставимого возраста (n=46, средний возраст – 65,9 года), без церебральных ишемических событий и нарушений зрения, с данными этой группы были сравнены нейрофизиологические показатели зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) и состояние микроциркуляторного русла (МЦР). Критерии исключения: острые сердечные заболевания, аритмии, диабет 1-2 типа, глаукома, вторичные типы АГ и АГ 3 ст., геморрагии и наследственные цереброваскулярные синдромы. Оценка влияния «ДГК «Р» на такие показатели МЦР (составляющие ретинопатии), как периваскулярный отек, периваскулярные микрогеморрагии, артериоловеноулярный коэффициент, проведена по результатам компьютерной фотометрии морфологических особенностей сосудов глазного дна и биомикроскопии сосудистых слоев бульбарной конъюнктивы. По данным распределения количества ТИА, стадии ретинопатии и возраста, связь ТИА была со стадией РП или другими факторами, но не возрастом больных. Пациенты с ТИА с нарушениями зрения при ЦВЗ в 72,98% имели артериальную гипертензию, ретинопатии 1-3 ст. и нарушения функций зрительного нерва определялись без исключения. При применении ДГК "Р" установлена положительная динамика восстановления капиллярной проницаемости (в 71,43%±12,07 при ретинопатиях 1-2 ст. по сравнению с 38,46% без) и менее выраженная при периваскулярных микрогеморрагиях. Такие положительные эффекты в проведенном исследовании имели характер тенденции (OR 2,87; p=0,08 для периваскулярного отека и OR 2,77; p=0,08 для микрогеморражий). Выявлена эффективность «ДГК «Р» в ДГК восстановлении нарушенных функций зрительного нерва по данным зрительных вызванных потенциалов (для N0 компонента ЗВП; OR 2,87; p=0,041) при применении дозы 7 капель 2 раза в сутки 10 дней подряд, что определяет перспективу дальнейшего исследования препарата «ДГК «Р», содержащего дигидрокверцетин, при ЦВЗ.

Abstract. Effects of dihydroquercetin (DHQ “P” drops) in patients with previous transitory ischemic attacks associated with visual disorders. Wang Zi Way, Pohorielov O.V., Bobokalo S.V., Baranenko O.M., Chun Liu. A study involved 48 patients aged 33 to 79 years (average age – 62.6 years) with transient ischaemic attacks (TIA) and visual disorders, caused by cerebrovascular diseases (CVD). 24 patients from this group underwent treatment by GCP criteria and medical care standards in acute brain blood supply disturbances, TIA and therapy with dihydroquercetin “DHQ” “P” drops in the dose of 7 drops, twice a day for 10 days. All the patients had arterial hypertension (AH) stage 1-2. Control group consisted of 26 men and 20 women of comparable age (n=46; average age - 65.9 years) without cerebral ischemic events and visual disorders, findings regarding neurophysiological parameters of visually evoked potentials (VEP) and microcirculatory system state (MCS) were compared. Exclusion criteria: acute heart diseases, type 1-2 diabetes mellitus, glaucoma, secondary types of arterial hypertension and AH stage 3, hemorrhages and hereditary cerebrovascular syndromes. Assessment of the “DHQ” “P” influence on such microcirculatory system parameters (retinopathy components) as perivascular edema, perivascular microhemorrhages, arterio-venular coefficient was carried out by results of the fundus oculi vessels computed photometry and biological microscopy of the bulbar conjunctival vessel layers. According to the data regarding distribution of TIA amount, retinopathy stage and age, correlation of TIA was conditioned by retinopathy stage and other factors except of patients’ age. Patients with TIA associated with visual disorders in presence of CVD suffered from arterial hypertension in 72.98%. Stage 1-3 of retinopathy and optic disc functional disorders were all detected. In case of therapy with “DHQ” “P” the positive changes in dynamic regarding capillary permeability restoration (in 71.43%±12,07, in retinopathy stage 1-2 in comparison with 38.46% without it) were established and less pronounced – in case of perivascular microhemorrhages. Such positive effects in the conducted study were characterized as tendency pattern (OR 2.87; p=0.08 for perivascular edema and OR 2.77; p=0.08 for microhemorrhages). The efficacy of therapy with “DHQ” “P” in restoration of impaired optic disk functions according to the data of VEP (for NO component of VEP; OR 2.87; p=0.041) in the dosage of 7 drops twice a day during 10 days in case of CVD was revealed; this determines the perspective of further investigation of “DHQ” “P” which contains dihydroquercetin.

Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ), до яких належать також гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК), займають перші сходинки рейтингу чинників смертності та інвалідності, становлять значну медичну, економічну, соціальну проблеми [5, 6, 8, 9, 13]. Транзиторні ішемічні атаки (ТІА) (включно з ТІА з порушеннями зору, які виявляються у 20-25% усіх ТІА [6, 9]), частково внаслідок серцево-судинних захворювань, при ЦВЗ не є випадковими ішемічними подіями, а закономірним етапом дегенеративно-дистрофічних порушень судин різного типу: м’язових, мікроциркуляторного русла (МЦР). Такі процеси призводять до так званих «хвороб малих судин» («small vessels disease»), «гіпоксично-ішемічної енцефалопатії» (hypoxic-ischemic encephalopathy за ICD-11 класифікацією) [5, 6, 8, 13]. Одним із чинників таких судинних і пов’язаних церебральних порушень є оксидативний стрес, порушення функцій клітинних мембран, співвідношень ліпропротеїдів крові, обміну протеїнів та нейромедіаторів [7, 11, 12]. Фармакологічна протекція, профілактика розвитку і лікування таких станів є актуальним завданням сучасної ангіоневрології, фармакології. Одним з перспективних препаратів рослинного походження групи біофлавоноїдів, що вірогідно мають ефективність при описаних станах, є дигідрокверцетин [7, 11, 12], оцінка клінічної ефективності якого була метою проведеного дослідження.

Мета роботи – визначення ефективності дигідрокверцетину (ДГК «Р» у краплях) у пацієнтів з ЦВЗ, які раніше переносили ТІА з порушеннями зору, у відновленні функцій мікроциркуляторного русла та зорового нерва.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено обстеження 48 хворих віком від 33 до 79 років (середній вік – 62,6 року, 22 жінки та 26 чоловіків) з транзиторними порушеннями зору, що не зумовлені іншими доведеними чинниками, ніж порушеннями церебрального кровообігу. 24 пацієнти пройшли лікування за критеріями GCP та стандартами допомоги при ГПМК, ТІА [6, 8, 9, 13], 24 пацієнти додатково приймали ДГК «Р» у дозуванні 7 крапель 2 рази на добу 10 діб поспіль. Наукове дослідження розглянуто на засіданні комісії з питань біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» та визнано таким, що відповідає загальноприйнятим нормам моралі, вимогам дотримання прав, інтересів та особистої гідності учасників дослідження. Ризик для суб’єктів дослідження під час виконання роботи був відсутній (номер протоколу № 6 від 04.10.2019). Усі пацієнти групи дослідження мали артеріальну гіпертензію (АГ) 1-2 ст. Контрольна група складалась з 26 чоловіків та 20 жінок порівняного віку (n=46; середній вік – 65,9 року) без церебральних ішемічних подій і порушень зору, з даними цієї групи було порівняно нейрофізіологічні показники (дані зорових викликаних

потенціалів – ЗВП) і стан мікроциркуляторного русла (МЦР). Критерії виключення: гострі серцеві захворювання, аритмії, діабет 1-2 типу, глаукома, вторинні типи АГ та АГ 3 ст., гемо-рагії та спадкові цереброваскулярні синдроми [5]. Це робота є частиною дисертаційного дослідження, у ній викладено результати клінічних, нейрофізіологічних досліджень ЗВП [1, 2, 3, 7, 12], (Медик-ХАИ, 21 каналний апарат ЕЕГ та ВП). Стан очного дна досліджено методом прямої офтальмоскопії, периметрія - на автоматизованому сферопериметрі Zeiss Humphrey 720. Класифікація ступеня ретинопатії (РП) проведена за Кейтом-Вагнером [8, 13]. Первинна обробка отриманих даних проводилась методами описової статистики за допомогою пакетів програм Microsoft Office Excel-2003® (№ 74017-641-9475201-57075) (Microsoft Corporation, США)

