

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого
Институт медицинского образования

На правах рукописи

Кулик Надежда Александровна

ОЦЕНКА ПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ
АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЕ СОПРЯЖЕНИЕ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ПРИ СТРЕССЕ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ
ЖИВОТНЫХ

14.01.04 – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
академик РАН
доктор медицинских наук
профессор Вебер В.Р.

Великий Новгород – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. АГ – стрессобусловленное заболевание.....	12
1.2. Прогностическое значение поражения органов мишеней при АГ.....	20
1.3. Ремоделирование сердца при артериальной гипертензии	
1.3.1. Диастолическая дисфункция и гипертрофия ЛЖ.....	22
1.3.2. Ремоделирование миокарда. Роль фиброза миокарда.....	24
1.4. Ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии	
1.4.1. Сосудистое ремоделирование.....	29
1.4.2. Ремоделирование сосудов на клеточном и субклеточном уровне.....	33
1.5. Взаимосвязь ремоделирования миокарда и сосудов.....	39
1.6. Сердечно-сосудистое сопряжение.....	42
1.7. Возможности коррекции ремоделирования сердца и сосудов при АГ.....	45
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Характеристика участников клинического блока исследования.....	50
2.2. Методы клинического блока исследования.....	51
2.3. Материал исследования экспериментального блока.....	55
2.4. Методы исследования экспериментального блока.....	57
ГЛАВА 3. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА И СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	
3.1. Варианты сочетаний изменений диастолической функции левого желудочка и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных артериальной гипертензией.....	60
ГЛАВА 4. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА В МИОКАРДЕ ЖЕЛУДОЧКОВ, В АОРТЕ И БЕДРЕННОЙ АРТЕРИИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА	
4.1. Изменения внеклеточных пространств в миокарде желудочков, в стенке	

брюшной аорты и бедренной артерии крыс линии Вистар при моделировании хронического адренергического стресса.....	68
4.2. Изменения внеклеточных пространств в миокарде желудочков, в стенке брюшной аорты и бедренной артерии крыс линии Вистар при моделировании хронического холинергического стресса.....	73
4.3. Изменения плотности коллагена в миокарде желудочков, в стенке брюшной аорты и бедренной артерии при моделировании хронического адренергического и хронического холинергического стресса.....	79
4.4. Влияние эналаприла на внеклеточные пространства и плотность коллагена при моделировании различных вариантов хронического стресса по оси: миокард – аорта – бедренная артерия.....	88
4.5. Структурные изменения меди аорты при моделировании различных вариантов хронического стресса	102
4.6. Структурная и количественная оценка эластина меди брюшного отдела аорты при моделировании различных вариантов хронического стресса.....	108
ГЛАВА 5. ДИНАМИКА ВАРИАНТОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО СОПРЯЖЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ	
5.1. Изменения диастолической функции левого желудочка и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных артериальной гипертензией под влиянием длительной терапии лизиноприлом.....	112
5.2. Сердечно-сосудистое сопряжение у здоровых и больных артериальной гипертензией до и после лечения лизиноприлом.....	118
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	125
ВЫВОДЫ.....	132
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	134
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	135
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	136
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Несмотря на большое количество работ, посвященных эссенциальной артериальной гипертензии, многие вопросы патогенеза развития артериальной гипертензии (АГ) остаются неясными. В течение нескольких десятилетий теории развития АГ эволюционировали от понимания нейрогенных механизмов до патоморфологических изменений и роли генетических и сердечно-сосудистых факторов риска [41, 61, 78, 86, 94, 118, 229, 272, 274, 304]. Еще Г.Ф. Ланг определил АГ как следствие "психического перенапряжения". Бесспорным на сегодняшний день является постулат о том, что гипертоническая болезнь – это стрессобусловленное заболевание, которое характеризуется гиперактивацией симпатoadреналовой системы [73, 93, 195, 196, 212, 275, 307].

Немалый интерес для практической кардиологии представляет изучение вопроса, как первично или вторично при хроническом стрессе развивается поражение органов мишеней у больных АГ [60, 68, 78, 127, 175, 245, 288]. Действительно ли артериальная жесткость предшествует развитию дисфункции левого желудочка или же эти ли процессы идут параллельно? В настоящее время накоплено достаточно данных о том, что структурные и функциональные изменения, возникающие в сердце и сосудах при АГ, являются не только компенсаторной реакцией, а служат независимым негативным прогностическим фактором [45, 51, 113, 125, 168, 188, 299]. Перспективным представляется изучение факторов, способствующих нарушению оптимального взаимодействия между левым желудочком и артериальной системой. Возможно, прогноз и тактика лечения больных АГ будут определяться в зависимости от превалирования поражения сердца или сосудов.

Известно, что в развитие жесткости, как сердца, так и сосудов значительную роль играют профибротические процессы [57, 58, 74, 110, 174]. Показано, что у больных артериальной гипертензией и в эксперименте реакция

на стресс может протекать с различным вегетативным сопровождением [30, 91]. В работах В.Р. Вебера и соавт. [31] выявлено, что при различных моделируемых вариантах стресса в эксперименте по-разному протекает выработка макрофагами и эндотелиоцитами факторов роста фибробластов TGF- β 1 и FGF-2. В экспериментальном блоке нашей работы предполагается доказать или опровергнуть предположение о том, что при различном вегетативном сопровождении стресса возможна разная профибротическая активность в сосудах и в миокарде. Решению данного вопроса посвящен блок экспериментального исследования с морфометрическим изучением структуры изменений миокарда и сосудов.

Лечение у больных АГ направлено не только на нормализацию АД, но и на регресс изменений в органах мишенях. Особенно этот вопрос актуален для артериальной гипертензии II степени II стадии, когда симптомы болезни уже выражены, однако есть возможность обратных структурно-функциональных изменений. Идет ли регресс ремоделирования сердца и сосудов параллельно при назначении современной антигипертензивной терапии или же это носит разнонаправленный эффект. Для практической кардиологии ответы на эти вопросы имеют первостепенное значение. Поэтому изучение поставленных в работе вопросов актуально, позволит уточнить некоторые вопросы патофизиологии артериальной гипертензии и определить оптимальные подходы к терапии.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на то, что эхокардиография является обязательной неинвазивной методикой диагностики процессов ремоделирования миокарда и сосудов у больных с АГ, в настоящее время основной упор делается на выявление типов гипертрофии левого желудочка без учета взаимосвязи между ранними проявлениями ремоделирования миокарда (ДФЛЖ) с изменениями в стенке магистральных сосудов. Немаловажным является факт определение

сопряжения ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных АГ не только до лечения, но и на фоне терапии, поскольку разнонаправленное действие антигипертензивной терапии на обратное развитие структурного ремоделирования сердца и сосудов тоже может приводить к нарушению оптимального равновесия между жесткостью миокарда ЛЖ и жесткостью сосудистого русла.

На сегодняшний день недостаточно изучены механизмы развития фиброза у больных АГ. Известно, что значительный вклад в развитие АГ вносит гиперактивация симпатoadреналовой системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Однако каков вклад парасимпатической нервной системы в процессы сердечно-сосудистого ремоделирования? Зависит ли опережающее ремоделирование миокарда или магистральных сосудов от вегетативного сопровождения стресса с преимущественным превалированием адренергических или холинергических влияний? Остается неясным как происходит регресс структурных изменений миокарда и магистральных сосудов под влиянием антигипертензивной терапии.

Цель исследования

Оценить варианты сопряжения ремоделирования сердца и сосудов у больных артериальной гипертензией и при экспериментальном стрессе, а также возможности воздействия на них ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Задачи исследования

1. Сопоставить изменения диастолической функции левого желудочка с изменениями комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных артериальной гипертензией.
2. Оценить варианты сердечно-сосудистого сопряжения у больных артериальной гипертензией и их связь с вегетативной регуляцией.

3. Исследовать ремоделирование внеклеточного матрикса в миокарде, аорте и бедренной артерии при моделировании хронического адренергического стресса и хронического холинергического стресса, а также возможности медикаментозной коррекции эналаприлом возникающих структурных изменений.
4. Проанализировать влияние длительной терапии лизиноприлом на динамику вариантов сердечно-сосудистого сопряжения у больных артериальной гипертензией.
5. Дать рекомендации по применению лизиноприла у больных артериальной гипертензией с различными вариантами сопряжения ремоделирования сердца и сосудов.

Научная новизна исследования

Впервые получены данные о распространенности вариантов сочетаний нарушений диастолической функции ЛЖ и изменений толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (ОСА) у больных АГ II степени II стадии, не получающих регулярной антигипертензивной терапии. Показано, что сердечно-сосудистое ремоделирование у больных АГ идет по-разному: у части пациентов преобладает либо ремоделирование миокарда, либо ремоделирование сосудов; у части – наблюдается сочетание ремоделирования и сердца и сосудов, у некоторых отсутствуют структурно-функциональные изменения сердца и сосудов.

Впервые определена роль вегетативной регуляции в развитие вариантов сердечно-сосудистого сопряжения у больных АГ II степени II стадии. Обнаружено, что сердечно-сосудистое сопряжение у больных АГ взаимосвязано с вегетативной регуляцией и не зависит от половых различий.

Впервые показано, что эффективная антигипертензивная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) лизиноприлом по-разному влияет на сопряжение ремоделирования сердца и сосудов. Выявлено,

что под влиянием терапии лизиноприлом происходит улучшение и нормализация ДФЛЖ, при этом в большинстве случаев толщина комплекса интима-медиа ОСА не меняется, что приводит к ухудшению индекса сердечно-сосудистого сопряжения.

Впервые продемонстрировано значительное увеличение объема внеклеточных пространств (ВКП), коллагеновых волокон как проявление раннего ремоделирования по оси сердце — аорта — бедренная артерия при моделировании как хронического адренергического стресса (ХАС), так и хронического холинергического стресса (ХХС).

Впервые установлены особенности регресса структурных изменений под влиянием ингибитора АПФ в миокарде желудочков, в стенке брюшной аорты и бедренной артерии. Выявлено отсутствие протективного эффекта эналаприла на ремоделирование ВКМ брюшного отдела аорты и бедренной артерии при моделировании различных вариантов хронического стресса.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Изучение особенностей и сопряжения структурно-функционального ремоделирования миокарда и сосудов у больных АГ в клинике, а также исследование ранних структурных изменений в эксперименте в зависимости от преобладания адренергических или холинергических влияний с оценкой эффективности терапии способствует более глубокому пониманию патогенетических механизмов прогрессирования заболевания и поражения органов-мишеней.

Ультразвуковое исследование позволяет стратифицировать больных АГ на группы с различными вариантами сопряжения ремоделирования миокарда и сосудов. Целесообразно определение индекса сердечно-сосудистого сопряжения для динамической оценки влияния антигипертензивной терапии на жесткость миокарда и сосудов до и после лечения.

Ингибиторы АПФ являются эффективными препаратами, вызывающие

обратное развитие ремоделирования миокарда, однако в нашем исследовании протективного эффекта ингибиторов АПФ на ремоделирование общих сонных артерий, аорты и бедренной артерии практически не наблюдалось.

Применение дифференцированного подхода к выбору антигипертензивной терапии в зависимости от выраженности изменений в миокарде и в сосудах у больных АГ позволит минимизировать риск прогрессирования поражений органов мишеней и будет способствовать регрессу обратимых изменений, что, безусловно, станет залогом успешного лечения артериальной гипертензии.

Положения, выносимые на защиту

1. Больные артериальной гипертензией II степени II стадии могут быть стратифицированы на 4 варианта сопряжения ремоделирования сердца и сосудов: а) больные без ремоделирования сердца и сосудов, б) больные с изолированным ремоделированием сердца, в) больные с изолированным ремоделированием сосудов, г) больные с ремоделированием сердца и сосудов.
2. Варианты сопряжения ремоделирования сердца и сосудов у больных артериальной гипертензией определяются состоянием вегетативной регуляции. Гиперсимпатикотония ассоциирована с ремоделированием и сердца, и сосудов, ваготония – с преимущественным поражением сосудов.
3. При всех вариантах экспериментального хронического стресса отмечается выраженное ремоделирование внеклеточного матрикса, как в желудочках, так и в стенке аорты и бедренной артерии. Эналаприл по-разному влияет на ремоделирование сердца и сосудов: уменьшает выраженность фиброза в миокарде левого желудочка, при этом не предотвращает развитие фиброза в сосудах.
4. На фоне длительной терапии лизиноприлом при условии достижения целевого уровня артериального давления у большинства больных регресс

ремоделирования сердца и сосудов идет асинхронно, что приводит к ухудшению индекса сердечно-сосудистого сопряжения. Полученные результаты позволяют дифференцированно подходить к терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у больных артериальной гипертензией с различными вариантами сопряжения ремоделирования сердца и сосудов.

Степень достоверности и апробация работы

Анализ результатов исследования основан на обследовании репрезентативной выборки пациентов, а также на использовании в работе современных параметрических и непараметрических методов статистики, что позволяет сделать вывод о высокой степени достоверности полученных выводов. Апробация диссертации состоялась на совместном заседании научно-плановой экспертной комиссии, кафедры внутренних болезней ИМО НовГУ им. Ярослава Мудрого (Великий Новгород, 2016). Основные результаты и положения исследования представлены и обсуждены: на научно-практической конференции молодых ученых, Великий Новгород (2013, 2014, 2015, 2016); на Российском Национальном конгрессе кардиологов (2013, 2014, 2015, 2016); на Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции, Москва (2015); на IX и X Национальном конгрессе терапевтов, Москва (2014, 2015); на III - VI международном форуме кардиологов и терапевтов, Москва (2014, 2015, 2016, 2017).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором лично обследовано 98 больных артериальной гипертензией II степени II стадии и 19 здоровых лиц. Всем выполнено суточное мониторирование артериального давления (АД), эхокардиография с доплерографией, ультразвуковое исследование общих сонных артерий, проба эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии,

электрокардиография. Также автором выполнено экспериментальное исследование на крысах с целью моделирования хронического стресса. Самостоятельно провела статистическую обработку полученных данных, анализировала литературные данные с привлечением отечественных и зарубежных источников, подготовила публикации по результатам исследования.

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры внутренних болезней, кафедры дополнительного профессионального образования и поликлинической терапии Института медицинского образования «Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого», в лечебную практику городского кардиологического центра поликлиники №4, клиники №1 и №2 ГОБУЗ «Центральная городская клиническая больница» Великого Новгорода.

Публикации

Основные положения диссертации опубликованы в 23 работах, в том числе, 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 176 листах машинописи, состоит из введения, 5 глав, включающих обзор литературы, методологию и методы исследования, результаты клинического и экспериментального исследования и их обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация содержит 70 рисунков, 3 таблицы. В работе использовано 123 отечественных и 231 иностранных источников литературы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. АГ - стрессобусловленное заболевание

С современной точки зрения, эссенциальная АГ рассматривается как мультифакторное и полигенное заболевание. По мнению многих ученых-клиницистов патогенетические механизмы АГ могут быть представлены в виде модифицированной мозаичной теории Пейджа, которая характеризует собой сложный комплекс взаимосвязанных гемодинамических, генетических, метаболических и нейрогуморальных нарушений [61, 174]. К мозаичной теории примыкает концепция сердечно-сосудистого континуума, предлагающая рассматривать механизм развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) через непрерывную совокупность связанных между собой родственных и неродственных сердечно-сосудистых факторов риска и одновременно действующих процессов на общей патофизиологической базе (нейро-эндокринная регуляция, ремоделирование сердца и сосудов), приводящих к кульминации - развитию терминальной стадии сердечной недостаточности [9, 79, 99, 118, 122, 174, 185, 245]. Достижения последних лет расширили наше понимание о патофизиологии ССЗ. Так раннее вмешательство на сердечно-сосудистые факторы риска рассматривается многими учеными как более важная стратегия, чем лечение самих сердечно-сосудистых заболеваний. По-видимому, артериальная гипертензия и другие факторы риска инициируют патофизиологический континуум: процессы на молекулярном и клеточном уровнях, включая окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию, воспаление и сосудистое ремоделирование, что способствует развитию атеросклеротической болезни. Известно, что и сам прессорный гемодинамический фактор усиливает липоидоз стенки артерий. С другой точки зрения ряд авторов [77] выделяет в качестве основного этиологического фактора АГ – атеросклероз, так как, практически не предоставляется возможным разделить структурные изменения в стенках сосудов, связанные с возрастом или атеросклерозом, поскольку они всегда существуют вместе. В

качестве основы лежит жесткость аорты и ее крупных ветвей. А.Л. Мясников [86] писал, что гипертоническая болезнь и атеросклероз весьма близкие по происхождению заболевания, возможно, представляющие собой варианты развития одного и того же болезненного процесса, имеющие общий этиологический фактор. Сложность и неоднозначность патогенеза АГ, по-видимому, требует более детального изучения, поскольку неуклонно продолжается рост сердечно-сосудистых осложнений, несмотря на огромные достижения в области антигипертензивной терапии.

Многочисленные исследования по изучению стрессорного влияния на организм человека показали, что психосоциальный стресс, возможно, представляет собой ведущий фактор риска АГ. Предполагается, что продолжительное воздействие хронического стресса, а именно длительное психоэмоциональное напряжение влияет на регуляцию АД и более сопряженно связано с увеличением заболеваемости АГ [59, 93, 116, 166, 317, 318]. Например, в исследование CARDIA (риск развития коронарных осложнений у молодых людей) в течение 8 лет наблюдений за 3200 здоровыми молодыми нормотониками, имеющими повышенное психоэмоциональное напряжение на работе, прогнозировали увеличение риска заболеваемости гипертонией больше чем у половины участников [247]. На основе длительного психоэмоционального напряжения формируются многие психосоматические заболевания, прежде всего сердечно-сосудистые, неврозы, психозы, депрессии [26, 34, 47, 93, 283]. По данным С.С. Буновой [26] психоэмоциональная дисфункция присутствует у 67,8% больных АГ, в то время как у 32,2% пациентов отклонений психоэмоционального статуса не выявляется.

До сегодняшнего времени недостаточно изучены патогенетические механизмы, лежащие в основе повышения АД при стрессе? С одной стороны, создание теории о роли высшей нервной деятельности в регуляции АД выдающимися русскими учеными Г.Ф. Лангом и А.Л. Мясниковым положило основу для концепции "нейрогенной АГ", объясняющей происхождения

гипертонической болезни – «болезнь неотреагированных эмоций» [73, 86]. Последние данные также свидетельствуют о том, что в качестве основных регулирующих нервных центров выступают продолговатый мозг, гипоталамус и кора головного мозга [59, 201]. С другой стороны, по мнению многих ученых нарушения психоэмоционального статуса, а также формирование АГ связаны с изменениями вегетативной нервной системы и гуморальной регуляции [13, 59, 112, 122, 196, 212, 275, 282, 307]. Совокупность клинических доказательств ясно указывают на то, что АГ характеризуется так называемым гиперкинетическим состоянием кровообращения, которое опосредовано как увеличением адренергической активности, так и снижением парасимпатической регуляции, проявляющиеся увеличением частоты сердечных сокращений, повышением АД, уровня норадреналина в плазме крови и увеличением сердечного выброса [196, 213]. Установлено, что независимо от типа повышения артериального давления «Гипертоническая болезнь», «АГ белого халата», «АГ на рабочем месте» или «маскированная АГ», симпатическая активность увеличивается при любом варианте стресс-индуцированной гипертензии [59, 195].

Хотя изменения в каждой из областей нервной системы или реципрокные взаимодействия между ними, имеют потенциал, чтобы модулировать активность центральной симпатической нервной системы, наше понимание сложных нейроанатомических взаимодействий является неполным и остается интенсивной областью для исследований.

За последние десятилетия в связи с внедрением иммуногистохимических и электронно-микроскопических методов были пересмотрены данные о строении нервного аппарата сердца человека. Установлено, что во всех отделах сердца (СА узел, АВ узел, предсердия и желудочки) имеются постганглионарные симпатические волокна, в терминалях которых высвобождается медиатор норадреналин, связывающийся с α - и β -адренорецепторами [75, 119, 277].

Если наличие симпатической иннервации в сердце ни у кого не вызывает сомнений, то парасимпатические влияния подвергались сомнению, вплоть до полного отрицания прямой парасимпатической иннервации миокарда желудочков и предсердий. Лишь в конце 20 столетия сначала в сердце собаки, а потом у человека было установлено наличие парасимпатических преганглионарных волокон («подушечек»), расположенных на поверхности предсердий близко к участкам входа главных вен и на поверхности желудочков, а также в области перегородок [161]. Количество этих основных парасимпатических ганглиев варьирует от четырех у крыс до десяти у человека [277]. От них отходят парасимпатические постганглионарные аксоны к селективным областям предсердий и глубоким слоям миокарда желудочков [104, 333].

Предполагается, что избирательное функционирование отделов связано с различиями в показателях плотности нервных волокон и рецепторов в предсердиях и желудочках. По данным В.Н. Швалева [119] в зоне СА и АВ узлов, правом ушке и в задней стенке правого предсердия имеется максимальная плотность холинергических нервных сплетений. Абляция этих участков вызывает парасимпатическую денервацию [161]. Интересно, что суммарная плотность адренергических сплетений в миокарде желудочков также меньше, чем холинергических, и в левом желудочке на 1—1,5% меньше, чем в правом желудочке [119]. В пользу богатой парасимпатической постганглионарной иннервации миокарда желудочков в литературе имеются сведения, полученные с использованием гистохимического метода идентификации фермента ацетилхолинэстеразы, ответственного за гидролиз ацетилхолина [296, 325]. В желудочках значительно преобладают β_1 -адренорецепторы (на их долю приходится 70–80%), составляя 70% от всех адренорецепторов, а β_2 -адренорецепторы локализованы преимущественно в предсердиях, в основном в СА-узле (составляют около 25%) [138, 298].

На сегодняшний день недостаточно изученными остаются эффекты

парасимпатических влияний на сердце, проводником которых принято считать блуждающий нерв. По некоторым данным холинергические синапсы оканчиваются не только эфферентными волокнами блуждающих нервов, но образуются терминалями волокон адренергических клеток, так называемых SIF-клеток (малые, интенсивно флюоресцирующие клетки). Оказалось, что на этих клетках содержатся большие запасы катехоламинов. Установлено, что увеличение вагусной активности оказывает значительное негативное инотропное действие на миокард желудочков, как человека, так и крыс [226, 265]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ацетилхолин, освобожденный из парасимпатических постганглионарных терминальных варикозностей, частично уменьшает количество катехоламинов, освобожденных из симпатических нервов благодаря пресинаптическому эффекту. Симпато-вагусного взаимодействие также может быть постсинаптическим, и связано с холинергическим внутриклеточным повышением циклического гуанозинмонофосфата, ингибирующего циклический аденозинмонофосфат.

До сих пор неизвестно, влияет ли деятельность собственных интрамуральных сплетений миокарда на эффективность внешних вегетативных нейронов [167]. По данным R.M. McAllen и др. [250] эффективность синаптической передачи в предсердиях является высокой, но не обязательно 1:1. Напротив, интрамуральные вагусные ганглии могут определить уровень постганглионарной парасимпатической активности, направленной на сердце, но не выступать в качестве передатчика. Тем не менее, имеются некоторые доказательства того, что парасимпатические влияния могут быть увеличены или снижены внутрикардиальными нервами [128].

Представляет интерес изучение иннервации сосудов, о которой накоплено намного меньше данных, чем об иннервации сердца. Впервые J. Henle [203] и C. Stelling [321] почти 200 лет назад высказали предположение, что в стенках кровеносных сосудов преобладают адренергические нервные

волокна. Показано, что симпатические волокна имеются почти во всех сосудах разного калибра за исключением капилляров и посткапиллярных венул, в стенке которых отсутствуют гладкомышечные клетки [189]. Они исполняют роль не только вазоконстрикторов, но и вазодилататоров. До настоящего времени существует мнение о том, что ваготонической иннервации в сосудах нет. По некоторым данным постганглионарные холинергические волокна окружают церебральные и периферические кровеносные сосуды [147]. Также парасимпатические волокна идут в составе симпатической и чувствительной иннервации [146]. Чувствительная иннервация сосудов представлена свободными нервными окончаниями между волокнами адвентиции. Сегодня известно, что ритмические тонические разряды симпатических нервов оказывают значительное воздействие на сосудистый тонус в покое, а также путем модуляции артериального барорефлекса играют существенную роль в гомеостазе АД [182, 286].

Как взаимодействуют между собой отделы вегетативной нервной системы, и почему активируется преимущественно симпатическая нервная система у больных АГ? Очевидно, что соотношение парасимпатических и симпатических влияний у здорового человека является оптимальным для нормального функционирования сердца и сосудов и вместе они выполняют адаптационно-трофическую функцию [34, 64, 189]. В исследованиях российских ученых было показано, что у людей старше 35-40 лет происходит постепенная инволюция адренергических структур (уменьшение количества волокон, варикозности в терминалях), более выраженные изменения присутствуют в правом предсердии и АВ узле; а у людей старше 60 лет нейромедиаторы катехоламины практически не определяются в нервных сплетениях миокарда («постмедиаторный этап» симпатической иннервации) [119, 120]. В нескольких исследованиях *in vitro* было продемонстрировано значительное снижение числа адренорецепторов с возрастом, что было обусловлено преимущественно потерей β_1 -адренорецепторов [138, 342]. При этом холинергические сплетения

миокарда сохраняются у людей старше 80 лет, но значительно редуют. Причина более ранних инволютивных изменений симпатических нейронов по сравнению с парасимпатическими не ясна.

Несмотря на то, что с возрастом происходит дегенерация адренергических волокон, в ряде исследований было зафиксировано увеличение симпатической нейронной активности всего тела, как за счет увеличения уровня мышечной симпатической нейронной активности (МСНА), так и повышение норадреналина в плазме крови и в регионарном спилловере [48, 121, 177, 212]. Установлено, что уровень МСНА увеличивается у 60-70 летних пациентов примерно в два раза по сравнению с 20-30 летними [267]. Предполагается, что уменьшение плотности адренергических сплетений компенсируются путем увеличения количества и/или чувствительности адренорецепторов к различным раздражителям и уменьшением парасимпатических воздействий на сердечно-сосудистую систему [11, 72, 79, 105, 195, 196, 275]. Гиперсимпатикотония может быть связана с активацией различных нейрогуморальных систем (таких как оксид азота, эндотелинов, вазопрессина, предсердного натрийуретического пептида, мозгового натрийуретического фактора и РААС), которые влияют на центральную нервную систему [178, 199, 346, 351].

Важным является то, что негативные последствия гиперактивности симпатической нервной деятельности при АГ заключается не только в повышении АД и учащении ЧСС, но приводят к структурным и функциональным нарушениям в миокарде и сосудистой сети [213, 243]. В эксперименте было показано, что введение норадреналина у спонтанно гипертензивных крыс оказывает прямое трофическое действие на кардиомиоциты, и способствует увеличению массы миокарда и толщины стенки ЛЖ [313]. Значимая положительная корреляция продемонстрирована у пациентов с АГ между повышением МСНА и ГЛЖ, определенной с помощью МРТ, однако четкой связи между уровнем АД и симпатической активностью

выявлено не было [145]. По последним данным гипертрофия ЛЖ может зависеть от симпатически-опосредованных изменений в сосудах, а именно увеличение периферического сосудистого сопротивления и артериальной жесткости оказывают стрессорное воздействие на миокард и способствуют развитию его жесткости и гипертрофии ЛЖ [188].

В течение последних десятилетий было признано, что хроническое повышение АД и опосредованная гиперсимпатикотония увеличивают гипертрофию и гиперплазию гладкомышечных клеток в сосудах, а также стимулирует структурные и биохимические изменения в клетках эндотелия, способствуя ускорению прогрессирования атеросклероза [183, 187].

Считается, что при АГ в основном задействована активация симпатической нервной системы, но при этом неизвестно какое значение оказывает парасимпатическая нервная система на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования. Мы предполагаем, что в зависимости от превалирования во время стресса адренергических или холинергических влияний, возможно, превалирование поражения сосудов или сердца. А при максимальной активации обоих звеньев, возможно, сопряженное поражение миокарда и сосудов. Остаются невыясненными вопросы как происходит регресс структурных изменений под влиянием антигипертензивной терапии в зависимости от вегетативных влияний. Эти вопросы являются актуальными для современной кардиологии и недостаточно изученными. В связи с этим мы планируем в нашей работе провести экспериментальное моделирование хронического стресса на крысах-самцах линии Вистар с последующим изучением влияния типа стресса на структуру миокарда и сосудов с применением методов оптической микроскопии, морфометрии с помощью сетки Автандилова Г. Г. [3].

1.2. Прогностическое значение поражения органов мишеней при артериальной гипертензии

В настоящее время широко обсуждаются не только структурные изменения миокарда и сосудов при АГ, но их влияние на дальнейшее развитие сердечно-сосудистых осложнений. Установлено, что изолированная диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) имеет независимое прогностическое значение в развитие систолической дисфункции и диастолической хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной ФВ [18, 113, 124, 139]. За последние десятилетия было показано, что компенсаторное увеличение массы миокарда ЛЖ не является защитно-адаптивной реакцией организма, а скорее рассматривается как независимый фактор риска развития застойной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца (ИБС), аритмии, внезапной смерти и даже инсульта [52, 225].

По данным многочисленных исследований увеличение ТКИМ сонных артерий является независимым фактором риска транзиторной ишемической атаки, мозгового инсульта и инфаркта миокарда [27, 35, 98, 150, 204, 238, 287, 295, 302]. В крупном популяционном исследовании Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) в течение шестилетнего наблюдения за участниками в возрасте от 45 до 65 лет был установлен рост частоты развития ИБС при увеличении ТКИМ в диапазоне от 0,6 до 1,0 мм в 4,3 у мужчин и в 19,5 раз у женщин [154]. Также по данным ARIC вероятность инсульта с ТКИМ $\geq 1,0$ мм у женщин в 8,5 раз, а у мужчин в 3,6 раза доминирует по сравнению у лиц с показателем ТКИМ $\leq 0,6$ мм. В течение 5 лет наблюдений в рамках исследования Korean Longitudinal Study on Health and Aging была показана связь между исходной увеличенной ТКИМ и риском развития когнитивных нарушений и прогрессированием деменции у больных АГ [85]. Польские ученые, сравнивая результаты коронарной ангиографии и ультразвукового исследования брахицефальных сосудов, обнаружили, что пациенты со средним значением ТКИМ 1,15 мм и более имеют 94% вероятность наличия ИБС,

частота критических стенозов экстракраниальных артерий у этой группы больных также повышена [214].

Недавно получены доказательства независимого прогностического значения жесткости сосудистой стенки, индекса аугментации и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) в отношении развития сердечно-сосудистых событий у больных с АГ [51, 60, 143, 220, 221, 299]. В известном Фрамингемском исследовании было показано, что увеличение СРПВ приводило к росту частоты сердечно-сосудистых событий на 48 % даже при введении поправок на независимые факторы риска [255].

Сегодня эндотелиальной дисфункции отводится важная роль не только в поддержании и прогрессировании АГ, но и в развитии поражения «органов-мишеней» [19, 25, 106, 140]. В связи с этим, восстановление нормальной функции эндотелия стало одной из задач антигипертензивной терапии. Иными словами, эндотелиальная дисфункция может рассматриваться как промежуточная точка в лечении АГ, наряду с такими известными факторами риска как гипертрофия ЛЖ, жесткость артерий, микроальбуминурия.

Полученные данные позволили по новому взглянуть на систему стратификации риска больных АГ. В рекомендациях Европейского общества гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) 2007 года впервые появились показатели, отражающие структурно-функциональные критерии поражения сосудистого русла: повышение ТКИМ сонной артерии более 0,9 мм, увеличение СРПВ от сонной до бедренной артерии более 12 м/с и снижение плече-лодыжечного индекса АД менее 0,9 [244].

При этом вопросы лечения довольно часто пересматриваются: появляются новые антигипертензивные препараты, акцентируется внимание в многоцентровых исследованиях на конечные точки результатов терапии, то есть уменьшение сердечно-сосудистых осложнений [45, 246]. Но несмотря на достаточно частые ссылки на исследования с позиции доказательной медицины четкой аргументации преимуществ того или иного метода лечения не

наблюдается. По последним данным лечение АГ направлено на уменьшение поражения органов мишеней, но до сих пор остается неясным, как происходят обратные изменения в сосудах и миокарде на фоне лечения и какой должна быть терапия для коррекции не только АД, но и направленная на патогенетические механизмы развития и прогрессирования заболевания.

1.3. Ремоделирование сердца при артериальной гипертензии

1.3.1. Диастолическая дисфункция и гипертрофия ЛЖ

Длительное повышение артериального давления в ответ на стрессорное воздействие, как, оказалось, приводит к значимым изменениям в различных органах и тканях человека и животных, и в первую очередь в сердце. В современной литературе появляется термин «ремоделирование сердца», который включает совокупность изменений размеров, формы, структуры, биохимических и функциональных свойств миокарда под влиянием различных факторов [241]. На сегодняшний день мы все чаще говорим о «гипертоническом сердце» как о комплексном сочетании гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), фиброза миокарда и диастолической дисфункции [171].

Во многих исследованиях показано, что гипертрофия ЛЖ является отличительной особенностью АГ и характеризуется изменением геометрии и массы миокарда [16, 115, 125, 169, 208]. ГЛЖ как проявление фиброза, встречается по всей свободной стенке ЛЖ, межжелудочковой перегородки и стенки правого желудочка [50, 311]. Это не количественная, а качественная структурная перестройка миокарда способствует нарушению его функции при АГ.

В целом по результатам научных и клинических работ последних лет выделяют гемодинамические и негемодинамические факторы, влияющие на структуру ЛЖ [43, 46, 115, 122, 169, 185, 336]. В течение длительного времени считалось, что ГЛЖ является индикатором выраженности гемодинамической нагрузки. Но оказывается, что не у всех пациентов с повышенным АД

диагностируется ГЛЖ. По данным E. Agabiti-Rosei [125] гипертрофия ЛЖ наблюдается у 25-30% больных АГ и у 1-9 % лиц с нормальными значениями АД. По-видимому, АГ реализует свое гипертрофическое влияние в условиях активации и других стимулов [66]. В последнее время все чаще ученые обращают внимание не на уровень повышения АД, а на преимущественно изменения систолического и пульсового давления, а также методы их диагностики. В недавнем исследовании M.J. Roman и соавт. [292] было продемонстрировано, что ГЛЖ более тесно связана с систолическим артериальным давлением (САД), чем пульсовым давлением. Значительная вариабельность АД также сопровождается более высокими значениями массы миокарда ЛЖ [280, 336].

Среди основных негемодинамических факторов, которые могут способствовать развитию ГЛЖ, являются различные нейрогуморальные стимулы (катехоламины, ангиотензин II, альдостерон) и факторы роста – эндотелины [16, 49, 88]. В многочисленных исследованиях показана роль гиперсимпатикотонии в развитие и поддержание сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ [19, 30, 43, 102, 174, 178, 195, 196]. В настоящее время накоплено немало данных о роли РААС в качестве посредника развития ГЛЖ [185, 256, 305].

Известно, что диастолическую функцию ЛЖ стали изучать в последние 30 лет, используя возможности доплер-эхокардиографии. Установлено, что синдром ДДЛЖ складывается из двух компонентов: уменьшение пассивной растяжимости стенок желудочка за счет увеличения их толщины и повышения ригидности; и нарушения активного расслабления, обусловленного изменениями скоростью актин-миозиновой диссоциации [57, 113]. По данным С. Satpathy и др. [303] диастолическая дисфункция ЛЖ у больных с АГ составляет от 30 до 87 %. С одной стороны, гемодинамическая перегрузка в виде повышенного АД приводит к постепенному увеличению массы миокарда ЛЖ, формированию гипертрофии ЛЖ, благодаря чему увеличивается

жесткость ЛЖ и замедляется расслабление [103, 113]. С другой стороны, известно, что диастолические нарушения являются доклиническими проявлениями сердечной недостаточности и могут предшествовать ГЛЖ, снижению систолической функции ЛЖ и развиваться при отсутствии симптомов сердечной недостаточности [41]. В частности, ДДЛЖ регистрируют у 33 % пациентов без гипертрофии ЛЖ с уровнем АД более 130/85 мм рт. ст. [276].

Интересно, что в последнее время происходит увеличение частоты выявления диастолической ХСН не только связанной с возрастом, но и у больных с различной сердечно-сосудистой патологией [4,18,113]. Диастолическая сердечная недостаточность часто наблюдается у пациентов с концентрической гипертрофией ЛЖ, которая сопровождает АГ [311]. Немаловажным обстоятельством является и то, что, в отличие от систолической ХСН, патогенетическое лечение диастолической формы ХСН не достаточно разработано, по некоторым данным отмечается эффективность ингибиторов АПФ [6, 18, 108].

До настоящего времени остаются недостаточно изученными патофизиологические звенья развития и прогрессирования диастолической дисфункции ЛЖ. Существенную роль в формировании ДДЛЖ у больных с АГ играют уровень АД, развитие гипертрофии ЛЖ, возраст, метаболические и генетические факторы, гиперактивация симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Однако прямой корреляции между ГЛЖ и ДДЛЖ нет [49, 276]. С другой стороны, в настоящее время накоплено немало данных, что в основе развития ДДЛЖ лежит миокардиальный фиброз ЛЖ, который характеризуется нарушением соотношения коллагена и эластина во внеклеточном пространстве [107, 285, 303].

1.3.2 Ремоделирование миокарда. Роль фиброза миокарда

Процессы ремоделирования ЛЖ происходят на всех уровнях структурной

организации сердца: кардиомиоциты (КМЦ), внеклеточный матрикс (ВКМ), фибробласты, коллаген, сосуды.

Утолщение стенки миокарда обусловлено увеличением объема кардиомиоцитов и изменением вариабельности их размера [66]. Взрослый миоцит является высокодифференцированной клеткой, вследствие чего у него утрачена способность к делению в ответ на стресс [88]. Таким образом, миоциты приспосабливаются к перегрузке давлением путем репликации саркомеров и изменениями изоформы ферментов, которые регулируют сократительную функцию и ионный транспорт, результатом чего является более эффективное энергосберегающее сокращение [216]. В процессе развития и прогрессирования гипертрофии происходит гибель КМЦ как вследствие некроза, так и в результате апоптоза [8].

В течение длительного времени считали, что ремоделирование миокарда происходит за счет изменений только самих кардиомиоцитов, а внеклеточное пространство рассматривали как промежуточную среду между цитоплазмой миоцитов и сосудистым пространством. На сегодня имеются данные, что избыточное производство и накопление структурных белков ВКМ способствует развитию фиброза. Также можно полагать, что изменение жидкостных пространств играет огромное значение для нарушений микроциркуляции и соответственно как результат изменение архитектуры сердца. В первую очередь возникает ДДЛЖ [57, 102, 171, 291].

По данным морфометрии в сердечной мышце общий объем внеклеточного пространства составляет примерно 24% , тогда как основным компонентом являются КМЦ, их доля составляет около 76% [38, 42, 55]. Результаты исследований с использованием электронной микроскопии свидетельствуют о наличии весьма сложной структуры внеклеточного пространства: его основу составляет ВКМ – коллагеновая сеть, связывающая в единое целое кардиомиоциты, фибробласты, сосуды и нервы, и водная среда - 7% [42, 134].

Основной массой соединительнотканых клеток ВКМ являются фибробласты (составляют около двух третей всех клеток) [21, 42, 174, 315]. В настоящее время известно, что фибробласты играют ключевую роль как в поддержании нормальной сердечной структуры, функции, биохимических и электрических особенностей сердца, так и в процессе патологического ремоделирования сердца. Фибробласты являются основным источником всех белков ВКМ [21, 174]. В ответ на повреждение миокарда сердечные фибробласты могут дифференцироваться в миофибробласты, которые более мобильны и с большей сократительной способностью синтезируют белки ВКМ. По мнению многих ученых появлению миофибробластов отводят решающее значение в развитии не только фиброза, но и всего комплекса под названием «гипертоническое сердце» [133, 171, 172]. По данным G. Gabbiani [190], миофибробласты изначально были определены как патологические клетки, которые не встречаются в здоровом миокарде и появляются только после ишемии миокарда. Кроме того, миофибробласты сами продуцируют и секретируют множество цитокинов (например, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и фактор некроза опухоли - α (ФНО- α), которые, в свою очередь, помогают поддерживать воспалительный ответ на повреждение [132]. В отличие от своих предшественников сердечные миофибробласты экспрессируют различные маркеры гладкомышечных клеток, такие как альфа-актин, тяжелые цепи миозина, винкулин, паксиллин и ангиотензин и могут оказывать сократительное давление на окружающий ВКМ, как миоциты за счет наличия миофиламента [190, 297]. Дифференцированию фибробластов в миофибробласты способствует бета-трансформирующий фактор роста фибробластов (TGF- β 1), цитокины ВКМ, макрофаги, которые продуцируют монокины [205, 209]. Таким образом, трансформация фибробластов сдвигает баланс в обороте ВКМ, увеличивается синтез и накопление фиброзных отложений, что может вызвать изменения положения кардиомиоцитов и

прерывать актин-миозиновые взаимодействия в миокарде, что, безусловно, ведет к общему ухудшению сердечной функции.

Остальные клеточные формы представлены тучными клетками, макрофагами, лимфоидными клетками (4–9%). Тучные клетки за счет экспрессии протеазы активируют проколлагеназу, которая участвует в деградации коллагена [42]. Кроме того, считается, что тучные клетки угнетают и миграцию фибробластов [133]. Макрофаги являются индукторами роста фибробластов и продукции ими коллагена.

ВКМ состоит из фибриллярного коллагена, эластина, фибронектина, протеогликанов, ламинина, нескольких протеаз (в том числе коллагеназ), и факторов роста [42, 55, 134, 316, 324]. Наиболее важным компонентом ВКМ является коллаген I типа, который синтезируется и секретируется в основном сердечными фибробластами (но также и миофибробластами и эндотелиоцитами), деградация его происходит с необычно низкой скоростью (по оценкам от 80 до 120 дней) [38, 133, 208, 311]. Соотношение коллагеновых волокон миокарда достаточно стабильное (доля коллагена I типа составляет около 80%, III типа - около 11%) и может рассматриваться как одна из важнейших характеристик ВКМ [42, 293, 341]. Растяжимость миокарда определяется свойствами типов коллагена: коллаген I типа характеризуется наибольшей упругостью, а коллаген III типа эластичностью.

По данным многочисленных исследований ремоделирование коллагенового матрикса при АГ характеризуется аккумуляцией основного фибриллярного коллагена I типа за счет увеличения синтеза коллагена, а также вследствие нарушения процессов деградации синтезированного коллагена [133, 208, 311]. Морфологически накопление коллагена проявляется в виде интерстициального реактивного фиброза (это накопление коллагена в перимизии и эндомизии) и виде периваскулярного реактивного фиброза (в адвентиции интрамуральных артериол миокарда) [134, 311]. Показано, что репаративный кардиофиброз развивается в месте рубца после острого инфаркта

миокарда на фоне ишемии вследствие некроза и апоптоза КМЦ, а также повышенной экспрессии цитокинов миофибробластами, поддерживающей воспалительную реакцию [148]. С одной стороны, реактивный интерстициальный фиброз в сочетании с гипертрофией кардиомиоцитов является компонентом адаптации и направлен на поддержание нормального объёма сердечного выброса и укрепления стенки сердца. С другой стороны, повышение синтеза коллагена способствует развитию «жесткости» миокарда с последующим снижением коронарного резерва и изменением диастолического наполнения и релаксации ЛЖ и развитием диастолической ХСН [58, 115, 125, 316, 353].

Исследования последних лет показали, что избыточное накопление коллагена в миокарде является результатом нарушения баланса между протеолитическими ферментами: матриксными металлопротеиназами (ММП) и тканевыми ингибиторами матриксной металлопротеиназы (ТИМП), которые продуцируются различными типами клеток, в том числе фибробластами и макрофагами [2, 56, 126, 133, 134, 171, 172, 180, 200, 316]. По некоторым данным у больных АГ особенно с ГЛЖ регистрируются пониженные уровни ММП-1, ММП-2 и ММП-9, а также повышение уровня ТИМП-1 в плазме крови, что коррелирует с ДДЛЖ и фиброзом [107, 181, 230, 350]. За последние десятилетия получены новые результаты, касающиеся ремоделирования ВКМ. Установлено, что избыточная деградация коллагена матриксными металлопротеиназами сопровождается развитием эксцентрической ГЛЖ с дилатацией желудочков [227, 316] и способствует развитию ХСН со сниженной ФВ ЛЖ у больных АГ [237]. По некоторым данным применение препаратов, направленных на снижение фиброза в миокарде, может только усугубить дилатацию [49, 103]. Таким образом, взаимодействие ММП и их регуляторов – тканевых ингибиторов металлопротеиназ определяет активность фибротического процесса, и они могут использоваться в качестве сывороточных маркеров фиброза миокарда [107, 115, 262].

На сегодня обсуждается роль многих факторов в индукции фиброза: гиперактивация симпатической нервной системы, РААС, состояние эндотелия и др. [8, 171, 172, 177]. Установлено, что избыток ангиотензина II вызывает гипертрофию и гиперплазию КМЦ и гладко-мышечных клеток сосудов, а также может регулировать синтез коллагена. Актуальными на сегодняшний день являются экспериментальные данные с использованием терапии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II, которые подчеркнули важность циркулирующего или местно продуцируемого ангиотензина II в развитии миокардиального фиброза у больных АГ [137, 171, 237]. Именно терапия этими препаратами способствовала регрессу структурных изменений в ЛЖ.

В клинике косвенными проявлениями морфологических изменений во время стресса является ДДЛЖ. К сожалению, оценить структурные изменения миокарда в зависимости от типа вегетативного сопровождения стресса на тканевом и клеточном уровнях почти невозможно, поэтому нами планируется изучение данного вопроса в условиях экспериментального моделирования стресса на крысах.

1.4. Ремоделирование сосудов при АГ

1.4.1. Сосудистое ремоделирование

За последние несколько лет благодаря внедрению новых неинвазивных и инвазивных методик обследования появились возможности для лучшей оценки сосудистых изменений при АГ у человека и экспериментальных животных [304]. Результаты мультицентровых исследований показали наличие гипертрофии стенки крупных и средних артерий мышечно-эластического типа [142, 192, 290].

Основываясь на последних данных, все чаще подчеркивается важность поражения не только крупных сосудов при АГ, но и изменения на микрососудистом уровне, а также взаимодействие между ними. Если еще

двадцать лет назад в обзорах статей рассматривались основные понятия макрососудистой биомеханики, такие как артериальная податливость, артериальная растяжимость, то теперь изучаются доказательства того, что АГ ускоряет прогрессирование жесткости сосудов. За последние десятилетие пристальное изучение ремоделирования мелких артерий до сих пор не дало ответа на вопрос о первичности и вторичности микроциркуляторных нарушений при АГ.

По данным большинства ученых ремоделирование мелких артерий может быть первым проявлением повреждения органов мишеней при АГ. В исследованиях J.B. Park, E.L. Schiffrin [278] у 100% пациентов с АГ было выявлено небольшое ремоделирование артерий, тогда как только у 60% была дисфункция эндотелия и у 45% - ГЛЖ. По мнению Е.Е. Гогиной [41] ремоделирование резистивного отдела артериального русла знаменует собой первичную фазу патогенеза эссенциальной гипертензии, отличает морфологически закрепившуюся болезнь от нейроциркуляторных дистоний и ситуационных повышений АД при стрессовых и экстремальных эпизодах, а также при обратимых нагрузочных гипертензиях.

В настоящее время разработано несколько подходов к изучению ремоделирования сосудов в клинической практике. Основным неинвазивным методом считается ультразвуковое исследование общих сонных артерий, которое позволяет определить утолщение комплекса интима-медиа (ТКИМ), а также выявить атеросклеротические бляшки, их локализацию и структуру, то есть субклинические признаки атеросклероза. Оценка сосудистого русла по ТКИМ вошла в систему стратификации риска больных АГ наряду с гипертрофией ЛЖ и изменениями сосудов сетчатки [45, 59, 244, 245]. Поскольку ультразвуковое изображение не позволяет разграничить интиму и медию, то есть изменения, обусловленные гипертрофией меди или атеросклеротическим утолщением интимы, исследуется комплекс этих двух слоев сосудистой стенки. При этом с методологической точки зрения

необходима обязательная оценка области бифуркации, наиболее подверженной отрицательному гемодинамическому воздействию повышенного АД и развитию атеросклероза, а также внутренней сонной артерии [27, 82].

Во многих исследованиях у пациентов с АГ было зарегистрировано утолщение ТКИМ общих сонных артерий, а также ТКИМ бедренной и радиальной артерии по сравнению с пациентами с нормальным АД [35, 82, 142, 192, 194, 290]. Так у больных АГ, перенесших ишемический инсульт, увеличение ТКИМ было выявлено у 95% обследуемых, при этом толщина комплекса интима-медиа варьировала от 0,9 до 2,0мм [100]. Таким образом, увеличение ТКИМ можно рассматривать не только предиктором сердечно-сосудистых осложнений, но и маркером гипертонического ремоделирования сосудов.

Большую популярность в последнее время также приобретает диагностика артериальной жесткости или ригидности аорты и других крупных сосудов методом определения скорости распространения пульсовой волны [10, 74]. Этот показатель характеризует не только структуру, но и снижение проводящей и демпфирующей функции сосудов, связанных с изменением диаметра сосуда в ответ на изменения АД [9, 28, 51, 67, 90, 109, 224]. В норме благодаря упруго-эластическим свойствам крупных артерий, происходит снижение пульсации, вызванной сердечным выбросом. По мнению большинства исследователей, именно аномально высокая скорость пульсовой волны способствует увеличению жесткости артерий. Действительно, в артериях на периферии из-за высокого сопротивления возникают отраженные волны, которые прибывают в аорту раньше и усиливают давление в конце систолы, таким образом, повышая систолическое АД, а у пожилых людей - пульсовое АД [184, 222]. Это увеличение может быть выражено как индекс аугментации аорты, который представляет собой процент прироста давления в зависимости от пульсового давления в аорте, вызванного отраженными волнами. В многочисленных исследованиях было показано, что пульсовое АД является

предиктором сердечно-сосудистых событий в зависимости от возраста изучаемой популяции, более значимым, чем систолическое давление, но менее чем СРПВ [143, 272, 276]. Но, несмотря на эти данные направленность эффективности терапии на снижение пульсового давления в качестве лечебной цели не было доказано [291].

С другой стороны, повышение жесткости ведет к росту уровня центрального систолического АД (ЦСАД), разница между ЦСАД в аорте и периферическим САД, измеренным на плечевой артерии, получила название амплификационное давление, или давление усиления [28, 152, 222, 223]. По данным группы M.J. Roman [291] центральное пульсовое давление более тесно связано с сосудистой гипертрофией, степенью атеросклероза и сердечно-сосудистыми событиями, чем плечевое пульсовое давление.

На сегодняшний день в большинстве эпидемиологических исследований, продемонстрировавших прогностическое значение СРПВ, определялась каротидно-бедренная СРПВ, измеренная по ходу аорты и аорто-подвздошного пути (регионарном уровне) с помощью механотрансдукторов или высокоточных аппланационных тонометров [10, 28, 74, 83, 111, 144]. Локальная артериальная жесткость поверхностных артерий диагностировалась с помощью ультразвуковых устройств с функцией эхо-трекинга, обладающей большей точностью в определении изменений стенки сосуда и его диаметра по сравнению с обычным двумерным изображением [29, 253]. Для использования в рутинной практике эти методики являются достаточно трудоемкими и дорогостоящими, требующими специального обучения персонала. Недостатком определения любой СРПВ является то, что она зависит от уровня среднего АД в артериальной системе и от ЧСС [28, 83, 222]. Из альтернативных методов оценки артериальной ригидности и ЦСАД в амбулаторных условиях некоторые ученые предлагают исследовать контурный анализ пульсовой волны [90, 217]. Но существуют некоторые ограничения обнаружения сигнала пульсового

давления у пациентов с метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом и с заболеваниями периферических артерий [344].