та Statistica v6.1 (StatSoft Inc., США) (сер. № AJAR909E415822FA) з представленням результатів для кількісних ознак у вигляді: кількості спостережень (n), середньої арифметичної (M), стандартної помилки середньої величини (m), для якісних ознак у вигляді відносних показників – інтенсивних та екстенсивних, виражених у %±m (стандартна помилка), показників наочності. Оцінка вірогідності відмінностей бінарних та середніх для всіх вибірок – за відповідними до вибірок критеріями Стьюдента (t) та odds ratio (OR) із зазначенням границь CI (confidence interval) та значень p (significance level) [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Описову статистику групи, розподіл за віком, стадією ретинопатії наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів групи дослідження за віком, статтю, стадією ретинопатії, n=48

Вік пацієнтів	Чол, n=26	З них з РП 1-2ст.,	З них з РП 3ст.,	Жін., n=22	З них з РП 1-2ст.,	З них з РП 3ст.,	Всього n=48
25 – 44	5	4	1	4	3	1	9
%	55,56	80,0	20,0	44,4	75,0	25,0	18,75
±m	16,56	17,89	17,89	16,56	21,65	21,65	5,63
45 – 59	10	5	5	8	4	4	18
%	55,56	50,0	50,0	44,4	50,0	50,0	37,5
±m	11,71	15,81	15,81	11,71	17,68	17,68	6,99
60-74	11	6	5	10	5	5	21
%	52,38	54,55	45,45	47,62	50,0	50,0	43,75
±m	10,9	15,01	15,01	10,9	15,81	15,81	7,16
Всього (n=48)	26	15	11	22	12	10	48
%	54,17	57,69	47,31	45,83	54,55	45,5	
±m	7,19	9,69	9,69	7,19	10,62	10,62	

Примітка. РП – ретинопатія. Розподіл за віком за класифікацією ВООЗ.

У віці 25-44 роки було 9 пацієнтів, усі з АГ, 2 з ретинопатією 3 ст., яка в сучасній медичній практиці не є частим станом внаслідок превентивних методів контролю АГ. У віці 45-59 років було 18 пацієнтів, з них 9 (50%) з РП 3 ст. У віці

60-75 років був 21 пацієнт, з РП 3 ст. 10 (47,62%). АГ діагностована у 18 (69,23%) чоловіків та 17 (77,27%) жінок, у цілому в групі в 72,98%. У групі дослідження був рівномірний розподіл РП за статтю, тому надалі аналіз

отриманих даних стосувався чоловіків і жінок разом. Оцінка впливу ДГК на такі показники РП, як периваскулярний набряк (ПВН), периваскулярні мікрогеморагії (ПВМГ), артеріоло-веноулярний коефіцієнт (АВК) проведена за результатами комп'ютерної фотометрії морфологічних особливостей судин МЦР (офтальмоскопія очного дна та біомікроскопія судинних шарів бульбарної кон'юнктиви) при прийомі

ДГК та без цього біофлавоноїдного комплексу. За даними розподілу кількості випадків ТІА, стадії РП та віку (табл. 1) можливо вважати (стосується даних у групі досліджених), що зв'язок розвитку ТІА пов'язаний зі стадією РП або іншими факторами, але не з віком (розподіл від 20% до 50% без достовірних відмінностей за віком), тому надалі проводився аналіз отриманих даних з урахуванням стадій РП.

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів залежно від стадії ретинопатії та динаміки показників ПВН, ПВМГ, АВК при ДГК та без ДГК, n=48

		ПВН	ПВМГ	АВК	OR, p
1-2 ст. РП n=27	ДГК, n=14	10	10	3	ПВН = 4,0; p = 0,09 ПВМГ = 2,14; p = 0,34 АВК = 0,90; p = 0,91
	Без ДГК, n=13	5	7	3	
3 ст. РП n=21	ДГК, n=10	3	5	1	ПВН = 1,92; p = 0,52 ПВМГ = 4,5; p = 0,13 АВК = 3,63; p = 0,44
	Без ДГК, n=11	2	2	0	
1-3 ст. РП n=48	ДГК, n=24	13	15	4	ПВН = 2,87; p = 0,08 ПВМГ = 2,77; p = 0,08 АВК = 1,4; p = 0,68
	Без ДГК, n=24	7	9	3	

Примітки. ПВН – периваскулярний набряк, ПВМГ - периваскулярні мікрогеморагії, АВК - артеріоловеноулярний коефіцієнт. Динаміка оцінена як бінарна (да/ні) при окреслених змінах показників за оцінкою фотометрії. OR – odds ratio, p – significance level.

Пацієнти з РП 1-2 ст., що отримували ДГК «Р», у 71,4% мали задовільний результат динаміки ПВН і ПВМГ за принципами оцінки симптомів у класифікації Кейта-Вегенера [8], також ураховано частку суб'єктивізму такої оцінки як загальноприйнятий факт. Пацієнти з РП 1-2 ст., що не отримували препарат, мали подібну динаміку вираженості симптомів (ПВН) у 38,46% та 53,85% для ПВМГ з показниками odds ratio (OR) 4,0 для ПВН та 2,14 для ПВМГ в обох випадках $p > 0,05$. Врахування значної різниці абсолютних показників позитивної динаміки при застосуванні ДГК «Р» спрямовує напрямок подальших досліджень у більшій за репрезентативністю вибірці хворих. Об'єктивна оцінка симптоматики РП проведена за показником АВК, який був зміненим у більшості хворих і вираховується як відношення розмірів, але при всіх стадіях РП не виявлено достовірної динаміки або тенденції його змін. У хворих з РП 3 ст. позитивна динаміка ПВН і ПВМГ виявлена тільки від 18 до 30% випадків незалежно від прийому ДГК з показниками odds ratio (OR) нижче рівня достовірності (ПВН – 2,87; $p = 0,08$;

ПВМГ=2,77; $p = 0,08$; АВК=1,4; $p = 0,68$). Розподіл пацієнтів залежно від ступеня ретинопатії та динаміки ЗВП на 10-у добу прийому ДГК наведено в таблиці 3. Доцільність такого аналізу обґрунтовується відомими даними про наявність відношень між ЗВП та оксидативним стресом при різних моделях АГ [12].

Дослідження ЗВП проведено на спалах червоного світла, враховано ЛП початкових компонентів відгуку (N0, у групі контролю в 95% становив до 20 мс) і кінцевий N3 (у групі контролю в 95% становив до 280 мс). Компоненти N0 відповідальні за відгук зорового нерва, N3 – кінцевий компонент переважно кірково-лімбікоретикулярного комплексу, відповідальний за активність цих структур зорового аналізатора [1, 2, 3]. За отриманими даними, неможливо виявити преференції у відновленні показників відгуку для N0 або N3 роздільно в кожній стадії РП, але в підсумку виявлено достовірні відмінності в кількості пацієнтів з кращими результатами відновлення при прийомі ДГК для N0 порівняно з N3 компонентом (N0=2,87; 0,87-9,44; $p = 0,041$; N3=1,73; $p = 0,18$).



**Розподіл пацієнтів залежно від ступеня ретинопатії
та динаміки ЗВП на 10-у добу прийому ДГК, n=48**

		N0	N3	OR; (95% CI), p
1-2 ст. РП n=27	ДГК, n=14	10	8	N0=2,91; 0,59-14,32; p=0,093 N3=2,13; 0,45-9,94; p=0,16
	Без ДГК, n=13	6	5	
3 ст. РП n=21	ДГК, n=10	3	2	N0= 4,28; 0,36-50,19; p=0,12 N3=1,12; 0,18+; p=0,45
	Без ДГК, n=11	1	2	
1-3 ст. РП n=48	ДГК, n=24	13	10	N0= 2,87; 0,87-9,44; p=0,041* N3=1,73; 0,65+ p=0,18
	Без ДГК, n=24	7	7	