В литературе имеется недостаточно данных, позволяющих рассматривать СРПВ как единственный фактор ремоделирования сосудистой стенки. По-видимому, СРПВ, индекс аугментации аорты, артериальный комплаенс, ЦСАД и пульсовое АД отражают уровень гемодинамической нагрузки на органы мишени и являются косвенными маркерами артериальной ригидности [28, 290]. К тому же в ряде исследований была показана корреляция СРПВ по аорте с ТКИМ сонных артерий и количеством атеросклеротических бляшек, в том числе среди лиц без предшествующих ССЗ [90, 217]. В целом многие эксперты предлагают использовать индекс локальной жесткости и ТКИМ сонных артерий, а также СРПВ и другие параметры жесткости как надежный и удобный метод для исследования жесткости сосудов с прогностической целью будущих сердечно-сосудистых событий в больших клинических исследованиях [28, 60, 61, 82, 111, 194, 329].

За последние 30 лет при изучении функции эндотелия коронарного русла были получены новые данные в области сосудистых факторов риска. Согласно современным представлениям, неадекватное расширение сосуда при пробе с реактивной гиперемией связано с нарушением ЭЗВД вследствие изменения метаболизма эндотелиального релаксирующего фактора. В качестве модели, на которой производят измерения, как правило, используют плечевую артерию (ПА). Имеется большое количество задокументированных данных того, что, у пациентов с АГ присутствует нарушение эндотелий-зависимого расслабления в области сосудов предплечья: изменения характеризуются нарушением выработки оксида азота, связанного с окислительным стрессом [193, 249]. Предполагается, что снижение ЭЗВД у больных АГ выступает в роли триггерного механизма в изменение жесткости сосудистой стенки, то есть в увеличение СРПВ[5]. В ряде работ показана связь между изменениями эндотелиальной функции плечевой артерии с атеросклерозом коронарных

артерий [76, 314]. При этом засвидетельствовано наличие эндотелиальной дисфункции у больных АГ с ангиографически нормальными коронарными артериями [328] и у здоровых на фоне психоэмоционального стресса [198].

1.4.2. Ремоделирование сосудов на клеточном и субклеточном уровне

В целом патогенетические механизмы поражение артериальных сосудов при АГ изучено в меньшей степени, чем миокарда ЛЖ, и в основном сводятся к определению морфометрических показателей. Многие исследователи используют классификацию структурных изменений в сосудах с разделением понятий гипертрофии сосуда и чисто сосудистого ремоделирования с увеличением соотношения стенки/просвет и уменьшением диаметра сосуда [66, 121, 261, 288].

Сосудистое ремоделирование зависит от динамического взаимодействия между локальными факторами роста, вазоактивными веществами (катехоламины, ангиотензин II, альдостерон) и гемодинамическими стимулами [32,140,176]. Но из всех традиционных факторов риска, как оказалось, АГ оказывает самое значительное влияние на сосудистую стенку. В ряде исследований продемонстрировано, что амбулаторное систолическое, диастолическое и пульсовое АД у больных АГ, а также недостаточная степень ночного снижения диастолическое АД (ДАД) у лиц с нормальным АД, имеющих неблагоприятный анамнез по АГ, достоверно коррелируют с изменениями ТКИМ в сонной артерии [51, 65, 80, 347].

Влияние повышенного АД на клеточные компоненты стенки сосуда достаточно сложное. В неизмененных артериях на колебания трансмурального давления и нейрогуморальную стимуляцию возникает гомеостатический ответ для восстановления нормального внутрисосудистого напряжения. Так называемая адаптивная стадия, характеризующаяся функциональными изменениями. Благодаря этому механизму ауторегуляции сосудистого тонуса обеспечивается стабильность кровоснабжения органов или тканей [115].

Впервые классическую структурную адаптацию мелких сосудов описал в своих работах В. Folkow [187]. и назвал ее термином «гипертрофия» – утолщение медиального слоя стенки сосуда. А термин «ремоделирование» впервые был применен для описания структурных изменений в стенке артериол мягкой мозговой оболочки у спонтанно гипертензивных крыс, пораженных от инсульта [131]. M.J. Mulvanу [260] предложил классификацию ремоделирования резистивных сосудов, которая до сих пор считается актуальной. Во многих исследованиях было показано, что внутреннее гипертрофическое ремоделирование характерно для вторичной АГ – симптоматической при эндокринных заболеваниях и реноваскулярной АГ [219, 287, 288]. Внутреннее эуτροφическое ремоделирование обычно встречается при первичной АГ и у спонтанно гипертензивных крыс [218, 288, 304]. Механизмы, приводящие к внутреннему ремоделированию, плохо изучены, но вероятно, возникают в результате внутреннего роста клеток в сочетании с периферийным апоптозом или вазоконстрикцией структур внеклеточного матрикса ангиотензин превращающего фермента [261, 304]. В крупных артериях с возрастом происходит внешнее гипертрофическое ремоделирование и повышается жесткость стенок, но при АГ этот процесс ускоряется, что ведет к повышению пульсового давления.

Какой же комплекс изменений соответствует понятию сосудистого ремоделирования сегодня? На сегодняшний день установлено, что поражение артериальных сосудов при АГ характеризуется развитием гипертрофии, изменением структурных компонентов артериальных сосудов, нарушением их биомеханических и упругоэластических свойств.

Сосудистая стенка образована эндотелиальными клетками, гладкомышечными клетками и фибробластами, взаимодействующими с образованием аутокрينو-паракринового комплекса. Клетки окружены сложной структурой внеклеточного матрикса, состоящего в основном из коллагенов I и III типов, эластина и протеогликанов [320]. Соотношение эластина и коллагена в стенке

сосудов является основным фактором, определяющим артериальную жесткость [51, 272]. Установлено, что в средней оболочке аорты (медии) гладкомышечные клетки составляют всего лишь 5%, обеспечивая повышенную прочность стенки, основными компонентами являются эластические и коллагеновые волокна, составляющие по отдельности по 20-30% от общего объема стенки аорты [165]. Абдоминальная аорта содержит больше эластина, чем коллагена, но по мере продвижения по сосудистому дереву баланс смещается в сторону доминирования коллагеновых волокон[331].

Эластин является самым стабильным белком человека, а его период полужизни составляет около 40 лет [320]. Максимальный синтез эластина в сосудах наблюдается в конце развития плода в организме человека (у крыс в первые дни после рождения), затем быстро уменьшается после рождения и является минимальным у взрослого человека, при этом его концентрация уменьшается, однако содержание остается неизменным [179, 331]. Однако, известно, что с увеличением возраста эластический слой недостаточно восстанавливается. Напротив синтез коллагена увеличивается в течение внутриутробной жизни и сохраняется после рождения; доля коллагена в сосудах, следовательно, увеличивается с возрастом и при патологических состояниях, таких как АГ.

Податливость и эластичность артерий обеспечивают эластические матрицы средней оболочки (совокупность эластических волокон и пластин), которые состоят из белка эластина ВКМ, а также неразветвленных микрофибрилл [206]. Микрофибриллы служат каркасом для отложения эластина и по некоторым данным могут состоять из множества различных белков, включая фибулин, фибриллин, микрофибриллярный-ассоциированный гликопротеин-1, эмилин и витронектин [165]. Хотя эластин практически на 90% образован эластическими волокнами, микрофибриллярный компонент имеет решающее значение для функции сосудов. Показано, что потеря белка

фибулина уменьшает эластичность легких, кожи и приводит к развитию пороков сердца [345].

В процессе онтогенеза эластин сосудов организовывается в концентрические пластины, пространство между которыми заполняется гладкомышечными клетками, а также коллагеновыми фибриллами и протеогликанами [338]. В ряде экспериментальных исследований показано, что отсутствие эластина у гомозиготных мышей вызывает гибель животных сразу после их рождения по причине развившегося стеноза артерий [228]. Интересно, что гетерозиготные мыши с отсутствием эластина в стенках артерий выживают до взрослого возраста с нормальной сердечной функцией, но с более высоким артериальным давлением [338]. Предполагается, что потеря эластина приводит к усиленной пролиферации и дезорганизации гладкомышечных клеток в стенке сосуда. Эти артерии становятся жесткими и извилистыми, и происходит клеточная инфильтрация в просвет сосуда, что, в конечном счете, закупоривает артерии у этих эмбрионов или как результат - адаптивная реакция с увеличением толщины стенок артерий и снижением окружности стенки сосуда [228, 337].

Ремоделирование крупных артериальных сосудов выражается не только в уменьшении эластиновых волокон и пластинок, но и сопровождается изменениями ВКМ в виде увеличения продукции коллагена и отложения кальция [33, 51, 69, 109, 294, 331]. До сих пор идут дискуссии в отношении абсолютного накопления коллагена в сосудистой стенке как причины артериальной жесткости. Установлено, что у человека свойства сосудистой стенки определяют коллагеновые подтипы: I тип (70-75%), III тип (20-25%), V тип включает всего 1-2% [252]. В экспериментальных исследованиях было показано, что происходят изменения в составе подтипов коллагена у гипертензивных крыс с более жесткими сосудами [155].

В настоящее время накоплено немало данных, что регуляция ВКМ и метаболизма коллагена осуществляется также как в миокарде: матричными

металлопротеиназами и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ [206, 252, 262, 273]. ММП, также называемые матриксины, в содружестве с цистеин протеазами, катепсинами S и K способны расщеплять компоненты внеклеточного матрикса, такие как коллаген, протеогликаны, эластин, ламинин, фибронектин и другие гликопротеины [186]. Так, на моделях мышей было показано, что ММП играют различные функции в ангиогенезе [211]. Имеются данные, что обе ММП-2 и ММП-9 различаются по субстрату и участвуют в миграции гладкомышечных клеток [210]. Дефицит ММП-2 снижает миграцию клеток и тормозит формирование неоинтимальной гиперплазии после перевязки сонных артерий у мышей, но не влияет на диаметр сосуда. Избыточная экспрессия ММП-9, однако, оказывает влияние на диаметр сосуда в дополнение к имеющейся привязанности клетка-матрикс и матричной реорганизации [191].

В общем, было предложено, что ММП играют нежелательную роль в формировании неоинтимы и являются разрушительными при атеросклеротических поражениях. Кроме фибробластов ММП могут секретировать и воспалительные клетки, такие как макрофаги. В исследовании Y. Nuki и др. [270] была показана роль MMP-9 во внешнем ремоделирование общей сонной артерии у крыс в ответ на увеличение в кровотоке инфильтрации макрофагов. Экспрессия ММП резко усиливается при сосудистой патологии, например, при рестенозе после баллонной дилатации в области стента [332]. Таким образом, воспалительные клетки, присутствующие в атеросклеротических зонах, несут ответственность за фокальную деградацию атеросклеротической волокнистой покрышки, что приводит к разрыву бляшки и, следовательно, острой тромботической окклюзии просвета сосуда [309].

Для практической кардиологии представляет наибольший интерес использование ТИМП, так как избыточная экспрессия ТИМП-1 предотвращает миграцию гладкомышечных клеток в пробирке и в естественных условиях

предотвращает формирование неointимы после баллонной ангиопластики у крыс и на модели вены трансплантата у человека [173].

Таким образом, сосудистое ремоделирование является активным процессом структурных изменений: рост клеток, гибель клеток, миграция клеток и синтез или деградация структур внеклеточного матрикса.

Но до сих пор нет четкого представления о причинах уменьшения растяжимости крупных артерий у пациентов с АГ: возникает ли она вследствие увеличения давления или вследствие изменения структурных свойств самих артерий. Большинство ученых предполагают, что именно за счет повышения давления на стенку сосуда происходит увеличение жесткости сосудов [10,37,84, 222]. Другие считают, что артериальная жесткость повышается в ответ на увеличение содержания неэластичных компонентов, в том числе коллагена, в стенке сосуда и имеет прямую связь с возрастом [60, 68, 109, 223, 262]. В понимании многих врачей атеросклеротические изменения в сосудах обычно связывают с пациентами старше 65 лет. И действительно, накопленные данные свидетельствуют о наличии положительной корреляции между увеличением ТКМ сонных артерий и возрастом пожилых людей [111, 281, 326].

На сегодняшний день, артериальная жесткость становится ключевым фактором риска атеросклероза. Показано, что увеличение ТКМ сонных артерий ассоциируется с начальными признаками атеросклероза, а также является возможным показателем атеросклероза коронарных артерий [81, 230, 301]. По данным М. Rohani и соавтр. [289] изменения в стенке грудного отдела аорты и сонных артерий коррелируют со степенью тяжести атеросклеротических поражений в коронарных артериях у больных с верифицированным диагнозом ИБС. В работе российских ученых отмечена высокая чувствительность метода дуплексного сканирования сонных артерий, поражение которых в 92,4% сочеталось с коронарным атеросклерозом [36]. В ряде эпидемиологических исследований была продемонстрирована ассоциация атеросклероза крупных артерий с АГ [271, 312]. На сегодня имеются данные,

которые указывают, что умеренное или тяжелое атеросклеротическое поражение аорты и нестабильные бляшки ОСА являются частой причиной эмболии мозга без стеноза внутренних сонных артерий [339].

Однако оценить взаимоотношения между эффектами на сосудистую стенку атеросклеротических (возрастных) и гипертонических изменений чрезвычайно сложно [51,68, 77, 111, 269]. В целом жесткость сосудов зависит от выраженности атеросклеротических изменений, скорости и степени возрастной инволюции важнейших структурных белков эластина и фибулина, возрастного повышения жесткости коллагена, воспаления, фиброза, генетически обусловленных особенностей эластиновых волокон и от уровня АД [22, 32, 222, 251].

1.5. Взаимосвязь ремоделирования миокарда и сосудов

В последнее время в Европейских рекомендациях широко подчеркивается важность субклинического и клинического поражения органов мишеней у пациентов с АГ в качестве промежуточного этапа в континууме сосудистых заболеваний и как показателя общего сердечно-сосудистого риска [54, 244, 245]. На сегодняшний день большинство научных работ исследуют либо ремоделирование сердца, либо ремоделирование сосудов. При этом до сих пор остается предметом дискуссии вопрос: идут ли процессы ремоделирования миокарда и сосудов сопряженно или все же первично поражение сосудов? По-видимому, такое раздельное изучение этих понятий противоречит тому, что сердечно-сосудистая система - это разнородная функциональная система, все части которой содействуют получению определенного полезного результата [12].

Несомненно, существуют более сложные представления о взаимодействии между артериальным давлением, оказывающим напряжение на стенки миокарда и кровеносных сосудов, и структурно-функциональными опосредованными изменениями в этих органах. Как показано, было ранее,

сердечно-сосудистое ремоделирование имеет общие детерминанты: гемодинамические, нейрогенные, гуморальные, а также генетические факторы. При этом до сих пор нет единого мнения о том, какой фактор определяет характер морфологических и структурных изменений в сердце и сосудах.

Сегодня в значительной степени структурно-функциональные изменения в сердце и сосудах определяются пульсовым давлением и средним гемодинамическим АД. Учитывая, что при неизменном сердечном выбросе уровень пульсового давления зависит в основном от свойств крупных сосудов, то увеличение жесткости сосудистой стенки в крупных сосудах приводит к увеличению нагрузки как на ЛЖ, так и на более мелкие сосуды [162, 260]. Таким образом, ремоделирование миокарда можно в определенной степени считать отражением эффектов изменения структуры и функции крупных сосудов [65].

По последним данным центральное давление в аорте имеет большее прогностическое значение как предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, чем АД, измеренное на плечевой артерии [51, 60, 235, 284, 343]. Эти данные позволяют предположить, что ЦСАД является более важным для стимулирования ГЛЖ, в то время как пульсовое давление является более важным для развития сосудистой гипертрофии и атеросклероза [292].

Клинические наблюдения показывают, что при АГ в период ее развернутых клинических проявлений до появления осложнений у части больных превалирует поражение сосудов, тогда как сердце довольно долго остается интактным. Первое наблюдение связи между увеличением ТКИМ сонных артерий и эндотелиальной дисфункцией было показано в сосудах предплечья у нелеченых гипертоников [193]. По предварительным данным, сосудистая гипертрофия первична и более распространена, чем гипертрофия сердца при АГ [231]. ГЛЖ наблюдалась у 14% больных АГ, в то время как сосудистая гипертрофия (определялась как увеличение ТКИМ $> 0,96$ мм общей сонной артерии) присутствовала в 28% [290]. В пользу предположения

первичности ремоделирования сосудов, говорит и обнаружение увеличение толщины комплекса интимы-медиа общей сонной артерии у лиц с высоким нормальным АД с отягощенной наследственностью по артериальной гипертензии [80].

По мере развития ультразвуковой методики в середине 90-х годов в странах Европы и США появляются новые работы, в которых было продемонстрировано, что при АГ структурное ремоделирование в миокарде ЛЖ и в стенках общей сонной артерии развивается параллельно [258, 290]. Хотя процент выявления гипертрофии левого желудочка и сосудов варьировал в исследованиях, толщина комплекса интима-медиа в общих сегментах и бифуркации сонных артерий хорошо коррелировала с ИММЛЖ и ГЛЖ, а также с систолическим АД.

Ремоделирование сосудов связано с геометрией ЛЖ и чаще встречается при концентрическом ремоделирование и концентрической гипертрофии ЛЖ [242, 259]. Эти данные были подтверждены российскими учеными. Так в работах А.О. Конради [65], Л.Ф. Бартош, Л.В. Мельникова [17] было показано, что концентрическая ГЛЖ сопровождается большим утолщением комплекса интима-медиа сонной артерии и увеличением индекса их жесткости по сравнению с другими вариантами ремоделирования сердца.

Влияние АД на ремоделирование сосудов на различных участках артериального русла остается неясным. По данным G. Vaudo и соавт. [334] на ранних стадиях АГ увеличение ТКИМ крупных сосудов представляет собой диффузный процесс, идущий параллельно на сонной и бедренной артериях и имеющий положительную связь с гипертрофией ЛЖ. Если раньше поражение крупных сосудов рассматривалось как причина симптоматической систолической АГ, то теперь имеются данные, что атерокальциноз аорты сопутствует гипертонической болезни, коррелирует с ММЛЖ, толщиной стенки ЛЖ и ПЖ и в хронологическом порядке предшествует повышению ригидности мелких резистивных сосудов [9].

По мнению некоторых ученых у других больных, наоборот, преобладает ремоделирование сердца, и затем присоединяется и ремоделирование сосудов. В частности, С.В. Treasure и соавт. [328] продемонстрировали нарушение эндотелий поток-зависимой дилатации в коронарных сосудах у пациентов с гипертрофией левого желудочка, предполагая, что вторичные изменения ЭЗВД могут способствовать ишемическим проявлениям гипертонической болезни сердца.

С другой стороны ряд исследователей считает, что функциональные и морфологические изменения микрососудов возникают как следствие длительного существования повышенного АД и имеют важнейшее значение в формировании общего периферического сопротивления сосудов [99, 312] и по всей вероятности, опережают ГЛЖ или любые другие поражения органов-мишеней [183, 260].

Кажется логичным предположить, что нарушение артериальной жесткости будет связано с диастолической дисфункцией миокарда. Тем не менее, отношение между общей жесткостью сонной артерии и функции сердца у больных АГ не выяснено. Таким образом, в данном исследовании мы стремились оценить взаимосвязь между жесткостью сонной артерии и диастолической функции сердца как маркер жесткости ЛЖ у пациентов с АГ.

1.6. Сердечно-сосудистое сопряжение

В настоящее время в качестве ключевого фактора, определяющего глобальные сердечно-сосудистые показатели между левым желудочком и артериальной системы, является сердечно-сосудистое сопряжение (ССС) или желудочково-артериальное взаимодействие [61, 84, 92, 127, 157, 233]. В этом аспекте изучение эффективности работы ЛЖ требует не только исследования свойств самого ЛЖ, но и модулирующей роли артериальной системы на производительность ЛЖ [84, 215, 319].

Общепринятой методики оценки ССС в настоящее время не существует. Большинство исследователей для оценки ССС вычисляют отношение эффективный артериальный эластанс (E_a) к конечно-систолической эластичности ЛЖ (E_{es}), используя анализ кривой объем–давление ЛЖ [92,207, 323]: $ССС = E_a / E_{es}$.

Оба этих измерения выражаются в мм рт.ст./мл и, следовательно, сопоставимы математически. Артериальный эластанс (E_a) характеризует показатели постнагрузки на левый желудочек и оценивается инвазивно или при ЭХОКГ как отношение конечного систолического давления к ударному объему: $E_a = КСД / УО$. Левожелудочковый эластанс (E_{es}) – независимая от нагрузки характеристика сокращения ЛЖ, представляющая собой жесткость ЛЖ в конце систолы, оценка которой, к сожалению, гораздо сложнее. Методика трудоемкая, необходимо проводить инвазивные измерения и при этом левожелудочковый эластанс по построению графика объем-давление ЛЖ не может быть точно рассчитан, так как конечное систолическое давление ЛЖ не перехватывает нулевую точку, а его неинвазивное вычисление требует сложных формул [84, 127].

Однако по данным I. Iakovou и др. [207] оценка желудочково-артериальной связи можно получить, используя такой упрощенный подход: $E_a / E_{es} = КСО / УО$. Более того, некоторые авторы, используя термин ССС, подразумевают не конкретный показатель, а проблему сочетанного повышения жесткости сердца и сосудов в общем [159, 308].

Большинство исследователей считают, что в состоянии покоя ССС находится в диапазоне 0,6–1,2, что обеспечивает оптимальное взаимодействие между артериальной системой и ЛЖ [156, 232, 319]. Как следствие, когда отношение E_a / E_{es} приблизительно равно 1,0, обеспечивается идеальный баланс ударной работы и метаболизма миокарда [141]. Когда отношение $E_a / E_{es} < 1,0$, ударная работа остается близка к оптимальным значениям, но когда соотношение $E_a / E_{es} > 1,0$, ударная работа значительно падает, и ЛЖ

становится все менее эффективным.

Установлено, что на сопряжение сердца и сосудов могут влиять множество факторов, таких как возраст, пол, физическая нагрузка, вес, уровень АД и другое. ССС может меняться при различных заболеваниях, например, при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности. В последнее время накоплено немало данных, что во время физических нагрузок или с увеличением возраста, происходит несоответствие между производительностью ЛЖ и функцией артериальной системы [156, 158, 157, 164, 264]. Например, P.D. Chantler с соавт. [156] обнаружили, что E_a / E_{es} уменьшилось почти в половину (в среднем с 0,58 до 0,34 и с 0,52 до 0,27 у мужчин и женщин соответственно) на пике нагрузки в сравнении с состоянием покоя. Такое изменение ССС было связано с большим увеличением левожелудочкового эластанса (E_{es}) во время нагрузки.

В многочисленных исследованиях показано, что артериальный эластанс, как правило, возрастает у пожилых людей вследствие структурных изменений в артериальном русле, приводящих к артериальной жесткости [158, 164]. С возрастом также происходят структурно-функциональные изменения в миокарде ЛЖ, в частности сокращения числа миоцитов, увеличение толщины стенок, накопление коллагена, что сопровождается увеличением E_{es} покоя. Предполагается, что параллельное повышение артериальной и сердечной жесткости с возрастом поддерживает ССС в пределах нормального диапазона. Следовательно, давление в ЛЖ и ударная работа ЛЖ поддерживаются почти на оптимальном уровне. Однако имеются данные, что повышение абсолютных значений E_a и E_{es} имеет негативное влияние на гемодинамическую стабильность и сердечный резерв [195]. Умеренное изменение венозного возврата и диастолического наполнения на фоне повышенной сердечно-сосудистой жесткости могут вызвать значительное повышение САД и, как следствие, ограничение повышения сердечного выброса при росте метаболических потребностей миокарда. Chen C.H. с соавт. [159] показали, что

переносимость физической нагрузки увеличивается только у тех пожилых пациентов, у которых на фоне введения верапамила имеется одновременное снижение жесткости и сердца и сосудов.

Однако не всегда увеличение возраста говорит об увеличении сосудистой жесткости. Результаты последних исследований показывают, что «мягкие» артерии играют важную роль в поддержании нормальной диастолической функции левого желудочка у людей, как среднего возраста, так и пожилых пациентов без выявленных сердечно-сосудистых заболеваний [279].

Сердечно-сосудистое сопряжение может оказывать влияние на перфузию миокарда. Сосудистая жесткость приводит к увеличению кровотока во время систолы на 50% [300]. В таких условиях возможно нарушение сократительной способности миокарда, что существенно снижает перфузию миокарда. Такие изменения могут приводить к возникновению и усугублению ишемии миокарда на фоне коронарного атеросклероза [215].

Таким образом, сердечно-сосудистое сопряжение представляет собой всеобъемлющее выражение сердечной эффективности и сосудистой функции и может широко использоваться в клинической практике.

1.7. Возможности коррекции ремоделирования сердца и сосудов при АГ

Анализ литературных данных показывает, что в настоящее время недостаточно изучено влияние антигипертензивной терапии на сопряженное ремоделирование сердца и сосудов.

На сегодняшний день хорошо известен факт положительного прогностического значения регресса гипертрофии ЛЖ [335, 336], который зависит не только от уровня АД, но и от повышения или снижения активности симпатической нервной системы [30, 43, 102, 136, 202, 256, 352]. В некоторых исследованиях показано, что длительная терапия блокаторами рецепторов ангиотензина приводит к улучшению структурно-функционального состояния

сердца и сосудов, но не оказывает влияния на вегетативную регуляцию кровообращения [15, 123].

Согласно результатам исследований последних лет наиболее эффективными препаратами в плане обратного ремоделирования сердца являются ингибиторы АПФ за счет их способности подавлять активность РААС и симпатической нервной системы [185]. При монотерапии ингибиторами АПФ нормализация или снижение АД отмечались у 60–80% больных АГ [39,45, 117]. Из литературных источников известно, что у больных АГ степень уменьшения массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определяется тремя основными факторами — степенью снижения САД, длительностью терапии и исходными значениями ММЛЖ [198, 306, 336]. По разным данным степень регресса ГЛЖ на фоне лечения ингибиторами АПФ составляет от 12 % до 38,6 % [15,44, 97].

В большинстве проведенных исследований получены данные о благоприятном влиянии ингибиторов АПФ на диастолическую функцию сердца у больных АГ [4, 24, 69, 70, 354]. Предполагается, что улучшение диастолической функции ЛЖ связано со снижением пред- и постнагрузки на ЛЖ, которое выражается в регрессе гипертрофии ЛЖ и способствует уменьшению фиброза миокарда [268, 353]. Тем не менее, положительные изменения ДФЛЖ регистрировались уже через 8—16 недель после начала терапии, то есть в достаточно короткие сроки: еще до статистически значимого регресса гипертрофии ЛЖ. Хотя патогенетического лечения ХСН с сохраненной ФВ не найдено, у больных АГ отмечалось улучшение диастолической функции ЛЖ при назначении лизиноприла или перлиноприла независимо от наличия ХСН [76,137]. При этом ни в одном рандомизированном исследовании не было показано, что терапия ингибиторами АПФ снижает сердечно-сосудистую смертность у пациентов с диастолической ХСН [6, 354].

До настоящего времени остается недостаточно исследовано влияние антигипертензивной терапии на сосудистое ремоделирование. В ряде публикаций обсуждается способность ингибиторов АПФ вызывать регресс сосудистого ремоделирования за счет уменьшения параметров артериальной жесткости [1, 60, 89, 129, 160, 234]. В крупном исследовании КОМПЛИОР была продемонстрирована ассоциация снижения СРПВ с уменьшением центрального пульсового АД на фоне трехмесячного приема периндоприла [129]. Таким образом, нормализация АД приводила к снижению ригидности артерий крупных артерий мышечного типа. При этом авторы предположили, что повышение податливости артерий может быть обусловлено не только снижением системного АД, но и улучшением структурных свойств сосудов. На сегодня показано, что низкие дозы ингибиторов АПФ периндоприла и индапамида, в отличие от β -блокатора атенолола, уменьшают центральное пульсовое АД и артериальную жесткость [243]. В ряде отечественных исследований отмечено позитивное влияние комбинированной терапии на артериальную жесткость [87, 96].

По некоторым данным длительная от 1 года до 5 лет гипотензивная терапия ингибиторами АПФ у больных АГ приводит к уменьшению ТКМ сонных артерий, что снижает риск сердечно-сосудистых событий [143, 327, 347]. На фоне приема рамиприла 10 мг/сутки отмечено замедление прогрессирования атеросклероза в сонной артерии на 37% по сравнению с плацебо [135, 236]. Экспериментальные данные показали выраженный антиатеросклеротический и антипролиферативный эффект очень высоких доз ингибиторов АПФ в исследованиях с индуцированным атеросклерозом гиперхолестериновой диетой или повреждением эндотелия у животных [149, 163].

Немногочисленные исследования продемонстрировали эффективность длительно действующих антагонистов кальция в уменьшении сосудистой гипертрофии и ГЛЖ [310, 348]. В сравнительном рандомизированном

исследование у пациентов с АГ после двух лет терапии как лизиноприлом, так и амлодипином наблюдалась высокая эффективность в плане уменьшения ТКИМ как сонной артерии, так и бедренной артерии [327]. С этой точки зрения предлагается рациональная комбинированная терапия, основанная на увеличении антигипертензивной активности, приверженности к лечению, улучшении органопротективных свойств, уменьшении вероятности побочных явлений [62, 67, 117, 245]. В ряде работ показано положительное влияние ингибиторов АПФ на сосудистую стенку через нормализацию функции эндотелия [20, 39, 248].

Однако есть работы, свидетельствующие о том, что регресса увеличения ТКИМ не происходит. В крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 617 больных с ишемической болезнью сердца, с цереброваскулярными заболеваниями и поражением периферических сосудов не выявлено существенных различий в измерениях ТКИМ после 4 лет лечения ингибитором АПФ рамиприлом и плацебо. Авторы предположили, что снижение смертности на фоне терапии ингибиторами АПФ происходит из-за снижения артериального давления и снижения эндотелиальной дисфункции в отличие от регресса атеросклероза [240]. В исследовании атеросклероза QUIET у 453 пациентов с ишемической болезнью сердца после трех лет наблюдений не было никаких доказательств влияния ингибитора АПФ квинаприла на коронарный атеросклероз, оцениваемый с помощью ангиографии [151]. В рамках исследования RHYLLIS антиатеросклеротических свойств ингибиторов АПФ независимо от снижения уровня артериального давления при приеме фозиноприла не было выявлено статически значимого увеличения ТКИМ ОСА, чем при терапии гидрохлортиазидом, при этом добавление статинов к терапии не показало различий между монотерапией фозиноприлом и фозиноприлом и правастатином [349]. В целом, при сравнении эффективности результатов большинства проведенных исследований лечение ингибиторами АПФ снижает прогрессирование атеросклероза, но не уменьшает ТКИМ [130, 254, 266, 349].

Так, по данным PREVEND IT общий уровень прогрессирования ТКИМ в течение 4 лет в группе между фозиноприлом, правастатином, или плацебо составил $0,037 \pm 0,006$ мм. Недавно показано, что различные ингибиторы АПФ могут оказывать различное воздействие на толщину сосудистой стенки. Длительная терапия ингибитором АПФ зофеноприлом (5 лет) у пациентов с мягкой АГ более эффективна в замедление увеличения ТКИМ ОСА (ТКИМ $0,74 \pm 0,11$), чем эналаприлом (ТКИМ $0,78 \pm 0,11$, $p < 0,05$, по сравнению с исходной ТКИМ $0,70 \pm 0,11$ мм). Предполагается, что это связано с улучшением показателей обмена оксида азота и окислительного стресса [266].

Также противоречивые результаты о влиянии на ТКИМ получены на фоне лечения блокаторами рецепторов ангиотензина [54, 239, 257, 322]. В исследовании SILVHIA у 108 пациентов с артериальной гипертензией отмечалось замедление прогрессирования атеросклероза на терапии БРА иберсартаном, в то время как ТКИМ увеличилась на фоне лечения атенололом [257].

Теоретически оптимизации ССС могут способствовать различные лекарственные препараты, которые обладают возможностью уменьшать сосудистую и сердечную жесткость. На сегодняшний день не имеется данных о том, как на фоне терапии изменился ССС, а также риск сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от преимущественного регресса изменений в миокарде или в сосудах у больных АГ. Предстоит еще исследовать, будет ли возникающая разница между сопряженным сердечно-сосудистым ремоделированием негативно влиять на риск прогрессирования поражений органов мишеней и эффективность проводимой терапии.

ГЛАВА 2

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика участников клинического блока исследования

Обследовано 98 больных АГ II степени II стадии (по классификации ESC/ESH, 2013) [245] в возрасте 40-59 лет, из них 55 женщин (средний возраст $50,4 \pm 1,3$ лет) и 43 мужчины (средний возраст $49,5 \pm 1,1$ лет), сопоставимых по возрасту. В исследование ТКИМ, ДФЛЖ и ЭЗВД отобрано 60 больных. Контрольную группу составили 9 здоровых мужчин и 10 здоровых женщин.

Все больные дали информированное согласие на проведение исследования. Критериями включения являлись: стабильное повышение АД более 160/90 мм рт. ст. не менее 1 года, отсутствие регулярной антигипертензивной терапии, отсутствие каких-либо сопутствующих заболеваний, которые могли бы оказать влияние на структурно-функциональное состояние сердца и сосудов (ишемическая болезнь сердца, клинические признаки сердечной недостаточности, клапанные поражения, кардиомиопатии), эндокринные заболевания, обструктивные заболевания легких, гемодинамически значимые нарушения ритма, гломерулонефрит и пиелонефрит в анамнезе, транзиторные ишемические атаки и острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, выраженное ожирение и другие). Все больные обследованы по общепринятой методике в условиях Центральной городской клинической больницы и Новгородской областной клинической больницы Великого Новгорода для исключения симптоматической АГ. Помимо этого, обязательным условием было удовлетворительное качество изображения при ЭхоКГ и отсутствие при данном обследовании критериев исключения: гемодинамически значимых изменений клапанного аппарата, нарушений локальной сократимости миокарда, легочной гипертензии и признаков левожелудочковой дисфункции (фракция выброса менее 50%).

Обследование больных проводилось до начала лечения и через 1 месяц, 3

месяца и 6 месяцев терапии лизиноприлом. Доза препаратов подбиралась индивидуально, начиная с минимальной. В исследование были включены только больные, у которых на фоне антигипертензивной терапии был достигнут и стабильно удерживался целевой уровень артериального давления.

При включении больных в исследование анализировались паспортные данные, проводился сбор анамнеза, оценка факторов риска (наследственность, курение). У всех больных определялись масса тела и рост, и рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) как отношение массы тела к росту в метрах возведенному в квадрат. У женщин обращалось внимание на гинекологический анамнез (наличие и длительность менопаузы). Менструальная функция была сохранена у 30 женщин (54,5%) и постменопауза - у 25 женщин (45,5%) (средняя продолжительность менопаузы 6 лет). Все женщины с сохраненной менструальной функцией обследовались в середине второй фазы овариально-менструального цикла (лютеиновую фазу/секреции) в связи с тем, что в данный период цикла тонус вегетативной нервной системы соответствует таковому в постменопаузе.

2.2. Методы клинического блока исследования

В работе использованы следующие методы исследования:

1. Определение «офисного» АД по методу Короткова, заполнение больными АД дневников самоконтроля АД.
2. Метод суточного мониторирования АД на аппарате «Кардиотехника -04» (ЗАО «Инкарт» г. Санкт-Петербург, 2012) с использованием осциллометрического и аускультативного метода измерения АД в соответствии с рекомендациями специалистов РКНПК МЗ РФ. При анализе СМАД определялись следующие показатели: среднесуточное систолическое и диастолическое АД (срСАД, мм рт.ст., срДАД, мм рт.ст.), максимальное и минимальное АД за сутки, пульсовое АД за сутки (ПАД, мм рт. ст), индекс времени (ИВ) и индекс измерений (ИИ) в дневные и ночные часы, отражающие нагрузку повышенным и пониженным давлением САД и ДАД на органы

мишени, вариабельность САД и ДАД днем и ночью, суточный индекс (степень ночного снижения АД) и утренний подъем АД (величина и скорость САД и ДАД).

3. Метод эхокардиографии и доплерэхокардиографии проводился на аппарате «Vivid3» (GE, США), датчик 3,5 МГц в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных эхокардиографических позициях.

Для исследования структурно-функционального состояния миокарда определялись следующие показатели: конечно-диастолический, конечно-систолический размеры левого желудочка (КДР, мм; КСР, мм), конечно-диастолический и конечно-систолический объемы левого желудочка (КДО, мл; КСО, мл), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ, мм), передне-задний размер левого предсердия (ЛП) (мм), объем левого предсердия (ЛП). Толщина стенок левого желудочка и размеры полостей определялись из парастернальной позиции длинной оси левого желудочка. Измерения делались в М-режиме при ультразвуковом луче параллельном короткой оси левого желудочка. Все измерения осуществлялись на протяжении не менее трех сердечных циклов, а затем усреднялись. ФВ ЛЖ оценивалась по методу Симпсона, объем ЛП по методу «площадь-длина». УО рассчитывался по формуле: $УО = КДО - КСО$.

Масса миокарда левого желудочка рассчитывалась по формуле [170]:
 $ММЛЖ = 0,8 \times (1,04 \times [(МЖП + ЗСЛЖ + КДР)^3 - (КДР)^3]) + 0,6$ грамм
 Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывался как отношение ММЛЖ/ППТ, где ППТ – площадь поверхности тела. ИММЛЖ считался нормальным при значении менее 115 г/м² для мужчин и менее 95 г/м² для женщин [101, 245]. Относительная толщина стенок (ОТС) рассчитывалась по формуле: $ОТС = (МЖП + ЗСЛЖ) / КДР$.

Диастолическая функция левого желудочка определялась в импульсно-волновом режиме доплерографии в соответствии с рекомендациями рабочей группы Американского и Европейского общества по эхокардиографии [263].

Параметры диастолического наполнения ЛЖ оценивались на основании трансмитрального кровотока из верхушечного доступа в стандартной четырехкамерной позиции, аортальный кровоток оценивался при помощи постоянно-волнового доплера. Контрольный объем располагали на уровне краев створок митрального клапана, где регистрировали максимальную скорость потоков. Оценивали следующие показатели: максимальную скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), максимальную скорость наполнения ЛЖ в систолу предсердия (А), интегралы максимальных скоростей раннего (VTI Е) и позднего (VTI А) наполнения ЛЖ, время замедления кровотока в раннюю фазу диастолы (DT), а также время изоволюмического расслабления (IVRT) - время от закрытия аортального клапана до открытия митрального клапана с регистрацией аортального потока. За основу был взят показатель Е/А.

Признаками нарушения расслабления ЛЖ считались: IVRT более 89 мс, Е/А менее 1,0, время замедления кровотока DT более 220 мс. Для проведения дифференциального диагноза типов нарушений диастолической функции проводилось исследование кровотока в легочных венах, проба Вальсавы.

4. Определение индекса сердечно-сосудистого сопряжения методом эхокардиографии на аппарате «Vivid3» (GE, США). Существует несколько подходов для расчета сердечно-сосудистого сопряжения. Нами использовалась упрощенная формула: $CCC = E_a / E_{es} = KCO / UO$, где

E_a - артериальный эластанс, E_{es} - левожелудочковый эластанс.

Нормальным диапазоном индекса CCC считали 0,6-1,2 [156].

5. Исследование общих сонных артерий проводилось при помощи ультразвукового триплексного сканирования на аппарате «Vivid3» (GE, США) с использованием датчика 5 – 12 МГц. Визуализировались обе общие сонные артерии (ОСА), внутренние сонные артерии и наружные сонные артерии на всем доступном ультразвуковой визуализации протяжении. При сканировании ОСА измерялась толщина комплекса интима-медиа на расстоянии 1 см

проксимальнее бифуркации по задней стенке. В М-режиме с синхронной записью электрокардиографии измерялся диаметр просвета ОСА в систолу и диастолу. При доплерографическом исследовании ОСА анализировались: пиковая систолическая скорость (V_{ps}) с использованием контрольного объема импульсно-волнового доплера размером $2/3$ диаметра сосуда, средняя по времени скорость кровотока, индекс резистентности и пульсаторный индекс. Исследование пациентов проводилось в положении лежа на спине после 10 минут отдыха. Увеличением комплекса интима-медиа считалось утолщение $ТКИМ \geq 0,9$ мм. Доклинические признаки атеросклероза регистрировались при $ТКИМ \geq 1,1$ мм. Критерием наличия атеросклеротической бляшки по рекомендациям Манхеймского консенсуса являлось локальное утолщение $ТКИМ$ от 1,5 мм и более [330]. Описывались качественные характеристики атеросклеротической бляшки (структура, ультразвуковая плотность, состояние поверхности, наличие осложнений).

6. Проба с реактивной гиперемией плечевой артерии проводилась для оценки эндотелий-зависимой вазодилатации на ультразвуковом аппарате «Vivid3» (GE, США) линейным датчиком с частотой 8 МГц. В В-режиме лоцировали левую плечевую артерию на участке 2-15 см выше локтевой ямки, получали качественное изображение передней и задней стенок артерии, проводили исходное измерение внутреннего диаметра плечевой артерии. Исследование было синхронизировано с регистрацией электрокардиографии. Далее на плечо накладывали манжету сфигмоманометра и нагнетали давление до уровня на 50 мм рт. ст. превышающего систолическое давление у данного пациента. Продолжительность компрессии составляла 4 минуты, после чего производится быстрая декомпрессия, через 60 секунд после этого повторное измерение внутрипросветного диаметра плечевой артерии. ЭЗВД считалась нормальной при регистрации прироста диаметра плечевой артерии на 10% и более.

7. Исследование вегетативной нервной системы проводилось а) методом вариационной интервалометрии на аппаратно-диагностическом комплексе

«Валента» (2007) [14]. Запись ритмограмм проводилась лежа в состоянии покоя. Оценивали следующие параметры: мода (M_o , сек) – наиболее часто встречающегося значения кардиоинтервала; амплитуда моды (AM_o , %) – числа кардиоинтервалов, соответствующих значению моды, в % к объему выборки; вариационный размах (BP , $MxDMn$, с) – разница между максимальным и минимальным значением кардиоинтервалов; коэффициент монотонности (KM), рассчитанный по формуле $KM = AM_o(\%) / BP$; индекс напряжения ($ИН$), характеризующий активность механизмов симпатической регуляции, состояние центрального контура регуляции, рассчитанный по формуле: $ИН = AM_o / M_o \times BP$. Исходный вегетативный тонус определялся по значению $ИН$ в покое: симпатикотония - $ИН > 200$, ваготония - $ИН < 100$, нормотония – $ИН$ от 100 до 200.

б) спектральным методом анализа вариабельности сердечного ритма с определением показателей: низкочастотная составляющая компонента (медленные волны 2 порядка, MB_2), характеризующая активность симпатического отдела вегетативной нервной системы и высокочастотная компонента (большие волны, $БВ$), за формирование которых ответственна эфферентная парасимпатическая активность и их соотношение – $MB_2 / БВ$ [14].

2.3. Материал исследования экспериментального блока

Экспериментальные исследования проводилось на 100 крысах самцах линии Вистар, сопоставимых по возрасту и массе (200 ± 20 г), в соответствии с Европейской конвенцией о защите животных, используемых в эксперименте (Директива 86/609/ЕЕС). Протокол эксперимента, содержание животных и выведение их из опыта были составлены в соответствии с принципами биоэтики, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и приказе МЗ РФ №267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Эксперимент с моделированием двух вариантов стресса — хронического

адренергического стресса и хронического холинергического стресса проводился на 4 сериях крыс, в каждой серии по 20 крыс.

Таблица 1. Характеристика экспериментального блока

адреналин I серия	прозерин II серия	адреналин + энап Р III серия	прозерин + энап Р IV серия	Контрольная серия
50 мкг/кг	20 мг/кг	50 мкг/кг + 20 мкг/кг	20 мг/кг + 20 мкг/кг	Физиологический раствор

Лекарственные препараты вводились интраперитонеально три раза в день, дозы которых были максимальными терапевтическими для человека в пересчете на килограмм массы тела и не вызывали некроза кардиомиоцитов у крыс. Для моделирования хронического адренергического стресса вводился α , β -адреномиметик адреналин (действующее вещество Эпинефрин) из расчета 50 мкг/кг. Для моделирования холинергического варианта стресса был выбран антихолинэстеразный препарат прозерин (N-(мета-Диметилкарбамоил-оксифенил)-триметиламмоний метилсульфат) из расчета 20 мкг/кг, так как он оказывает не прямое холиномиметическое действие за счет обратимого ингибирования холинэстеразы и потенцирования действия ацетилхолина, что сопровождается накоплением медиатора ацетилхолина в области синапса, то есть в области холинореактивных рецепторов. Под влиянием прозерина замедляется скорость разрушения ацетилхолина, который и проявляет более длительное действие на М- и Н-холинорецепторы. Таким образом, он действует аналогично М, Н-холиномиметикам, но эффект его опосредован через эндогенный (собственный) ацетилхолин.

Кроме того, при экспериментальном исследовании оценивались возможности протективного действия ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на структурное ремоделирование миокарда желудочков сердца и на ремоделирование сосудов при моделировании ХАС и ХХС. В качестве

ингибитора АПФ нами был выбран препарат эналаприл для внутривенного введения. Фармакодинамика эналаприла не зависит от способа введения (интраперитонеального или внутривенного), так как энап Р, используемый нами в эксперименте, содержит действующее вещество эналаприлат – метаболит эналаприла, не требующий метаболизма в печени [176].

Через 2 недели введения препаратов под эфирным наркозом проводилась декапитация 10 животных из I и II серии и всех животных III и IV серии эксперимента, и осуществлялся забор материала на исследование. Оставшиеся 10 крыс I и II серии эксперимента после прекращения двухнедельного введения препаратов в течение месяца содержались в обычных условиях без каких-либо медикаментозных и стрессовых воздействий, после чего под эфирным наркозом также проводилась декапитация животных и забор материала на исследование.

Контрольную серию составили 20 крыс, сопоставимых по возрасту и массе. Крысы содержались в отдельном помещении и не подвергались никаким стрессовым воздействиям. Интраперитонеально каждой крысе контрольной серии вводился 1 мл стерильного физраствора трижды в сутки на протяжении 2 недель. 10 крыс контрольной серии через 2 недели и 10 крыс контрольной серии через 1 месяц от прекращения введения физраствора под эфирным наркозом декапитировались и производился забор материала на исследование.

2.4 Методы исследования экспериментального блока

Образцы стенки миокарда левого и правого желудочков, стенки брюшной аорты и бедренной артерии фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, дегидратировали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин по общепринятой методике с последующим изготовлением срезов ткани толщиной 4 мкм. Парафиновые срезы окрашивались по Ван-Гизону и исследовались с использованием светооптического бинокулярного микроскопа AxioscopeA1 (Carl Zeiss, Германия). Для диагностики эластина парафиновые срезы также окрашивались орсеином по Шиката. Морфометрия окрашенных

срезов проводилась планиметрическим методом. Относительный объем структур оценивался по относительной площади, занимаемой ими на фотографиях микропрепаратов. Относительная площадь структур измерялась с подсчетом с помощью сетки Г.Г. Автандилова [3]. Производился подсчет в объемных процентах (об.%) объема внеклеточного пространства (ВКП) и коллагена в миокарде левого и правого желудочков, брюшном отделе аорты и бедренной артерии. Проводилась количественная и структурная оценка эластина медики брюшного отдела аорты. Анализировали изменения интимы аорты (локальное скопление жидкости в субэндотелии, дистрофические изменения эндотелиоцитов (ЭЦ), десквамированные ЭЦ, отрыв эндотелиального пласта с разрывом внутренней эластической мембраны (ВЭМ) и без разрыва ВЭМ, набухание ЭЦ, наличие «вздыбленных» ЭЦ, изменения адвентициальной оболочки, отрывы адвентиции и скопление эритроцитов в адвентиции, изменения в средней оболочке аорты. Все фиброзные изменения аорты были сгруппированы на 4 основных варианта: очаговые фиброзные изменения, выраженные фибротические изменения в виде полосы фиброза в наружной трети медики; очаговый фиброз в виде полосы во внутренней трети медики и фиброз всех слоев медики аорты.

Распределение значений в выборках полученных данных проверялось на нормальность с помощью критерия нормальности типа Колмогорова-Смирнова [63]. Для сравнения выборок, в которых распределение признака было признано нормальным, использовался t-критерий Стьюдента с учетом поправки Бонферони. Поскольку в результатах присутствовали выборки с распределением, не относящимся к нормальному, для статистической обработки полученных данных применялись методы непараметрической статистики - критерий Фридмана с коэффициентом конкордации Кэндалла (метод сравнения данных по медиане ($M \pm Sd$) [40, 95]. При сравнении выборок качественных признаков (процент встречаемости) использовался критерий согласия Пирсона (χ^2). Различия между выборками во всех случаях

признавались достоверными при $p < 0,05$. Для визуализации полученных результатов исследования нами широко использовался графико-аналитический метод. Весь статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 99 (c) 1997 by StatSoft, Inc.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА И СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

3.1. Варианты сочетаний изменений диастолической функции левого желудочка и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных артериальной гипертензией

Из числа обследованных больных АГ II степени II стадии (ESC/ESH, 2013) были выделены группа мужчин ($n=30$, средний возраст $49,5 \pm 1,1$ лет) и группа женщин ($n=30$, средний возраст $50,4 \pm 1,3$ лет), сопоставимых по возрасту.

В дальнейшем в общей группе была проанализирована частота встречаемости жесткости миокарда – ДДЛЖ и жесткости сосудистой стенки ОСА (рисунок 1). Показано, что доля больных АГ с ДДЛЖ составила 48,3% случаев, доля пациентов с увеличенной толщиной комплекса интима-медиа ОСА - 65,0% от общего количества обследованных больных.

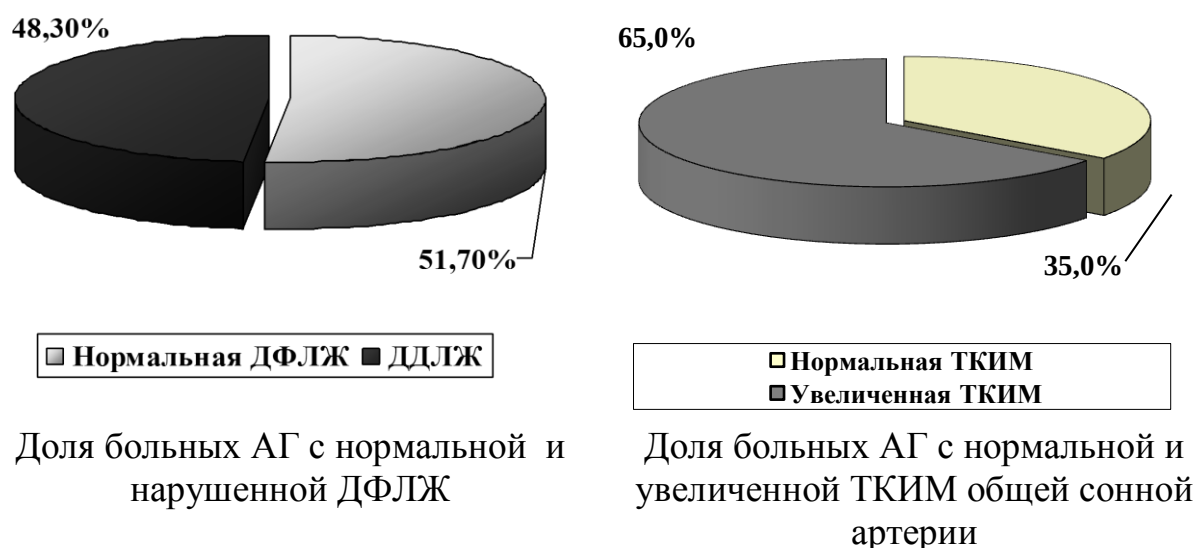


Рисунок 1. Доля больных АГ с нарушением ДФЛЖ и ТКИМ общей сонной артерии

В нашем исследовании ДДЛЖ у больных АГ мужчин и женщин встречалась примерно с одинаковой частотой (в 23,3% и 25,0% случаев, соответственно, $p > 0,05$) (рисунок 2). Также не было выявлено половых

различий и по частоте ремоделирования сосудистой стенки ОСА у больных АГ II степени (у 35,0% мужчин и у 30,0% женщин, $p>0,05$).