Примітки: OR - odds ratio; p – significance level. N0 – негативний нульовий компонент, ЛП – латентний період, А – значення N0 або N3 у мкВ; усі значення – на 10-у добу лікування. Показники ЗВП враховані як бінарні перемінні за ознакою: повернуті до референтних значень групи контролю – так/ні. Класифікація ретинопатії за Кейтом-Вагнером, IV ст. не було в дослідженні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За отриманими даними група дослідження була однорідною за етіологію (ЦВЗ) походження ТІА, що впливає на достовірність оцінки дії ДГК. У групі пацієнти з ТІА та транзиторними порушеннями зору в 72,98% мали АГ (у 18 (69,23%) чоловіків та 17 (77,27%) жінок), що розцінено як фактор впливу на розвиток РП, які виявлялись без винятку, як і порушення функцій зорового нерва, що було оцінено за результатами ЗВП. При застосуванні ДГК «Р» та оцінки симптомів капілярної проникності і периваскулярних мікрогеморагій, позитивних результатів досягнуто в 71,43%±12,07 при ретинопатіях 1-2 ст. порівняно з 38,46% без ДГК. Значний розкид кількості пацієнтів з препаратом та без нього викликає значну зацікавленість у продовженні дослідження на більших за розміром вибірках пацієнтів з ЦВЗ. На жаль, такі позитивні ефекти в проведеному дослідженні мали тільки характер тенденції (OR 2,87; p=0,08 для периваскулярного набряку та OR 2,77; p=0,08 для параметра мікрогеморагій), що не заперечує можливість доказового виявлення капіляростабілізуючого ефекту ДГК у більших групах дослідження. Внаслідок порушень мікроциркуляції в пацієнтів з таким типом ТІА було виявлено порушення ЛП відгуку зорового нерва та кіркових, лімбікоретикулярнопов'язаних структур мозку. У процесі відновлення цих функціональних показників

ефективність ДГК «Р» виявилась статистично вираженою при застосуванні дози 7 крапель 3 рази на добу 10 діб поспіль (для N0 компонента ЗВП; OR становив 2,87; CI=0,87-9,44; p=0,041).

ВИСНОВКИ

1. Пацієнти з ТІА з порушеннями зору при ЦВЗ у 72,98% мали АГ, ретинопатії 1-3 ст. та порушення функцій зорового нерва виявлялись без винятку.

2. При застосуванні ДГК «Р» установлена позитивна динаміка відновлення капілярної проникності (у 71,43%±12,07 при ретинопатіях 1-2 ст. порівняно з 38,46% без ДГК) та менш виражена при периваскулярних мікрогеморагіях. Такі позитивні ефекти в проведеному дослідженні мали характер тенденції (OR 2,87; p=0,08 для периваскулярного набряку та OR 2,77; p=0,08 для мікрогеморагій), що визначає перспективу додаткових, більших за вибіркою досліджень дії ДГК на стан мікроциркуляції.

3. Виявлено ефективність ДГК «Р» у відновленні порушених функцій зорового нерва за даними зорових викликаних потенціалів (для N0 компонента ЗВП; OR 2,87; CI=0,87-9,44; p=0,041) при застосуванні дози 7 крапель 2 рази на добу 10 діб поспіль.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Погорелов О. В. Діагностична значущість зорових викликаних потенціалів при церебральних ішемічних порушеннях внаслідок церебрального атеросклерозу. *Медичні перспективи*. 2010. Т. 15, № 2. С. 54-57.
2. Погорелов О. В. Динаміка та стабільність в часі зорової викликанної активності головного мозку при церебральному атеросклерозі. 2009. *Укр. вісник психоневрології*. Т. 17, № 4. С. 18-22.
3. Cerri E. Visual Evoked Potentials in Glaucoma and Alzheimer's Disease. *Methods Mol. Biol.* 2018. Vol. 1695. P. 69-80. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7407-8_7
4. Effects of curcumin on cardiovascular risk factors in obese and overweight adolescent girls: a randomized clinical trial / S. Saraf-Bank et al. *Sao Paulo Med J.* 2019. 4 Nov. DOI: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2018.0454120419>
5. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Web: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.
6. Kobayashi A. European Academy of Neurology - European Stroke Organisation consensus statement and practical guidance for pre-hospital management of stroke. *Eur. J. Neurol.* 2018. Vol. 25, No. 3. P. 425-433. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.13539>
7. Nakagawa T., Ohta K. Quercetin Regulates the Integrated Stress Response to Improve Memory. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, No. 11. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20112761>
8. Novel Classification of Early-stage Systemic Hypertensive Changes in Human Retina Based on OCTA Measurement of Choriocapillaris / K. Takayama et al. *Sci Rep.* 2018. Vol. 8, No. 1. P. 15163. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33580-y>
9. Spectrum of Transient Visual Symptoms in a Transient Ischemic Attack Cohort / P. C. Lavallée et al. *Stroke.* 2013. Vol. 44. P. 3312-3317. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002420>
10. Stirling W. D. Textbooks for Learning Statistics: Public CAST e-books. 2013. URL: http://cast.massey.ac.nz/collection_public.html.
11. The Fluid Aspect of the Mediterranean Diet in the Prevention and Management of Cardiovascular Disease and Diabetes: The Role of Polyphenol Content in Moderate Consumption of Wine and Olive Oil / P. Ditano-Vázquez et al. *Nutrients.* 2019. Vol. 11, No. 11. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11112833>
12. The relationship between oxidative stress markers and visual evoked potentials in different hypertension models / A. Y. Göçmen et al. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2014. Vol. 14, No. 6. P. 498-504. DOI: <https://doi.org/10.5152/akd.2014.4923>
13. Whelton P. K. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/ AGS/ APhA/ ASH/ ASPC/ NMA/ PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018. Vol. 71. P. 1269-1324. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066>