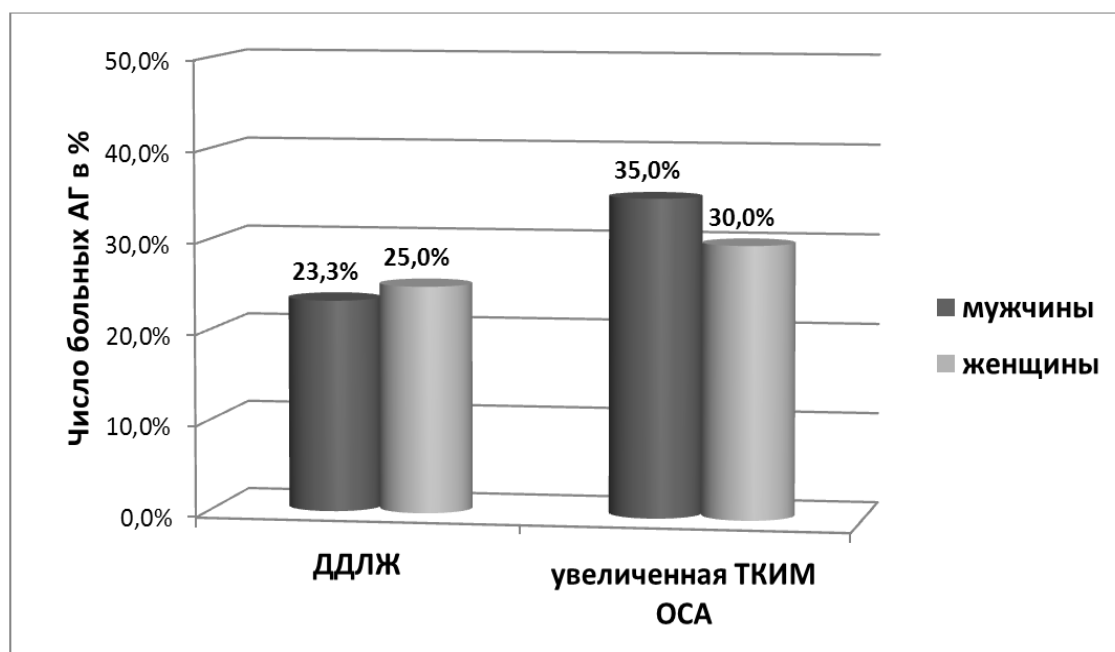


Рисунок 2. Распределение больных АГ с нарушением ДФЛЖ и ТКИМ общей сонной артерии в зависимости от пола

Кроме этого, в 21,7% случаев (13 больных) были выявлены доклинические признаки атеросклероза общей сонной артерии (ТКИМ $\geq 1,1$, атеросклеротические бляшки). Число таких больных в группе мужчин было несколько выше, чем в группе женщин – 61,5% и 38,5%, соответственно, но различия были недостоверны ($p>0,05$).

У 30,8% больных АГ с доклиническими признаками атеросклероза значения показателя Е/А ДФЛЖ были в пределах нормальных значения для данной возрастной группы. То есть, даже при выраженных изменениях стенки общей сонной артерии изменений жесткости миокарда ЛЖ у этих больных не наблюдалось.

Другим проявлением ремоделирования сосудов является эндотелиальная дисфункция. Немало работ посвящено возможностям расширения функциональных резервов эндотелия сосудов у больных АГ [106]. Как правило, исследование эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводят с помощью доплерографического ультразвукового метода по способу,

предложенному D.S.Celermajer [153] - проба с реактивной гиперемией.

В последнее время появилось немало работ, посвященных возможностям коррекции ремоделирования сосудистого русла у больных АГ [19, 23, 25] и прежде всего нормализации функции эндотелия. Действительно, у части больных АГ на фоне терапии эндотелий-зависимая вазодилатация улучшается и делаются выводы о том, что восстановление адекватного дилатационного ответа сосудов снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

В нашем исследовании из числа больных с увеличенной ТКИМ ОСА в 50,0% случаев ЭЗВД была в пределах нормы (прирост диаметра плечевой артерии при проведении манжеточной пробы был более 10%) (рисунок 3). У этих больных совершенно нормальные показатели ЭЗВД сочетались с увеличенной ТКИМ общей сонной артерии.

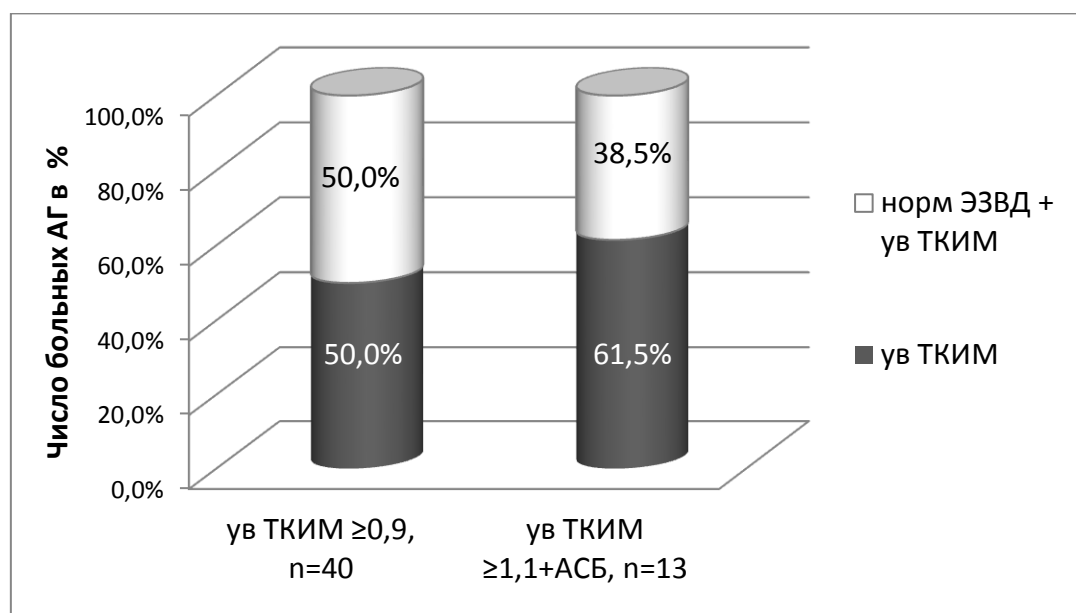


Рисунок 3. Число больных АГ с нарушением ТКИМ общей сонной артерии и в сочетании с нормальной ЭЗВД

Но еще более неожиданные данные были получены при анализе группы пациентов с доклиническими признаками атеросклероза (n=13). Показано, что в 38,5% случаев у больных II степени II стадии наблюдались атеросклеротические бляшки в ОСА при нормальной ЭЗВД плечевой артерии. Возникает вопрос о целесообразности использования ЭЗВД для оценки

фармакологической коррекции структурно-функционального ремоделирования сосудистой стенки, если имеет место увеличение ТКИМ, которая, как мы знаем коррелирует с показателями коронарного атеросклероза. Сопоставляя два бассейна (ПА и ОСА), мы не видим сопряженности, следовательно, улучшая ЭЗВД и не влияя на ТКИМ, мы способствуем развитию относительной коронарной недостаточности. Поэтому ремоделирование сосудов мы оценивали по ТКИМ ОСА.

При оценки распространенности гипертрофии ЛЖ среди обследованных лиц в качестве анализируемых критериев были выбраны пороговые значения ГЛЖ при ЭхоКГ: ИММЛЖ для мужчин более 115 г/м^2 и для женщин более 95 г/м^2 [244, 245]. В целом гипертрофия левого желудочка у больных АГ II степени II стадии диагностирована в 35,0% случаев, то есть в нашем исследовании доля больных АГ с ДДЛЖ была несколько выше ($p>0,05$). Наши результаты согласуются с данными других исследований [125]. При этом только у 20% больных АГ ГЛЖ сочеталась с ДДЛЖ. В то же время распространенность ГЛЖ среди мужчин была несколько выше, чем среди женщин, 43,3% и 26,7%, соответственно, но различия были недостоверны ($p>0,05$).

Далее были исследованы варианты сочетаний изменений диастолической функции ЛЖ и изменений толщины комплекса интима-медиа ОСА у больных АГ, не получающих регулярную антигипертензивную терапию (таблица 2).

Результаты исследования показали, что у больных АГ наблюдались 4 варианта сопряжения ремоделирования сердца и сосудов. У 21,7% больных АГ определялась нормальная ДФЛЖ и нормальная ТКИМ, в 30,0% случаев при нормальной ДФЛЖ выявлялось увеличение ТКИМ ОСА. Нарушения ДФЛЖ с нормальной ТКИМ сочетались у 13,3% больных, а ДДЛЖ в сочетании с увеличенной ТКИМ отмечались в 35,0% случаев.

Таблица 2. Варианты изменений ДФЛЖ в сочетании с изменениями

толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии

№ п/п	Варианты ДФЛЖ и ТКИМ ОСА	% больных
1	нормальная ДФЛЖ и нормальная ТКИМ ОСА	21,7%
2	ДДЛЖ и нормальная ТКИМ ОСА	13,3%
3	ДДЛЖ и увеличенная ТКИМ ОСА	35,0%
4	нормальная ДФЛЖ и увеличенная ТКИМ ОСА	30,0%

Таким образом, синхронное увеличение жесткости ЛЖ и жесткости ТКИМ ОСА наблюдалось в 35,0% случаев, а отсутствие повышенной жесткости в миокарде ЛЖ и увеличения ТКИМ ОСА – в 21,7%. Из четырех вариантов изменений ДФЛЖ в сочетании с изменениями ТКИМ ОСА, по-видимому, только в 21,7% случаев сердечно-сосудистое сопряжение может считаться оптимальным при условии нормализации АД. Считается, что только оптимальное ССС является необходимым условием адекватного функционирования системы кровообращения [127, 279].

У больных АГ с ДДЛЖ и увеличенной ТКИМ повышается сердечно-сосудистая жесткость. Патологическое сердечно-сосудистое сопряжение может оказывать влияние на перфузию миокарда, что может существенно понизить стрессовый резервный кровоток. Известно, что жесткость сердца и сосудов, может трансформироваться в понижение толерантности к нагрузке [159, 188].

Сердечно-сосудистое сопряжение нарушается у гипертензивных пациентов, когда повышается толщина комплекса интима-медиа, жесткость артерий [129]. Однако, ухудшение сердечно-сосудистого сопряжения, на наш взгляд, может наблюдаться и при асинхронном увеличении жесткости ЛЖ и жесткости магистральных артерий (в нашем исследовании ТКИМ ОСА). Так нормальная ДФЛЖ с увеличенной ТКИМ наблюдалась достоверно чаще в 30,0% случаев, а ДДЛЖ в сочетании с нормальной толщиной КИМ – встречалась в 13,3% случаев ($\chi^2=4,23$, $p=0,04$). Наверное, из этих двух вариантов повышение жесткости сосудов может постепенно формировать и

повышение АД [77] и создавать условия для возникновения диастолической и систолической дисфункции ЛЖ.

Таким образом, в нашем исследовании не было выявлено преимущественного варианта сопряжения ремоделирования сердца и сосудов у больных АГ II степени II стадии, но выделение 4 вариантов сопряжения изменений ДФЛЖ и изменений ТКИМ позволяют сделать вывод, что структурно-функциональные изменения в миокарде и артериальной системе могут протекать асинхронно у исследуемых больных АГ II степени.

Представляется интересным выяснение причин таких различий. Известно, что детерминанты и патогенез ремоделирования миокарда и сосудов имеют множество общих черт. Аналогично ремоделированию сердца, сосудистая стенка претерпевает структурные изменения под воздействием гемодинамической нагрузки и нейрогуморальных факторов. Считается, что наибольший вклад в развитие ДДЛЖ вносит активация симпатoadренальной системы, а улучшение диастолической функции связано с активацией парасимпатической нервной системы [91]. Поскольку АГ является стрессобусловленным заболеванием, можно предположить, что различное вегетативное сопровождение стресса способствует различной выраженности процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных АГ.

Выявлено, что варианты сопряжения ремоделирования сердца и сосудов взаимосвязаны с состоянием вегетативной регуляции (рисунок 4).

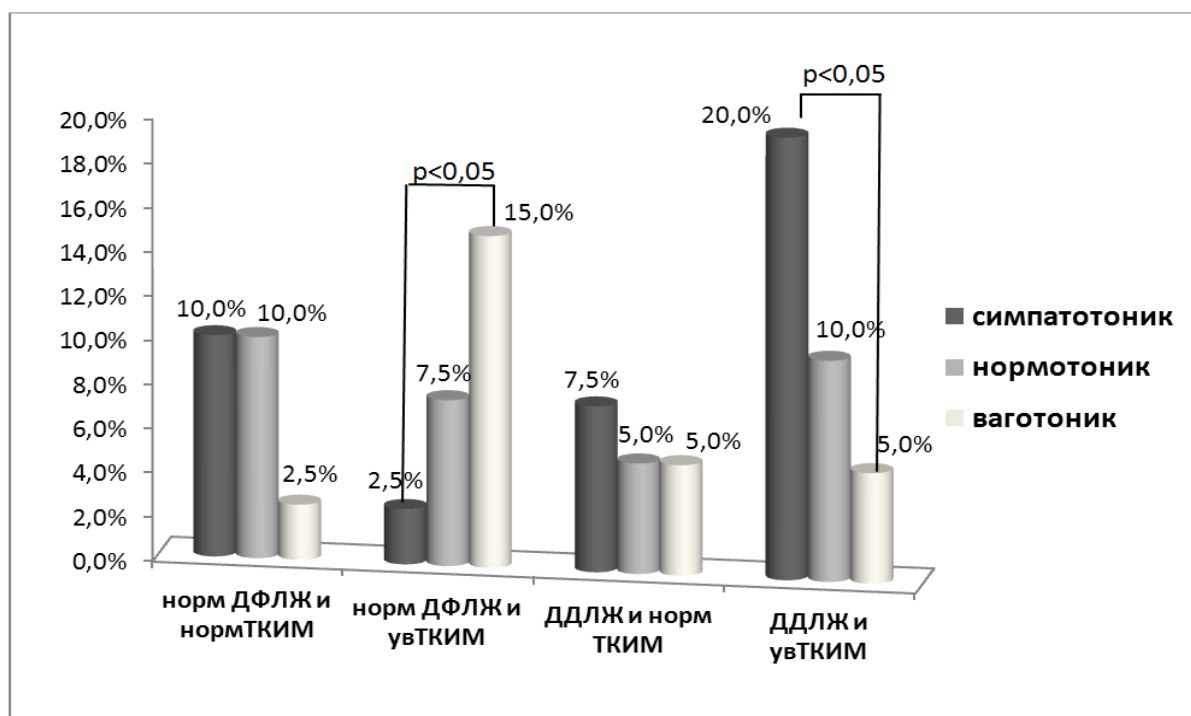


Рисунок 4. Распределение вариантов сочетаний изменений ДФЛЖ и изменений ТКИМ ОСА в зависимости от вегетативного тонуса

Так, у больных АГ диастолическая дисфункция левого желудочка в сочетании с увеличенной толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии с исходной симпатикотонией отмечалась в 20% случаев, с ваготонией – лишь в 5% случаев ($\chi^2=5,83$; $p<0,01$). Напротив, преимущественное ремоделирование сосудов наблюдалось при исходной ваготонии в 15% случаев, при симпатикотонии – 2,5% случаев ($\chi^2=5,34$; $p<0,02$). Несколько чаще изолированная ДДЛЖ диагностировалась у симпатотоников ($p>0,05$). При этом у части больных симпатотоников и нормотоников в равной степени определялись нормальные показатели диастолической функции и ТКИМ ОСА. Достоверных различий между мужчинами и женщинами не было выявлено.

Резюме

Таким образом, результаты исследования позволили выделить несколько вариантов сопряжения ремоделирования сердца и сосудов у обследованных больных:

- увеличение жесткости сосудов и жесткости ЛЖ;
- нормальная жесткость ЛЖ и повышенная жесткость магистральных

сосудов артериальной системы; несмотря на отсутствие даже доклинических проявлений диастолической дисфункции левого желудочка у части больных АГ выявлялись признаки нестенозирующего атеросклероза общей сонной артерии;

- повышенная жесткость ЛЖ без изменений жесткости магистральных сосудов артериальной системы. Не исключено, что у этой категории больных фиброзные процессы первоначально возникают в левом желудочке;
- самый благоприятный вариант, когда нет изменений жесткости ЛЖ и сосудов артериального русла, то есть, идет оптимальное сердечно-сосудистое сопряжение, при условии поддержания стойкого целевого уровня АД.
- можно предположить, что без эффективного лечения дальнейшая эволюция этих вариантов сопряжения ремоделирования сердца и сосудов будет идти по-разному: у одних больных с течением времени, вероятнее, разовьется сердечная недостаточность, доклинические проявления которой у больных уже есть. У других больных артериальная гипертензия будет протекать с преимущественным поражением сосудов и с возможным развитием сосудистых церебральных эпизодов.

В клинике получены данные, что варианты сопряжения ремоделирования миокарда и магистральных сосудов зависят от вегетативного тонуса. Детальное изучение этого вопроса возможно в эксперименте, поскольку в клинике мы можем оценить лишь косвенные признаки фиброза. В каких случаях, при каких вариантах стресса чаще преобладает ремоделирование сердца, а при каких ремоделирование сосудов? Исследование ремоделирования сердца и сосудов при различных вегетативных вариантах стресса в настоящее время возможно при моделировании у животных экспериментального стресса с преобладанием адренергических, холинергических и смешанных влияний.

ГЛАВА 4

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА В МИОКАРДЕ
ЖЕЛУДОЧКОВ, В АОРТЕ И БЕДРЕННОЙ АРТЕРИИ ПРИ
МОДЕЛИРОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ХРОНИЧЕСКОГО
СТРЕССА

**4.1. Изменения внеклеточных пространств в миокарде желудочков, в
стенке брюшной аорты и бедренной артерии крыс линии Вистар при
моделировании хронического адренергического стресса**

Поскольку АГ является стрессобусловленным заболеванием, то, безусловно, представляет интерес изучение структурных изменений сердечно-сосудистой системы при моделировании у животных экспериментального стресса с различным вегетативным сопровождением.

Известно, что самые ранние проявления ремоделирования миокарда начинаются во внеклеточном матриксе. И прежде всего первоначальные изменения происходят именно в жидкостных пространствах миокарда.

Обработка полученных результатов исследования по Фридману-Кендаллу показала, что значения медианы объема ВКП в миокарде ЛЖ через 2 недели введения адреналина в 2,2 раза увеличились по сравнению со значениями медианы объема ВКП в контрольной серии крыс (с $M=6,76\pm 2,04$ об.% в контроле до $14,8\pm 7,39$ об.% через 2 недели, $\chi^2=26,94$; $p<0,00$).

В ПЖ увеличение объема ВКП было тоже значительным ($M=13,41\pm 7,69$ об.%) по сравнению с контрольной серией ($M=5,52\pm 1,76$ об.%), $\chi^2=11,1$; $p<0,00$. При сравнении объема ВКП в левом и правом желудочке через 2 недели введения адреналина достоверных различий не наблюдалось (рисунок 5-7).

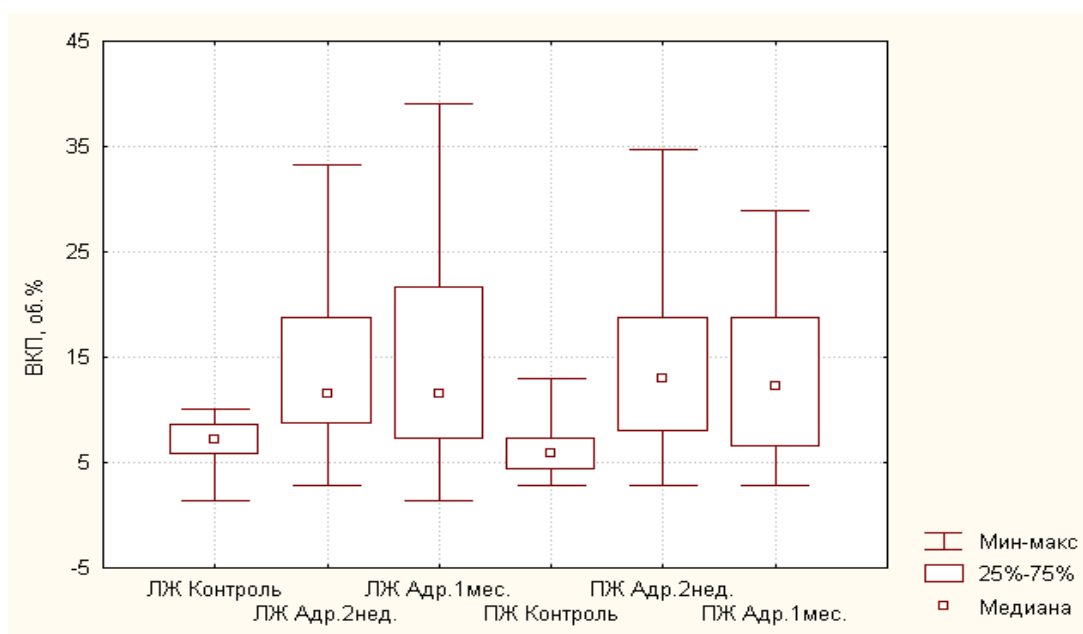


Рисунок 5. Объемная плотность ВКП (об.%) в миокарде правого желудочка и левого желудочка в контроле, через 2 недели и через месяц введения адреналина

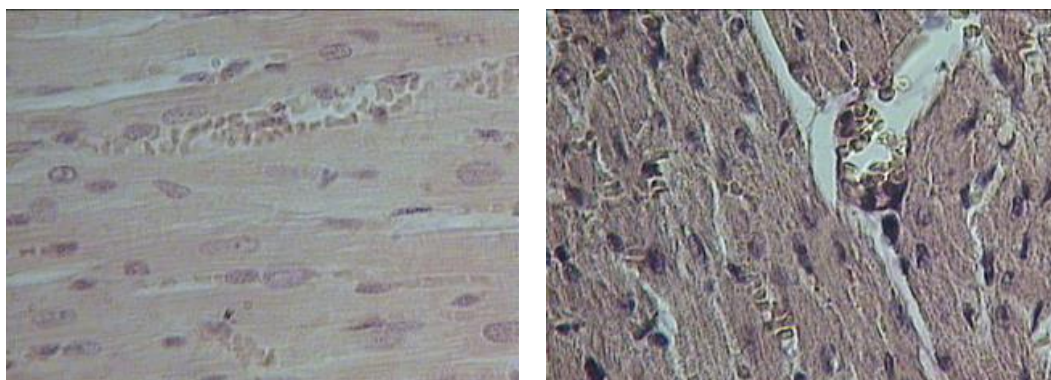


Рисунок 6. Миокард левого желудочка крысы контрольной серии и после 2 недель введения адреналина, ув.х400, окраска по Ван Гизону

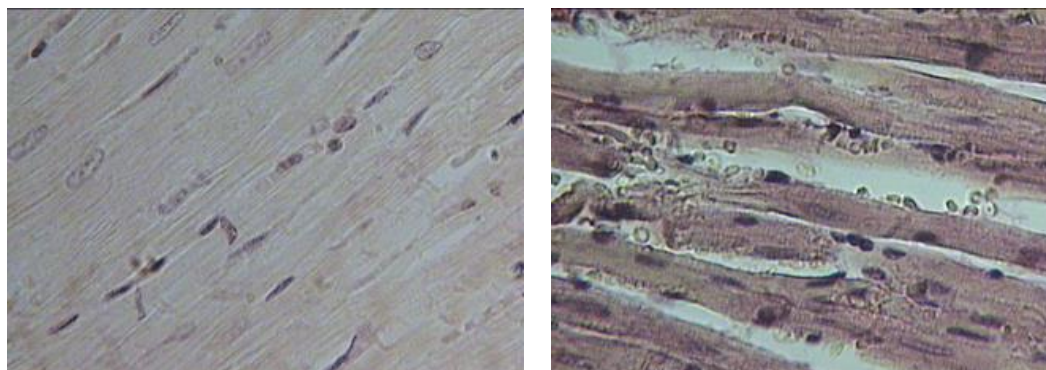


Рисунок 7. Миокард правого желудочка крысы контрольной серии и после 2 недель введения адреналина, ув.х400, окраска по Ван Гизону

Поскольку изменения ВКП играют колоссальную роль в дальнейшем прогрессировании ремоделирования миокарда, то представлялось интересным исследование изменений объема ВКП через месяц после прекращения введения препарата. Выявлено, что объем ВКП через 1 месяц после прекращения введения крысам адреналина не отличался от значений объема ВКП непосредственно через 2 недели после введения препарата, что, вероятно, связано, прежде всего, с токсическим влиянием адреналина на миокард [49]. Таким образом, даже через 1 месяц после завершения моделирования хронического адренергического стресса регресса ремоделирования внеклеточных пространств не произошло.

Объем ВКП (рисунок 8-10) в средней оболочке аорты через 2 недели введения адреналина увеличился в 2 раза по сравнению с объемом ВКП контрольной серии ($7,17 \pm 0,87$ об.%) и значения объема ВКП через 2 недели составили $15,0 \pm 0,64$ об.% ($t = -7,40$ $p < 0,00$).

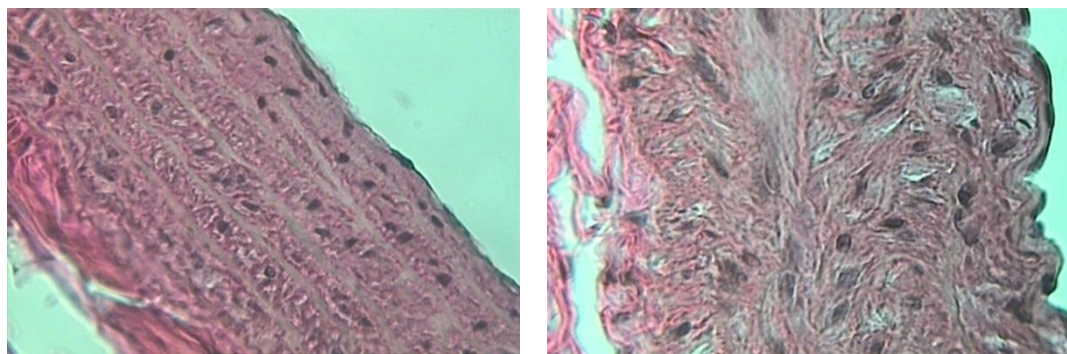


Рисунок 8. Стенка брюшной аорты крысы контрольной серии и после 2 недель введения адреналина, ув.х400, окраска по Ван Гизону

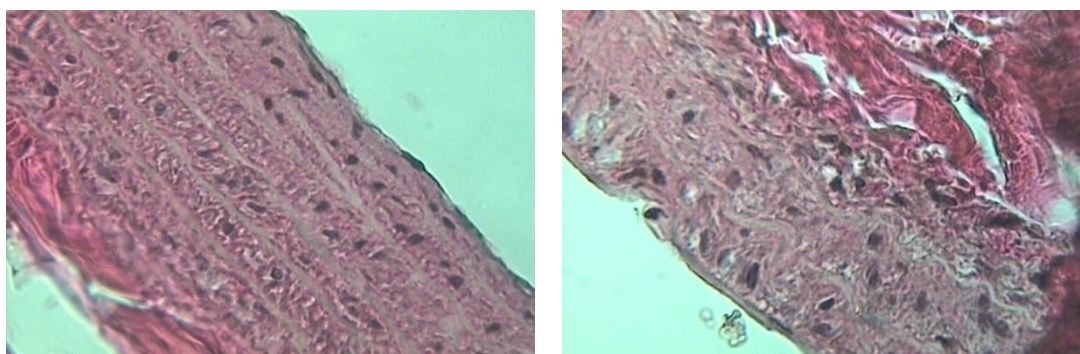


Рисунок 9. Стенка брюшной аорты крысы контрольной серии и через 1 месяц после 2 недель введения адреналина, ув.х400, окраска по Ван Гизону

Через 1 месяц после прекращения введения адреналина объем ВКП в меди аорты достоверно уменьшился с $15,0 \pm 0,64$ об.% до $5,12 \pm 0,33$ об.% ($t=15,13$, $p<0,00$), и был значительно ниже значений контрольной серии ($t=2,71$, $p<0,00$).

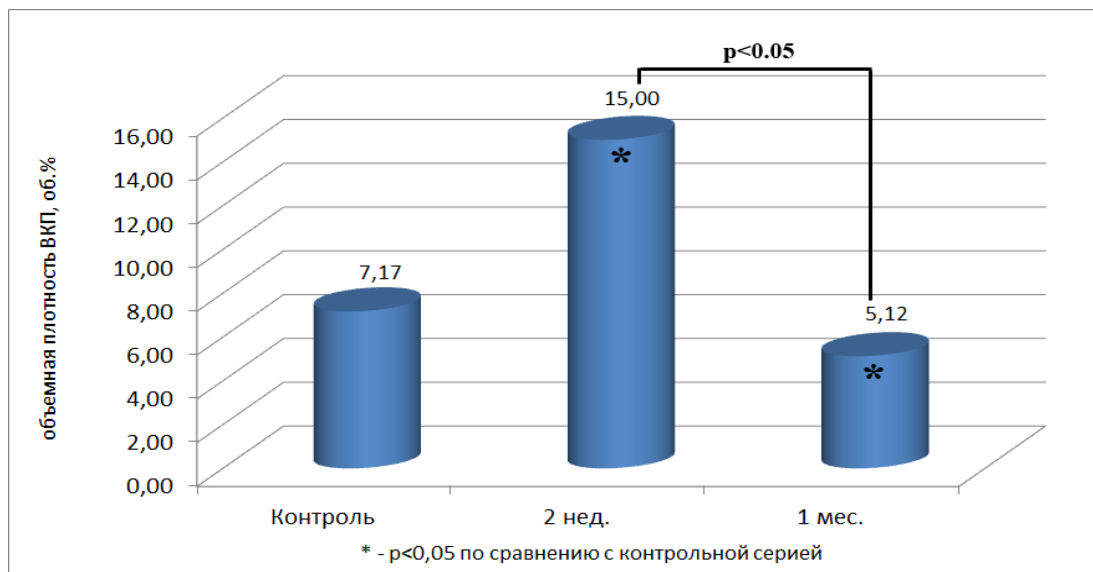


Рисунок 10. Объемная плотность ВКП (об.%) в средней оболочке аорты контроль, через 2 недели и через месяц после введения адреналина

Таким образом, увеличение объема ВКП в меди аорты отмечается через 2 недели введения адреналина, а через 1 месяц после прекращения введения препарата объем ВКП уменьшается до значений контрольной серии, то есть, происходит регресс ремоделирования внеклеточных пространств.

В средней оболочке бедренной артерии (рисунок 11-13) объем ВКП через 2 недели введения адреналина увеличился с $M=13,6 \pm 5,59$ об.% в контрольной серии до $M=21,2 \pm 7,1$ об.% ($\chi^2=7,75$; $p<0,005$). Через 1 месяц после прекращения введения адреналина объем ВКП оставался значительно выше значений контрольной серии ($M=20,6 \pm 7,5$ об.% и $M=13,8 \pm 5,7$ об.%, соответственно, $\chi^2=6,76$; $p<0,009$) и достоверно не отличался от значений объема ВКП через 2 недели введения препарата ($p>0,05$).



Рисунок 11. Объемная плотность ВКП (об.%) в бедренной артерии: контроль, через 2 недели и через месяц после введения адреналина

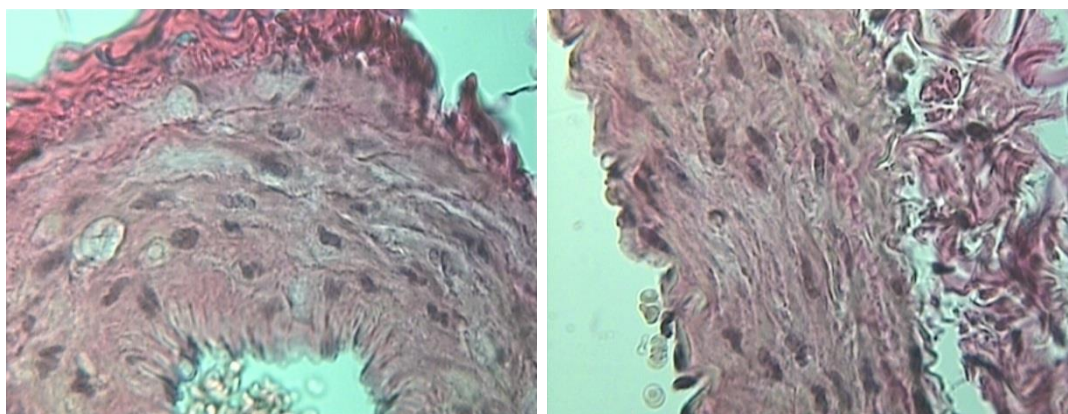


Рисунок 12. Стенка бедренной артерии крысы контрольной серии и после 2 недель введения адреналина, ув.х400, окраска по Ван Гизону

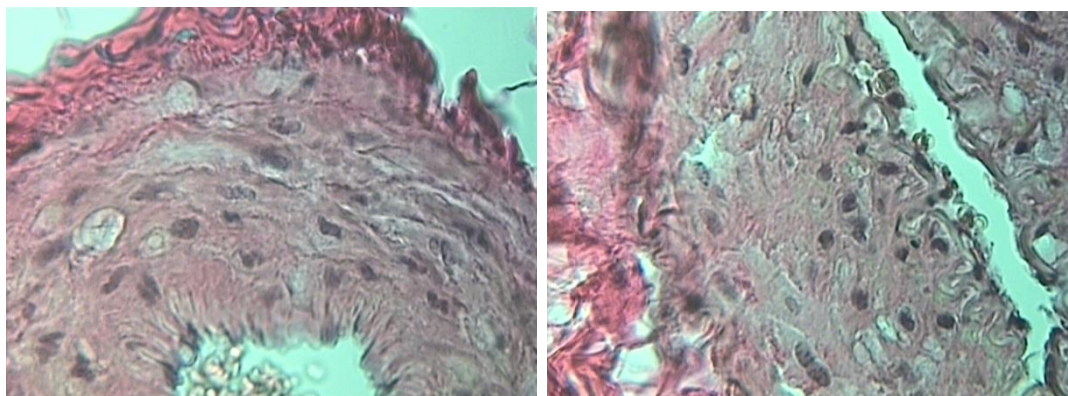


Рисунок 13. Стенка бедренной артерии крысы контрольной серии и через 1 месяц после 2 недель введения адреналина, ув.х400, окраска по Ван Гизону

Таким образом, внеклеточные пространства по оси сердце — аорта — бедренная артерия значительно увеличиваются через 2 недели введения адреналина и остается практически на том же уровне через 1 месяц после прекращения введения препарата. Изменения ВКП, нарушения микроциркуляции, приводят к изменениям количества коллагена, то есть к фиброзу.

Интересно отметить, что отношение объема ВКП через 2 недели введения адреналина к объему ВКП в контрольной серии составило 2,2 в миокарде левого желудочка, 2,4 – в миокарде правого желудочка, 1,6 - в аорте и в бедренной артерии. Через 1 месяц это соотношение составило 2,2 - в ЛЖ, 2,5 - в ПЖ, увеличилось до 1,8 в аорте и осталось на прежнем уровне (1,5) в бедренной артерии.

4.2. Изменения внеклеточных пространств в миокарде желудочков, в стенке брюшной аорты и бедренной артерии крыс линии Вистар при моделировании хронического холинергического стресса

Через 2 недели моделирования хронического холинергического стресса при обработке полученных данные по Фридману-Кендаллу значительных изменений объема ВКП в миокарде ЛЖ по сравнению с контрольной серий не выявлено ($M=6,83\pm1,99$ об.% в контрольной серии и $M=10,76\pm7,13$ об.% через 2 недели введения прозерина, $p>0,05$), но при этом отмечено значительное увеличение коридора Гаусса и его смещение в сторону более высоких значений (рисунок 14).

Через 1 месяц после прекращения введения прозерина медиана объема ВКП ($M=8,47\pm6,06$ об.%) так же достоверно не отличалась ни от значений контрольной серии ($M=6,83\pm1,99$ об.%, $p>0,05$), ни от значений медианы ВКП через 2 недели введения прозерина ($M=10,76\pm7,13$ об.%, $p>0,05$).

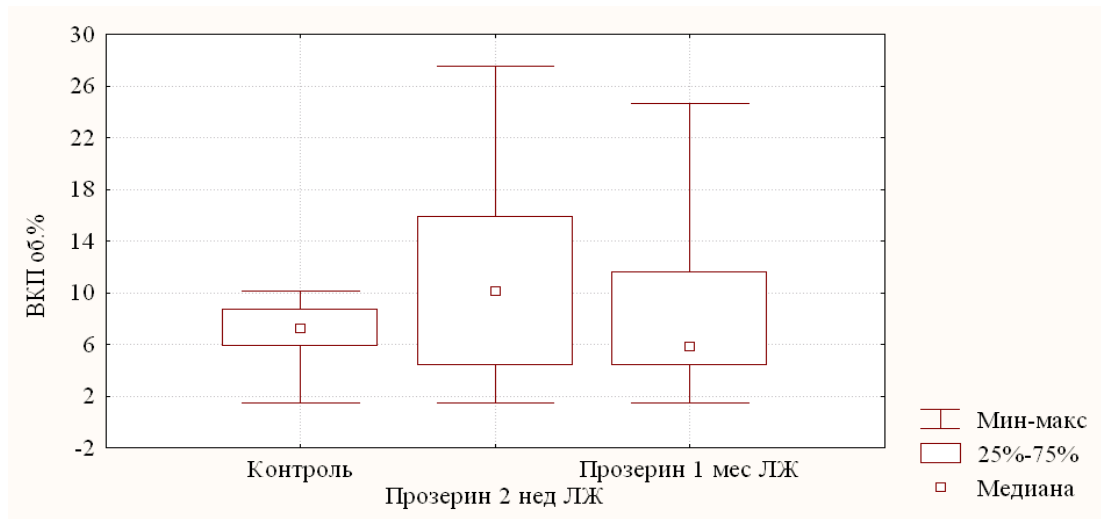


Рисунок 14. Объемная плотность ВКП (об.%) в ЛЖ: контроль, через 2 недели и через месяц после введения прозерина

В ПЖ через 2 недели введения прозерина объем ВКП увеличился в 3 раза с $M=6,1\pm 2,27$ об.% в контрольной серии до $M=17,52\pm 6,93$ об.% через 2 недели ($\chi^2=36,36$; $p<0,00$). Столь выраженное увеличение объема ВКП в миокарде ПЖ, видимо, связано с высокой чувствительностью ПЖ к экстракардиальным влияниям [340] и с особенностями дренажной системы ПЖ [53, 114]. Перепад калибров венозных сосудов встречается постоянно и на всех уровнях венозной системы миокарда левого желудочка, в стенках же ПЖ эти особенности интрамуральных вен миокарда, хотя и наблюдаются, но выражены слабее. Возможно, именно с этими анатомическими особенностями дренажной системы правого желудочка связано значительное увеличение внеклеточных пространств миокарда ПЖ при хроническом холинергическом стрессе.

Через 1 месяц «отдыха» в ПЖ (рисунок 15-16) произошли положительные изменения — объем ВКП уменьшился по сравнению со значениями объема ВКП через 2 недели введения прозерина (с $M=17,52\pm 6,93$ об.% через 2 недели до $M=13,07\pm 4,06$ об.% через 1 месяц ($\chi^2=11,00$; $p<0,00$), но оставался в 2,1 раза выше, чем в контрольной серии ($\chi^2=34,38$; $p<0,00$).

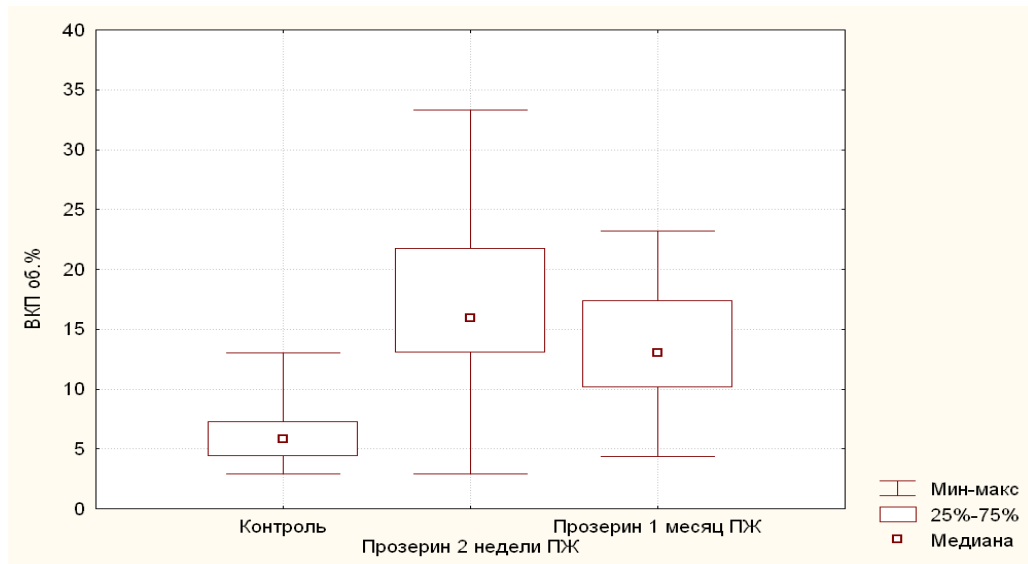


Рисунок 15. Объемная плотность ВКП (об.%) в миокарде правого желудочка: контроль, через 2 недели и через месяц после введения прозерина

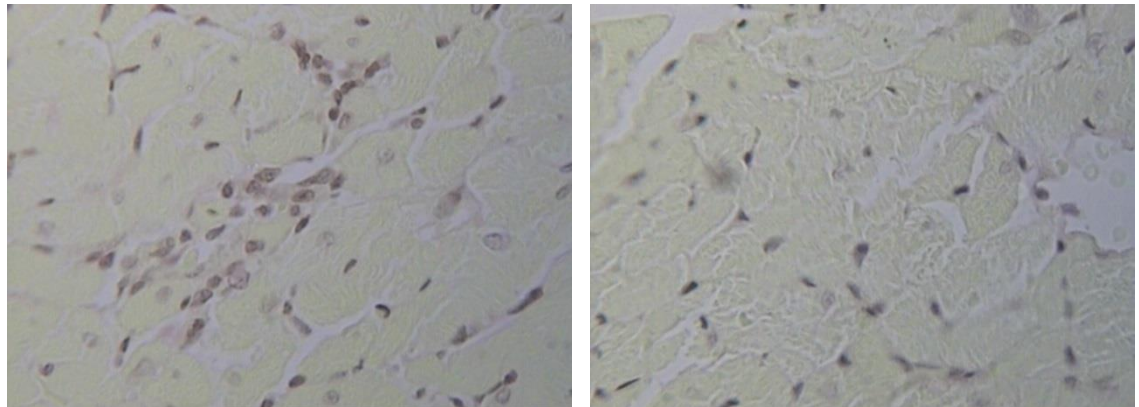


Рисунок 16. Миокард левого желудочка и миокард правого желудочка крысы через 1 месяц после 2 недель введения прозерина, ув.х400, окраска по Ван Гизону

Таким образом, ремоделирование внеклеточных пространств в ЛЖ и в ПЖ при моделировании хронического холинергического стресса происходит по-разному: в ЛЖ достоверных изменений объема ВКП не происходит, тогда как в ПЖ они колоссальные — объем ВКП увеличен по сравнению с контролем в 3 раза через 2 недели и в 2,1 раза через 1 месяц после прекращения моделирования хронического холинергического стресса.

В средней оболочке аорты через 2 недели введения прозерина (рисунок 17-19) при моделировании хронического холинергического стресса объем ВКП

увеличился (с $7,17 \pm 0,87$ об.%, в контрольной серии до $12,31 \pm 0,51$ об.%, $t = -5.44$, $p < 0,00$), то есть в 1,7 раза. Через 1 месяц «отдыха» объем ВКП составил $5,07 \pm 0,38$ об.%, что достоверно ниже значений объема ВКП через 2 недели введения прозерина ($t = 11,63$, $p < 0,00$), и сопоставимо меньше со значениями контрольной серии ($7,17 \pm 0,87$ об.%, $t = 2,57$, $p < 0,01$).

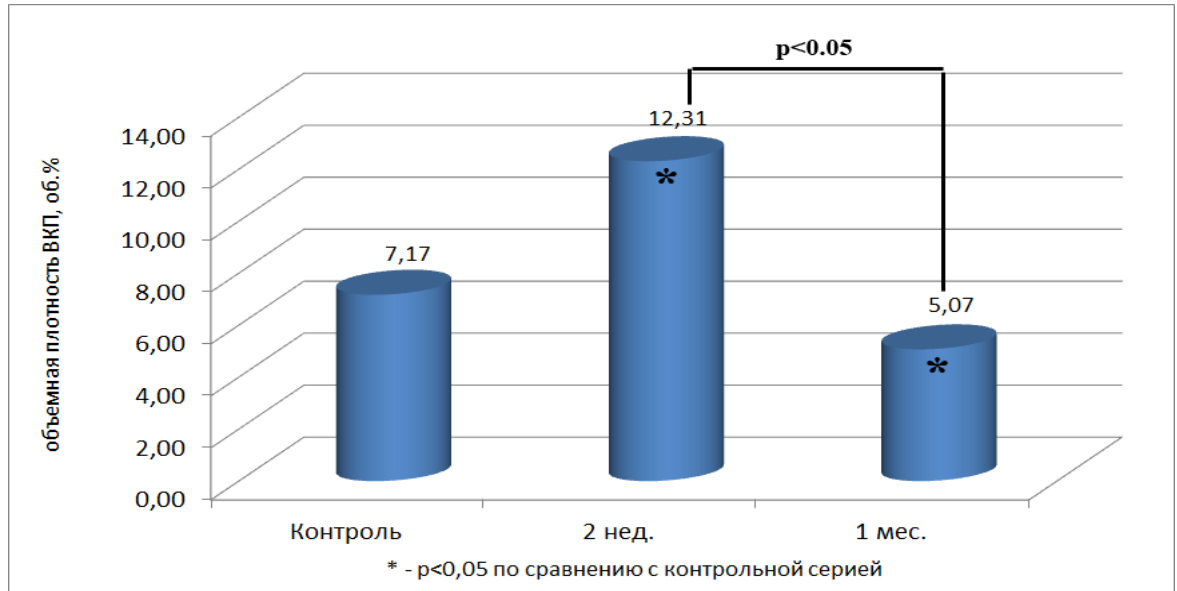


Рисунок 17. Объемная плотность ВКП (об.%) в средней оболочке аорты: контроль, через 2 недели и через месяц после введения прозерина

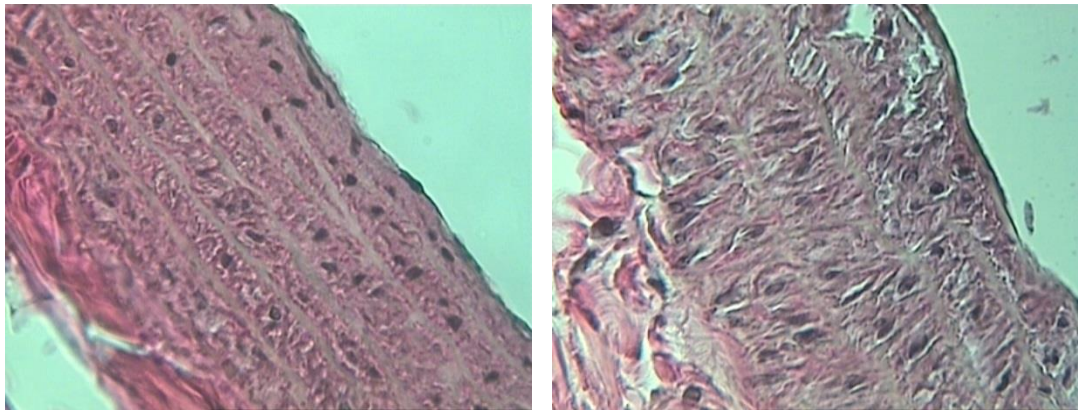


Рисунок 18. Стенка брюшной аорты крысы контроль и после 2 недель введения прозерина, ув.х400, окраска по Ван Гизону

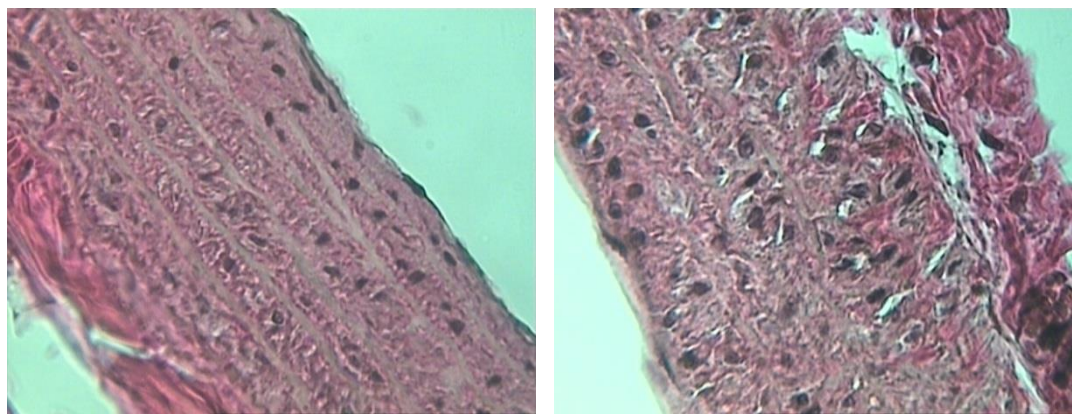


Рисунок 19. Стенка брюшной аорты крысы контроль и через 1 месяц после 2 недель введения прозерина, ув.х400, окраска по Ван Гизону

Таким образом, в средней оболочке аорты через 2 недели введения прозерина отмечалось увеличение внеклеточных пространств, которое значительно уменьшилось через месяц после прекращения введения препарата. При этом изменения объема ВКП при моделировании хронического холинергического стресса были сопоставимы с изменениями ВКП при хроническом адренергическом стрессе.

Через 2 недели введения прозерина в бедренной артерии значение медианы объема ВКП было достоверно выше по сравнению с контролем ($M=13,6\pm5,6$ об.% в контрольной серии и $M=19,9\pm6,6$ об.% через 2 недели введения прозерина, $\chi^2=6,26$; $p<0,01$). Через 1 месяц после прекращения введения препарата значение медианы объема ВКП в бедренной артерии было достоверно выше значения контрольной серии ($M=13,6\pm5,6$ об.% в контроле и $M=21,48\pm6,02$ об.% через 1 месяц после прекращения введения прозерина, $\chi^2=10,7$; $p<0,00$). То есть, под влиянием процессы ремоделирования внеклеточных пространств в стенке бедренной артерии продолжаются и через месяц после прекращения введения прозерина объем ВКП становится достоверно выше значений контрольной серии (рисунок 20).

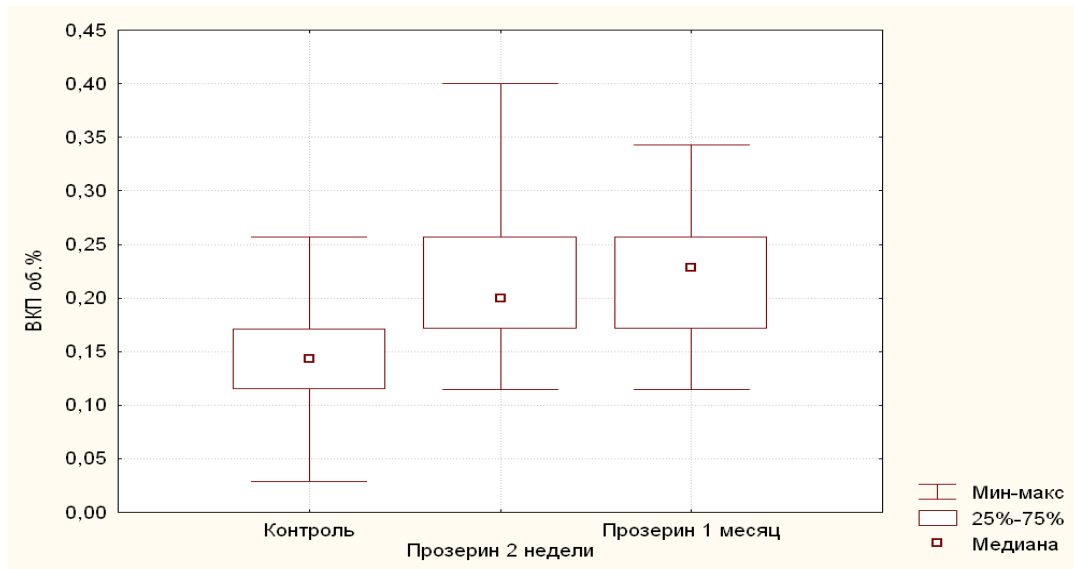


Рисунок 20. Объемная плотность ВКП (об.%) в средней оболочке бедренной артерии: контроль, через 2 недели, через 1 месяц после введения прозерина

Резюме.