REFERENCES

1. Pohorielov OV. [Diagnostic significance of visual stimulated potentials in cerebral ischemic disorders due to cerebral atherosclerosis]. *Medical perspectives.* 2010;15(2):1-4. Ukrainian.
2. Pohorielov OV. [Dynamics and stability in time of the visual brain activity at patients with cerebral atherosclerosis]. *Ukrainian Herald of Psychoneurology.* 2009;17(4):18-22. Ukrainian
3. Cerri E. Visual Evoked Potentials in Glaucoma and Alzheimer's Disease. *Methods Mol. Biol.* 2018;1695:69-80. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7407-8_7
4. Saraf-Bank S, Ahmadi A, Paknahad Z, Maracy M, Nourian M. Effects of curcumin on cardiovascular risk factors in obese and overweight adolescent girls: a randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J.* 2019;4. doi: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2018.0454120419>
5. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. [Internet]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.
6. Kobayashi A. European Academy of Neurology - European Stroke Organisation consensus statement and practical guidance for pre-hospital management of stroke. *Eur. J. Neurol.* 2018;25(3):425-33. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.13539>
7. Nakagawa T, Ohta K. Quercetin Regulates the Integrated Stress Response to Improve Memory. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(11). doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20112761>
8. Takayama K, Kaneko H, Ito Y, Kataoka K, Iwase T, Yasuma T, et al. Novel Classification of Early-stage Systemic Hypertensive Changes in Human Retina Based on OCTA Measurement of Choriocapillaris. *Sci Rep.* 2018;8(1):15163. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33580-y>
9. Lavallée PC, Cabrejo L, Labreuche J, Mazighi M, Meseguer E, Guidoux C, Abboud H, Lapergue B, Klein IF, Olivot Jean-Marc, Sirimarco G, Gonzales-Valcarcel J, Touboul Pierre-Jean, Amarenco P. Spectrum of Transient Visual Symptoms in a Transient Ischemic Attack Cohort. *Stroke.* 2013;44:3312-7. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002420>
10. Stirling WD. Textbooks for Learning Statistics: Public CAST e-books. 2013. [Internet]. Available from: http://cast.massey.ac.nz/collection_public.html
11. Ditano-Vázquez P, Torres-Peña JD, Galeano-Valle F, Pérez-Caballero AI, Demelo-Rodríguez P, Lopez-Miranda J, Katsiki N, Delgado-Lista J, Alvarez-Sala-Walther LA. The Fluid Aspect of the Mediterranean Diet

in the Prevention and Management of Cardiovascular Disease and Diabetes: The Role of Polyphenol Content in Moderate Consumption of Wine and Olive Oil. *Nutrients*. 2019;11:11. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11112833>

12. Göçmen AY, Celikbilek A, Hacıoğlu G, Tanık N, Açar A, Yargıçoğlu P, Gümüşlü S. The relationship between oxidative stress markers and visual evoked potentials in different hypertension models. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2014;14(6):498-504. doi: <https://doi.org/10.5152/akd.2014.4923>

13. Whelton PK. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71:1269-324. doi: <https://doi.org/10.1161/HYP.000000000000066>

Стаття надійшла до редакції
13.12.2019