Результаты исследования показали, что при моделировании хронического адренергического и хронического холинергического стресса происходят значительные изменения во внеклеточных пространствах, как миокарда желудочков, так и в аорте и в бедренной артерии. В ЛЖ и в ПЖ при хроническом адренергическом стрессе увеличение ВКП происходит в 2,4 раза через 2 недели введения препаратов и остается практически на том же уровне через 1 месяц «отдыха». Особенно значительные процессы ремоделирования внеклеточных пространств развиваются в ПЖ при моделировании хронического холинергического стресса, когда объем ВКП увеличивается в 3 раза по сравнению с контрольной серией. Через 1 месяц после прекращения введения прозерина объем ВКП в миокарде ПЖ уменьшается, но остается таким же высоким как через 2 недели после моделирования хронического адренергического стресса. При обоих вариантах стресса значительное увеличение объема ВКП отмечается как в аорте, так и в бедренной артерии. При этом в аорте через месяц по окончании моделирования стресса наблюдается регресс ремоделирования ВКП, а в стенке бедренной артерии

изменения продолжают сохраняться.

4.3. Изменения плотности коллагена в миокарде желудочков, в стенке брюшной аорты и бедренной артерии при моделировании хронического адренергического стресса и хронического холинергического стресса

Обработка полученных данных показала, что в ЛЖ под влиянием двухнедельного введения адреналина (рисунок 21) плотность коллагена увеличилась практически в 2 раза (с $7,89 \pm 0,6$ об.% в контрольной серии до $14,94 \pm 1,38$ об.% через 2 недели введения адреналина; $t=-4,5$; $p < 0,00$). Как показали наши предыдущие исследования, увеличение плотности коллагена связано с его отеком и с началом образования уже через 4-6 часов новых волокон коллагена. Мало того, такие колоссальные изменения внеклеточных пространств, которые были показаны в предыдущей главе, связаны с развитием выраженных нарушений микроциркуляции, способствующих прогрессированию фиброза.

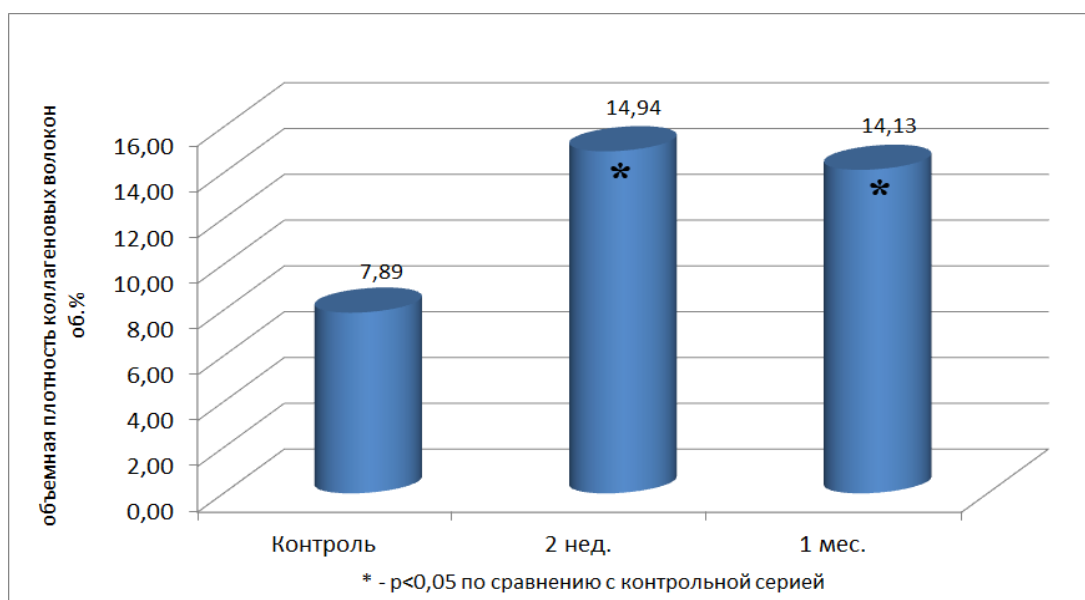


Рисунок 21. Изменения плотности коллагена (об.%) в ЛЖ при ХАС через 2 недели введения адреналина и через месяц после прекращения эксперимента

В миокарде ПЖ (рисунок 22) при моделировании ХАС плотность коллагена увеличилась более чем в 1,5 раза (с $8,21 \pm 0,45$ об.% в контрольной

серии до $13,4 \pm 1,28$ об.% через 2 недели адреналина, $t = -3,63$; $p < 0,00$).

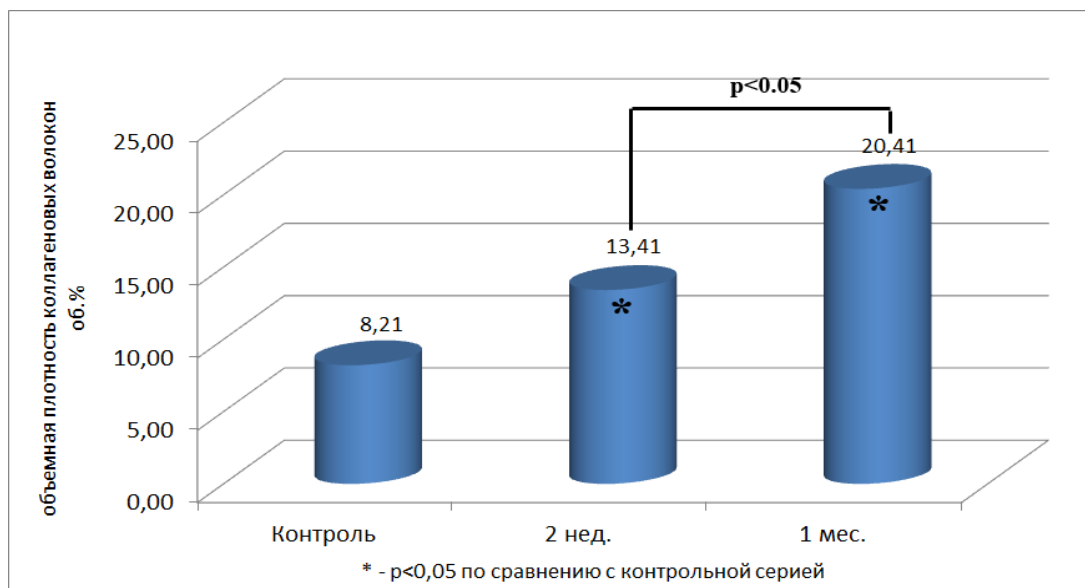


Рисунок 22. Изменения плотности коллагена в ПЖ при ХАС через 2 недели введения адреналина и через месяц после прекращения эксперимента

Через 1 месяц после прекращения моделирования ХАС плотность коллагена в ЛЖ оставалась на уровне значений контрольной точки 2 недели ($14,13 \pm 1,43$ об.%, $p > 0,05$) и значительно выше значений контрольной серии крыс ($t = 3,89$, $p < 0,00$). В ПЖ через 1 месяц после прекращения введения адреналина происходило нарастание плотности коллагена с $8,21 \pm 0,45$ об.% в контрольной серии до $20,41 \pm 1,63$ об.% через 1 месяц ($t = -7,62$, $p < 0,00$).

То есть, результаты исследования показали, что через 2 недели моделирования ХАС плотность коллагена практически одинаково нарастает в ЛЖ и в ПЖ, но через 1 месяц «отдыха» в ЛЖ плотность коллагена остается на том же уровне, а в ПЖ продолжает нарастать и увеличивается по сравнению с контрольной серией в 2,5 раза, что говорит о большей выраженности процессов ремоделирования коллагена в ПЖ после моделирования ХАС.

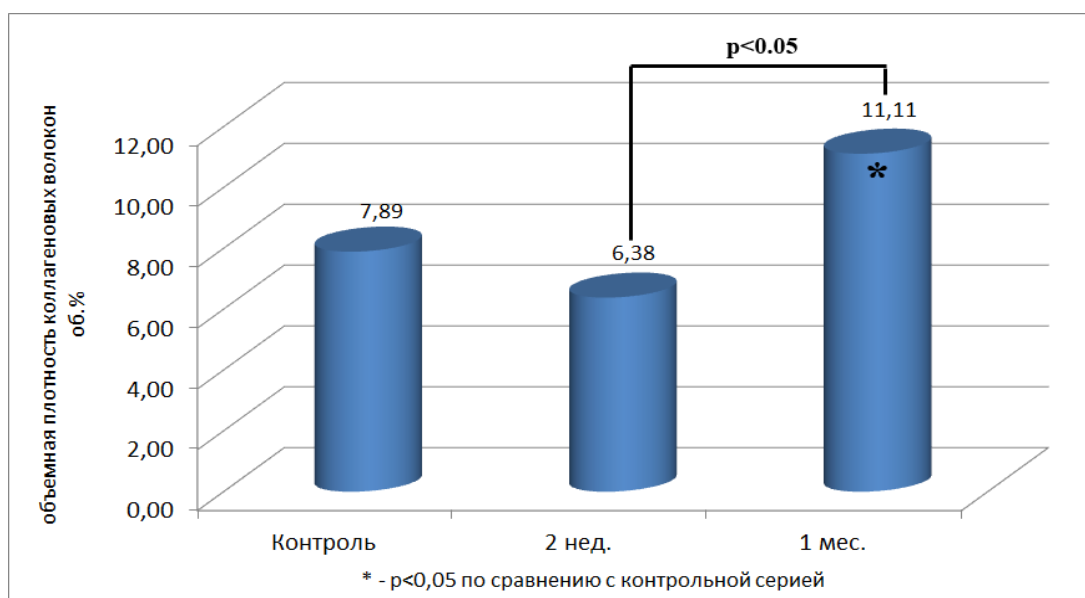


Рисунок 23. Изменения плотности коллагена в ЛЖ при ХХС через 2 недели введения прозерина и через месяц после прекращения эксперимента

При ХХС плотность коллагена в ЛЖ (рисунок 23) через 2 недели введения прозерина достоверно не изменилась (с $7,89 \pm 0,6$ об.% в контрольной серии до $6,38 \pm 1,04$ об.% через 2 недели ($t=1,24$, $p>0,05$)).

Через 1 месяц «отдыха» плотность коллагена в ЛЖ увеличилась до $M=11,11 \pm 1,08$ об.% и стала достоверно выше значений контрольной точки 2 недели ($t=-3,33$, $p<0,00$). То есть, через 1 месяц после прекращения введения прозерина плотность коллагена в ЛЖ увеличилась по сравнению со значениями плотности коллагена через 2 недели введения препарата и восстановилась выше значений контрольной серии ($t=-2,58$, $p<0,01$). При этом объем ВКП в миокарде ЛЖ через 1 месяц оставался таким же высоким как через 2 недели введения прозерина.

Можно предположить, что несмотря на то, что количественное содержание коллагена в миокарде ЛЖ через 2 недели введения прозерина находилось на уровне значений контрольной серии, однако, сохраняющийся отек ВКП (объем ВКП почти в 2 раза выше, чем в контрольной серии) сопровождается значительными нарушениями микроциркуляции и в дальнейшем будет способствовать развитию фиброза.

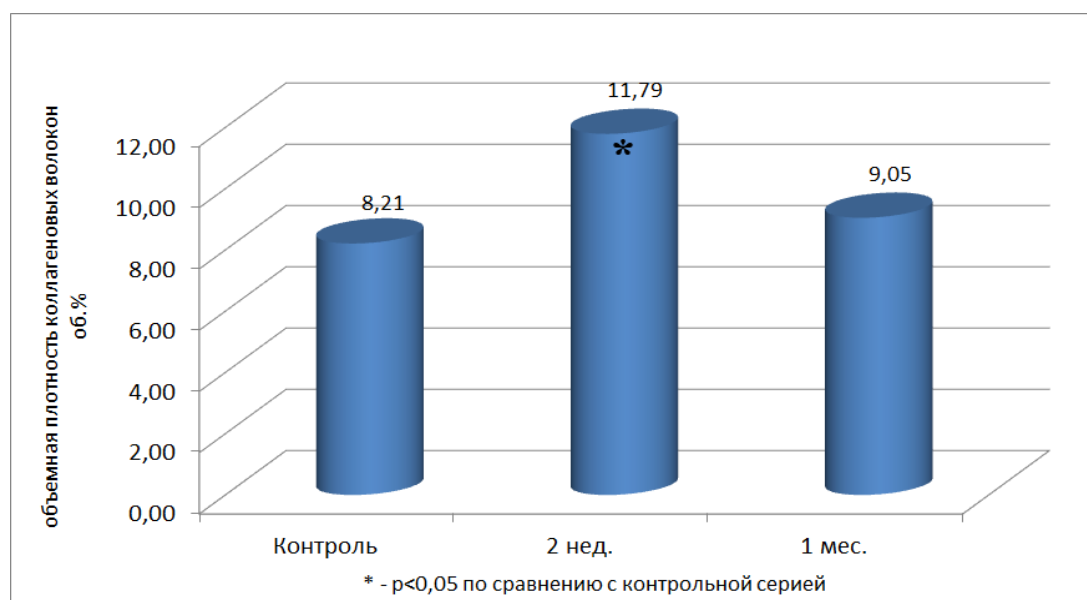


Рисунок 24. Изменения плотности коллагена в ПЖ при ХХС через 2 недели введения прозерина и через месяц после прекращения эксперимента

В миокарде ПЖ (рисунок 24) после двух недель введения прозерина объемная плотность коллагена увеличилась до $11,79 \pm 1,34$ об.% по сравнению с контрольной серией ($8,21 \pm 0,45$ об.%, $t = -2,65$, $p < 0,01$). Через 1 месяц «отдыха» значимых изменений содержания коллагена по сравнению с контрольной серией не было выявлено.

Полученные данные показали, что при моделировании ХХС плотность коллагена увеличивается неравномерно в ЛЖ и в ПЖ. При этом через 1 месяц после прекращения введения препарата в ПЖ плотность коллагена уменьшилась до значений контрольной серии, а в ЛЖ нарастала, но в меньшей степени, чем после моделирования ХАС, что свидетельствует о большей выраженности процессов ремоделирования коллагена после введения адреналина.

В средней оболочке брюшной аорты (рисунок 25-26) через 2 недели моделирования ХАС плотность коллагена увеличилась более чем в 1.5 раза по сравнению с объемом коллагена контрольной серии ($16,31 \pm 1,22$ об.% и $10,17 \pm 0,92$ об.%, соответственно, $t = -3,66$, $p = 0,00$).

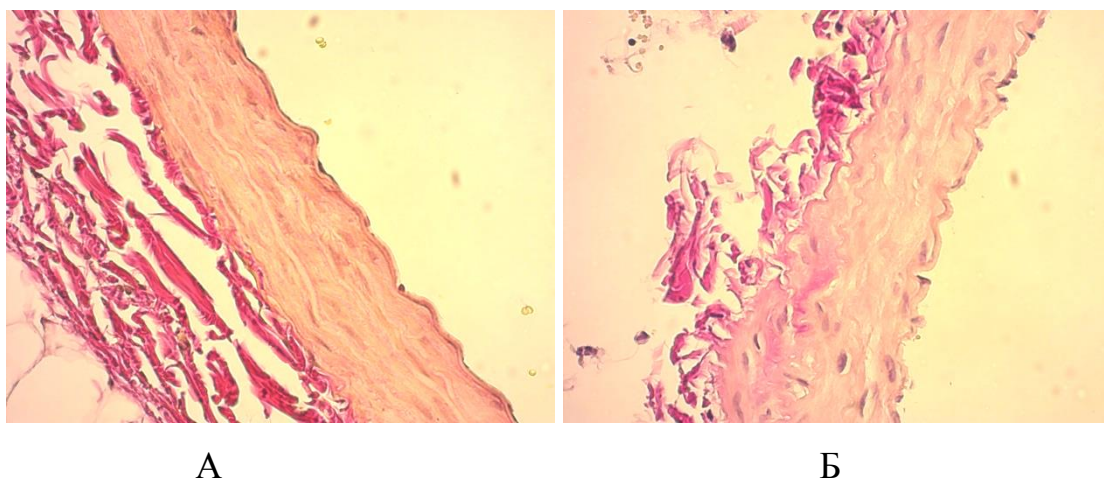


Рисунок 25. Стенка брюшной аорты крысы контрольной серии и после 2 недель введения адреналина, ув.х400, окраска по Ван Гизону А – контрольная серия, Б – 2 недели введения адреналина, отмечаются дистрофия эндотелиоцитов, отек меди и адвентиции, фиброз наружной трети меди

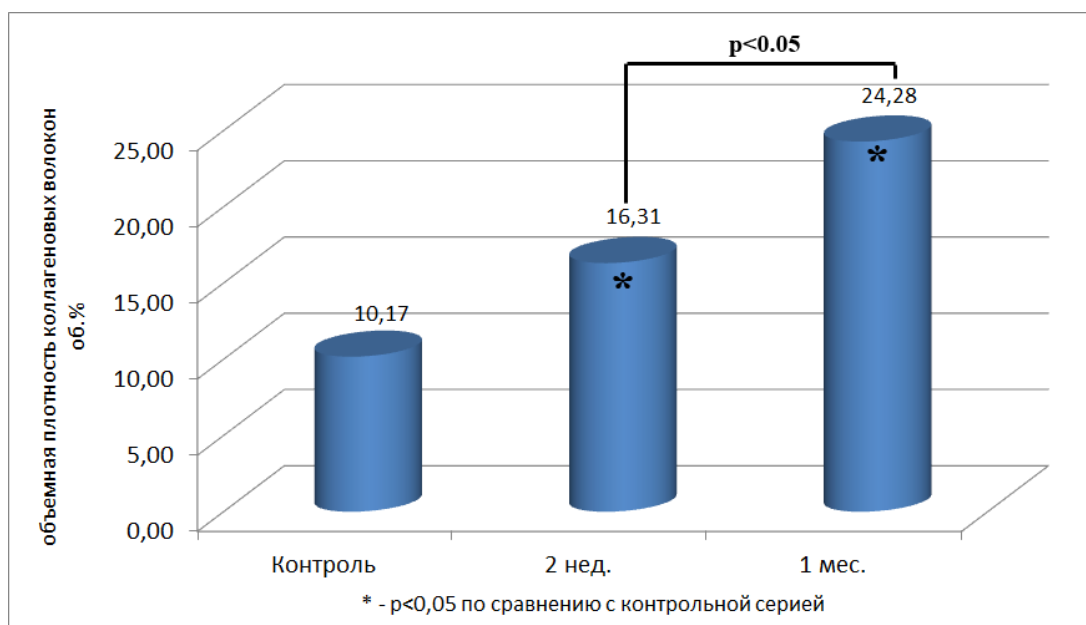
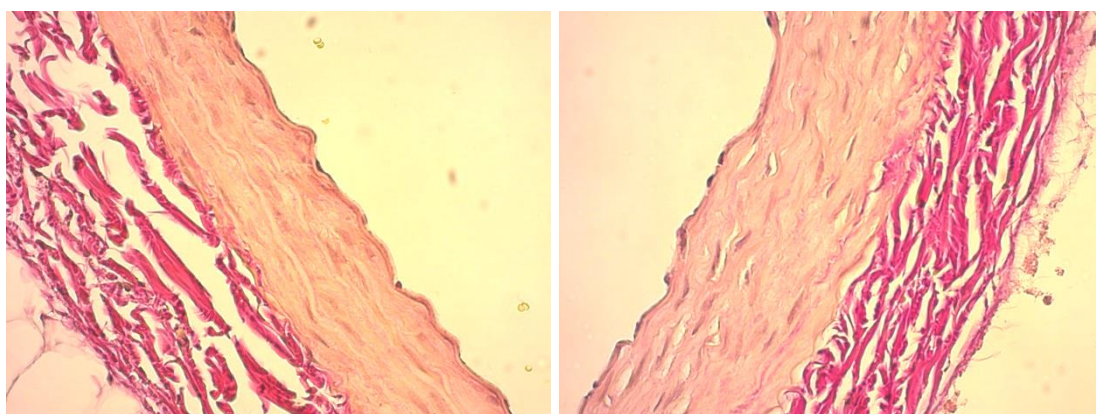


Рисунок 26. Объемная плотность коллагена (об.%) в средней оболочке аорты: контроль, через 2 недели и через месяц после введения адреналина

Через 1 месяц после прекращения введения адреналина объемная плотность коллагена в меди аорты достоверно увеличилась с $16,31 \pm 1,22$ об.% через 2 недели до $24,28 \pm 1,08$ об.% ($t = -4,73$, $p = 0,00$), и была значительно выше значений контрольной серии ($t = -7,8$, $p = 0,00$).

То есть, увеличение объема коллагена в 2,4 раза по сравнению с

контрольной серией через 1 месяц после прекращения введения препарата, говорит об выраженности процессов ремоделирования в меди брюшной аорте после моделирования ХАС.



А

Б

Рисунок 27. Стенка брюшной аорты крысы контрольной серии и после 2 недель введения прозерина, ув.х400, окраска по Ван Гизону А – контрольная серия, Б – 2 недели введения прозерина, отмечаются дистрофия эндотелиоцитов, отек меди, очаговый фиброз наружной трети меди

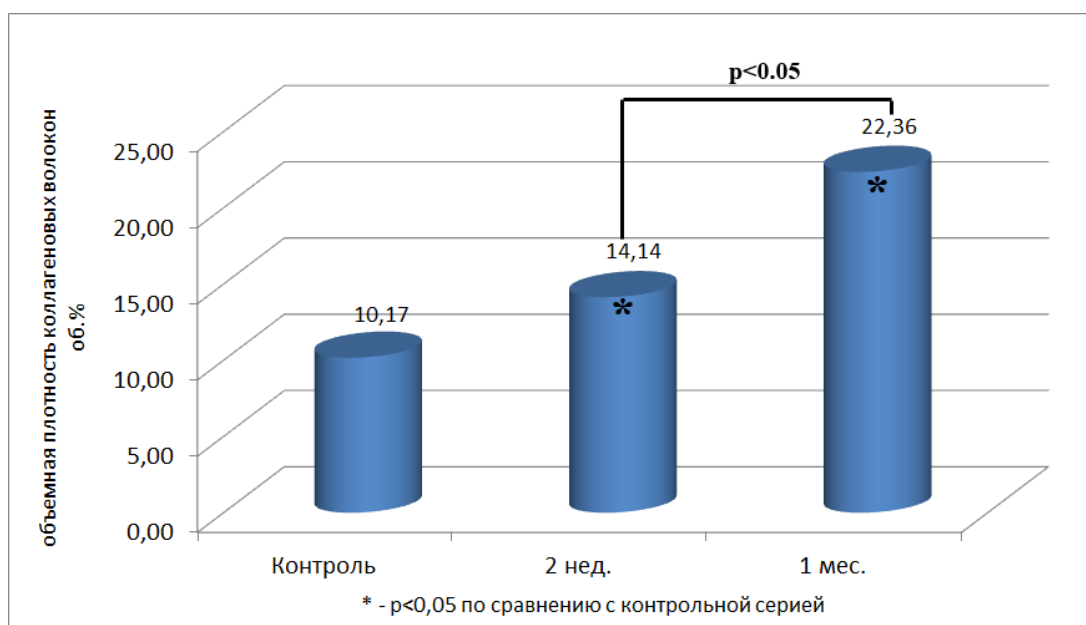
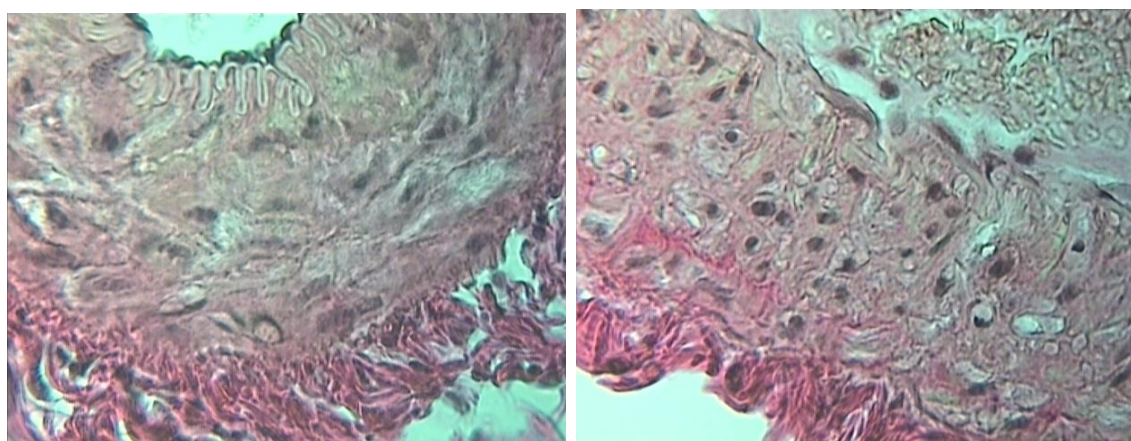


Рисунок 28. Объемная плотность коллагена (об.%) в средней оболочке аорты: контроль, через 2 недели и через месяц после введения прозерина

В средней оболочке аорты через 2 недели введения прозерина (рисунок 27-28) при моделировании хронического холинергического стресса объемная плотность коллагена увеличилась (с $10,17 \pm 0,92$ об.% в контрольной серии до

14,14±0,77 об.%, $t=-3,29$, $p=0,00$), то есть в 1,4 раза. Через 1 месяц «отдыха» объемная плотность коллагена составила 22,36±1,13 об.%, что достоверно выше значений через 2 недели введения прозерина ($t=-5,6$, $p=0,00$) и в 2,2 раза выше по сравнению с контрольной серией (10,17±0,92 об.%, $t=-7,05$, $p=0,00$).



А

Б

Рисунок 29. Стенка бедренной артерии крысы контрольной серии и после 2 недель введения адреналина, ув.х400, окраска по Ван Гизону А – контрольная серия, Б – 2 недели введения адреналина, отмечаются дистрофия эндотелиоцитов, отек меди и фиброз наружной трети меди



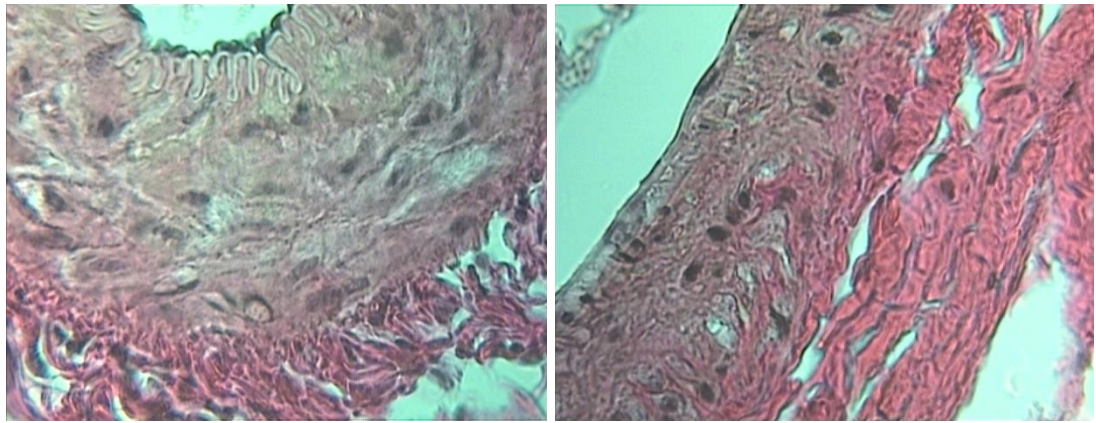
Рисунок 30. Объемная плотность коллагена (об.%) в средней оболочке бедренной артерии: контроль, через 2 недели и через месяц после введения адреналина

В бедренной артерии (рисунок 29-30) через 2 недели моделирования ХАС плотность коллагена увеличилась более чем в 1.2 раза по сравнению с объемом коллагена контрольной серии ($30,23 \pm 1,46$ об.% и $24,11 \pm 2,03$ об.%, соответственно, $t=-2,4$, $p=0,02$). Через 1 месяц после прекращения введения адреналина объемная плотность коллагена в стенке бедренной артерии уменьшилась до $25,71 \pm 1,54$ об.% и достоверно не отличалась от значений контрольной серии ($24,11 \pm 2,03$ об.%, $p>0,05$).



Рисунок 31. Объемная плотность коллагена (об.%) в средней оболочке бедренной артерии: контроль, через 2 недели и через месяц после введения прозерина

Через 2 недели (рисунок 31-32) введения прозерина в бедренной артерии объемная плотность коллагена была в 1,6 раза выше по сравнению с контролем ($37,49 \pm 1,67$ об.% и $24,11 \pm 2,03$ об.%, соответственно, $t=-4,8$, $p=0,00$). Через 1 месяц «отдыха» объем коллагена уменьшился по сравнению со значениями объема коллагена через 2 недели введения прозерина (с $37,49 \pm 1,67$ об.% через 2 недели до $31,56 \pm 1,49$ об.% через 1 месяц, $t=2,39$, $p=0,02$), но оставался в 1,2 раза выше, чем в контрольной серии, $t=-2,8$, $p=0,00$). По-видимому, выраженные процессы ремоделирования коллагена в бедренной артерии наблюдаются после введения прозерина.



А

Б

Рисунок 32. Стенка бедренной артерии крысы контрольной серии и после 2 недель введения прозерина, ув.х400, окраска по Ван Гизону А – контрольная серия, Б – 2 недели введения прозерина, отмечаются, отек меди и, фиброз наружной трети меди

Резюме

Результаты исследования показали, что плотность коллагена после моделирования ХАС через 2 недели в обоих желудочках значительно нарастает. При этом через месяц в ПЖ отмечается прогрессирование фиброза. При ХХС в ПЖ и ЛЖ объемная плотность коллагена нарастает, но в меньшей степени чем после моделирования ХАС, что говорит о большей выраженности процессов ремоделирования коллагена после введения адреналина.

Значительные изменения объемной плотности коллагена в средней оболочке аорты отмечались через месяц после прекращения введения препарата. При этом изменения объемной плотности коллагена при моделировании хронического холинергического стресса были сопоставимы с изменениями объемной плотности коллагена при хроническом адренергическом стрессе. Следует отметить, что, несмотря на уменьшение объема ВКП в меди аорты через 1 месяц при обоих вариантах стресса, фиброзные изменения сохранялись.

В бедренной артерии, как и в аорте, при обоих вариантах стресса достоверно увеличилась плотность коллагена через 2 недели. При этом через

месяц после прекращения введения препаратов плотность коллагена уменьшилась, но оставалась значительно выше значений контрольной серии. То есть регресс ремоделирования не наблюдался как в медиі брюшной аорты, так и в стенке бедренной артерии.

4.4. Влияние эналаприла на внеклеточные пространства и плотность коллагена при моделировании различных вариантов хронического стресса по оси миокард — аорта — бедренная артерия

Немалое число работ посвящено протективному влиянию ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в клинике у больных АГ, ИБС, которые, по сути своей, являются стрессобусловленными заболеваниями. Представляется интересным исследовать, как влияют ингибиторы АПФ на самые ранние проявления ремоделирования миокарда и стенки сосудов — изменения ВКП при различных вариантах стресса в эксперименте.

Обработка полученных данных по Фридману с конкордацией Кендалла показала, что в миокарде ЛЖ при одновременном введении адреналина и эналаприла в течение 2 недель медиана объема ВКП была достоверно меньше (рисунок 33-34), чем через 2 недели введения только адреналина ($M=12,35\pm 6,88$ об.% и $M=15,78\pm 9,16$ об.%, соответственно, $\chi^2=6,7$; $p<0,01$), однако, оставался в 1,8 раза выше значений контрольной серии ($M=6,76\pm 2,24$ об.%, $\chi^2=12,46$; $p<0,00$).

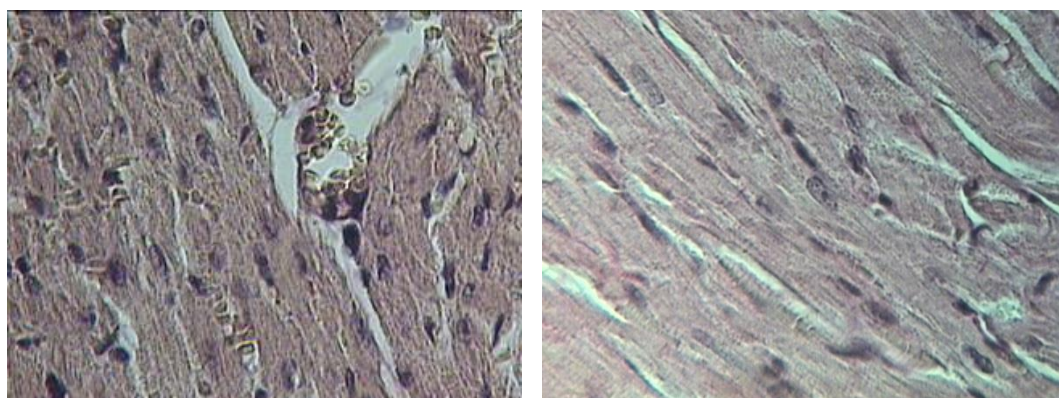


Рисунок 33. Миокард левого желудочка крысы после 2 недель введения адреналина и адреналина и эналаприла, ув.х400, окраска по Ван Гизону

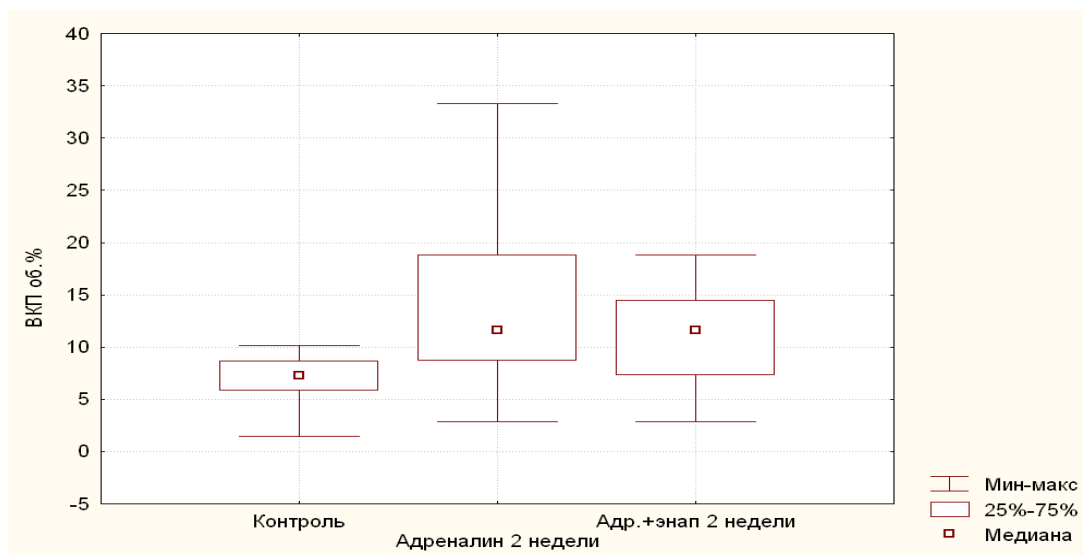


Рисунок 34. Объемная плотность ВКП (об.%) в миокарде левого желудочка: контроль, через 2 недели после введения адреналина и адреналина и эналаприла

В миокарде ПЖ изменения внеклеточных пространств были аналогичны: медиана объема ВКП через 2 недели совместного введения адреналина и эналаприла составила $M=10,36 \pm 4,23$ об.%, тогда как через 2 недели введения только адреналина - $M=14,28 \pm 8,29$ об.% ($\chi^2=3,85$; $p<0,04$) (рисунок 35-36). При этом объем ВКП после совместного введения адреналина с эналаприлом был в 1,9 раза выше значений контрольной серии ($M=5,48 \pm 1,9$ об.%), $\chi^2=13,37$; $p<0,00$).

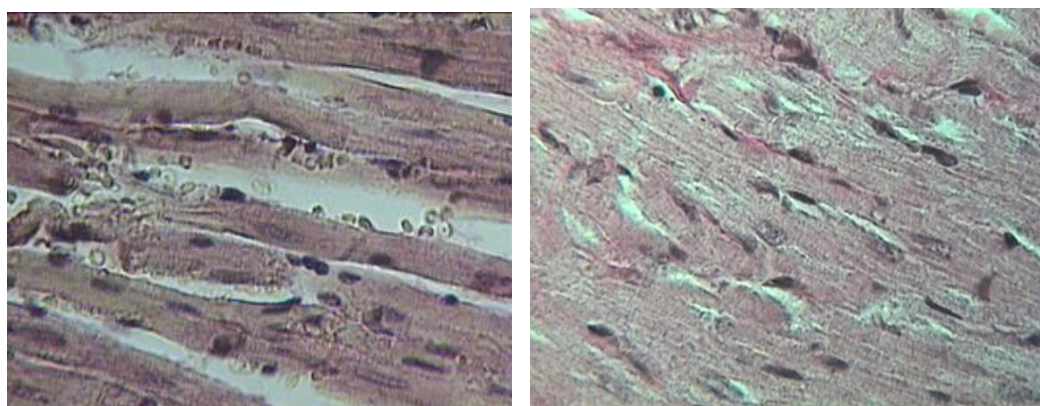


Рисунок 35. Миокард правого желудочка крысы после 2 недель введения адреналина и адреналина и эналаприла, ув.х400, окраска по Ван Гизону

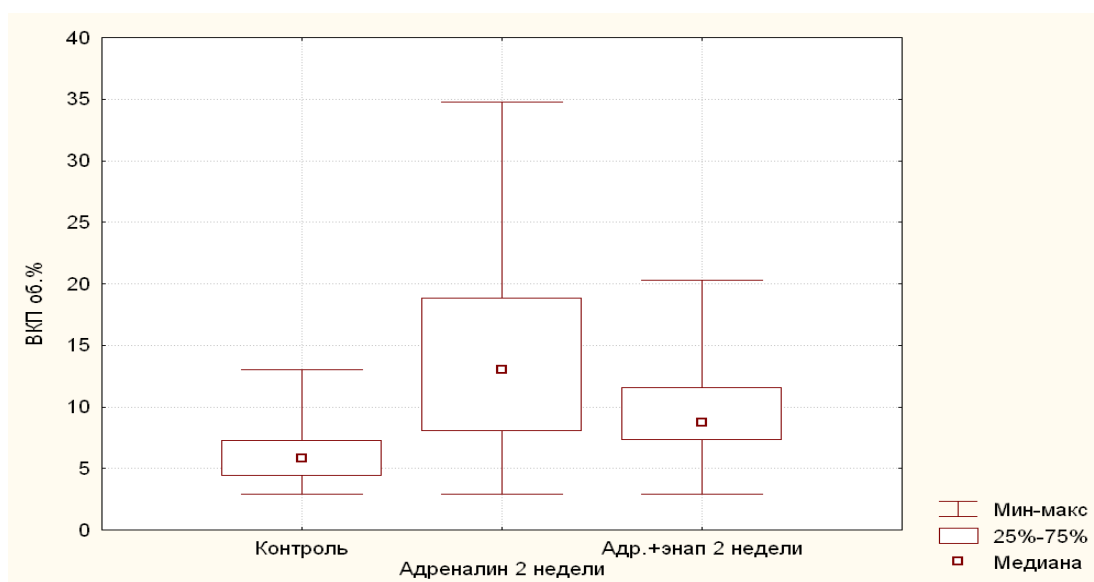


Рисунок 36. Объемная плотность ВКП (об.%) в миокарде правого желудочка: контроль, через 2 недели после введения адреналина и эналаприла

Таким образом, эналаприл оказывает протективное действие на внеклеточные пространства миокарда — под влиянием эналаприла увеличение ВКП не столь значительно как при моделировании хронического адренергического стресса, при этом, протективный эффект эналаприла умеренно выражен, так как объем ВКП после его добавления к адреналину остается почти в 2 раза выше, чем в контрольной серии.

Исследование влияния эналаприла на ремоделирование внеклеточных пространств ЛЖ при хроническом холинергическом стрессе не выявило достоверных различий по объему ВКП в серии крыс (рисунок 37), которым в течение 2 недель вводился прозерин, и в серии крыс, которым вместе с прозеринном в течение 2 недель вводился эналаприл ($M=10,41 \pm 6,82$ об.% и $10,25 \pm 4,02$ об.%, соответственно, $p > 0,05$).

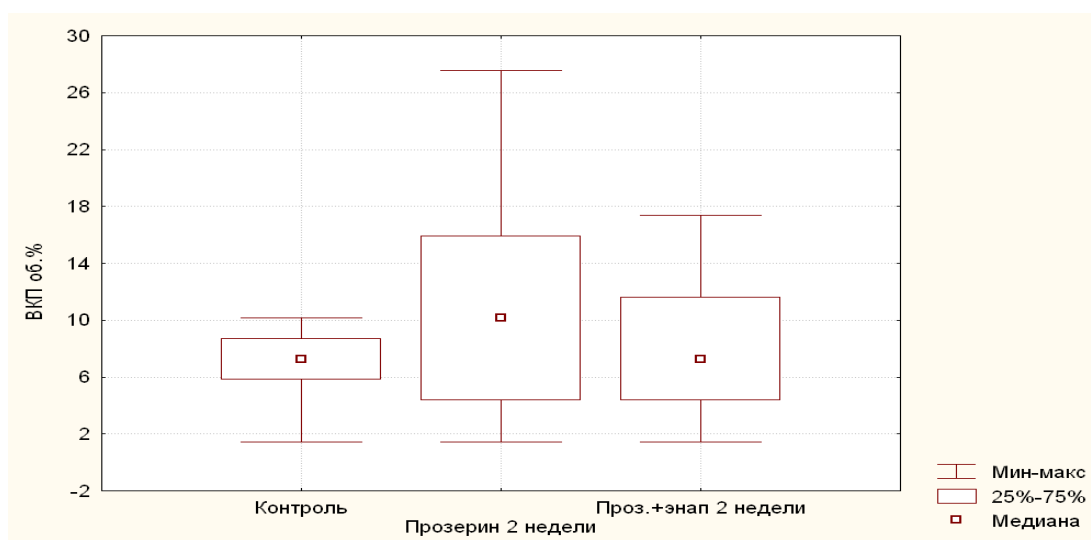


Рисунок 37. Объемная плотность ВКП (об.%) в миокарде левого желудочка: контроль, через 2 недели после введения прозерина и эналаприла

В миокарде ПЖ влияние эналаприла при ХХС было более значительным (рисунок 38): если через 2 недели введения прозерина медиана значений объема ВКП составила $M=17,98 \pm 6,47$ об.%, то через 2 недели одновременного введения прозерина и эналаприла — $M=10,2 \pm 4,47$ об.% ($\chi^2=8,33$; $p<0,00$). Несмотря на то, что в ПЖ более ощутимо влияние эналаприла, тем не менее объем ВКП оставался таким же высоким, как в ЛЖ и был в 1,4 раза выше, чем в контрольной серии ($M=6,8 \pm 2,2$ об.%, $\chi^2=6,0$; $p<0,01$).

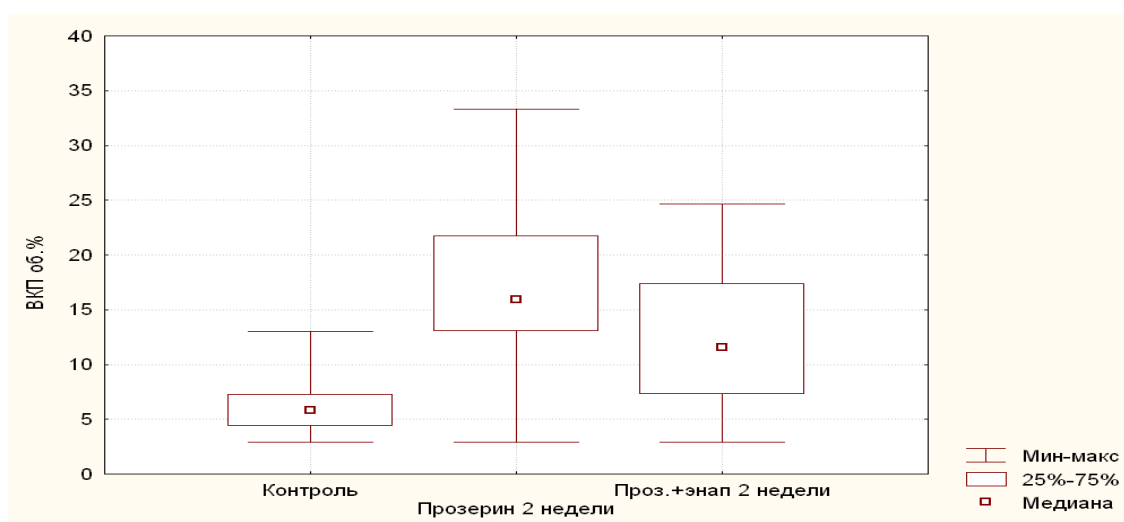


Рисунок 38. Объемная плотность ВКП (об.%) в миокарде правого желудочка: контроль, через 2 недели после введения прозерина и эналаприла

Таким образом, при ХХС умеренный протективный эффект эналаприла

проявлялся только в ПЖ, но при этом под влиянием эналаприла объем ВКП в ПЖ, как и в ЛЖ оставался значительно выше значений контрольной серии.

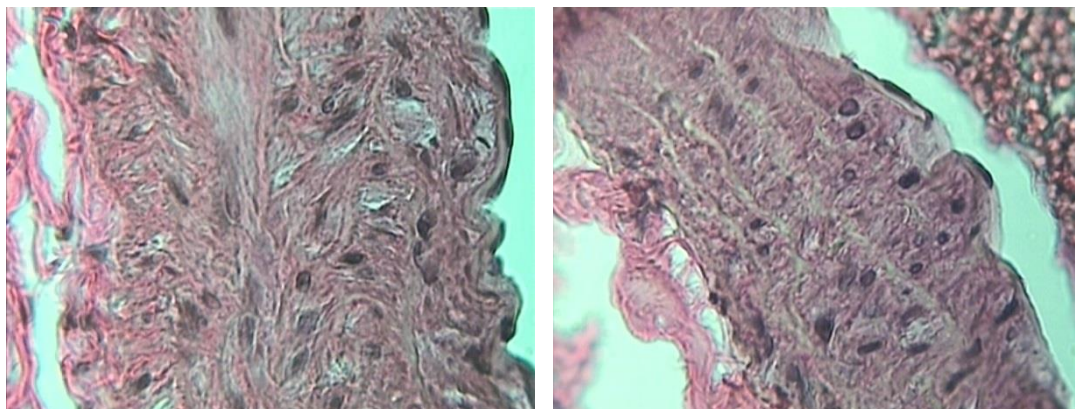


Рисунок 39. Стенка брюшной аорты крысы после 2 недель введения адреналина и адреналина и эналаприла, ув.х400, окраска по Ван Гизону

В медиі брюшной аорты после двухнедельного одновременного введения адреналина и эналаприла наблюдалось достоверное уменьшение объема ВКП ($6,76 \pm 0,54$ об.%) по сравнению со значениями объема ВКП через 2 недели введения адреналина ($15,00 \pm 0,64$ об.%, $t=9,84$, $p<0,00$), по сравнению с контрольной серией значимых изменений не выявлено ($7,17 \pm 0,87$ об.%, $p>0,05$) (рисунок 39-40).

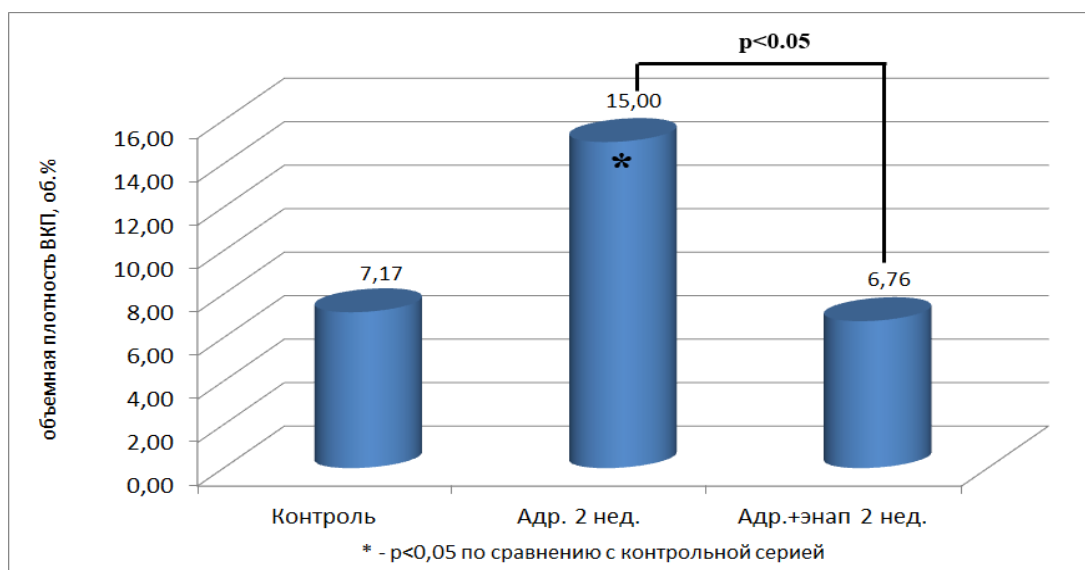


Рисунок 40. Объемная плотность ВКП (об.%) в стенке аорты: контроль, через 2 недели после введения адреналина и адреналина и эналаприла

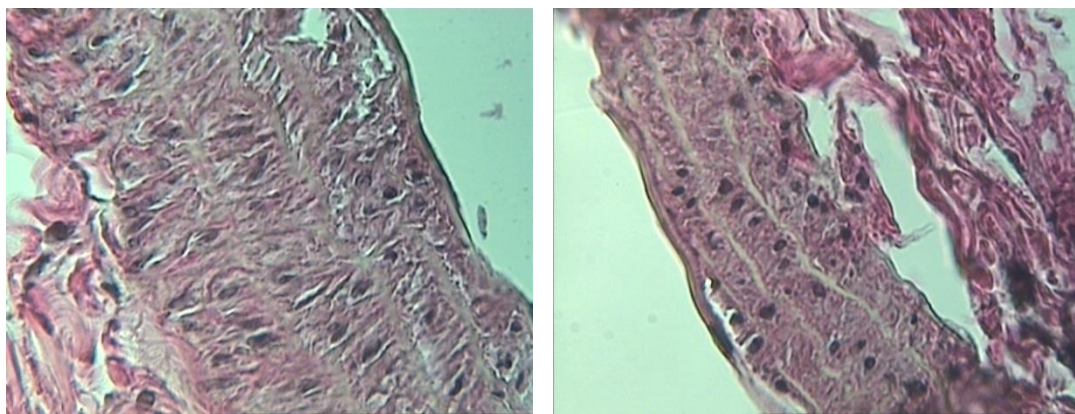


Рисунок 41. Стенка брюшной аорты крысы после 2 недель введения прозерина и прозерина и эналаприла, ув.х400, окраска по Ван Гизону

При хроническом холинергическом стрессе одновременное введение прозерина с эналаприлом привело к значимым изменениям объема ВКП, так объем значений ВКП через 2 недели введения прозерина составил $12,31 \pm 0,51$ об.%, а после совместного введения прозерина и эналаприла – $7,57 \pm 0,53$ об.% ($t=6,44$, $p<0,00$). В то же время значения объема ВКП при введении прозерина с эналаприлом не были больше, чем в контрольной серии ($7,17 \pm 0,87$ об.%, $p>0,05$) (рисунок 41-42).

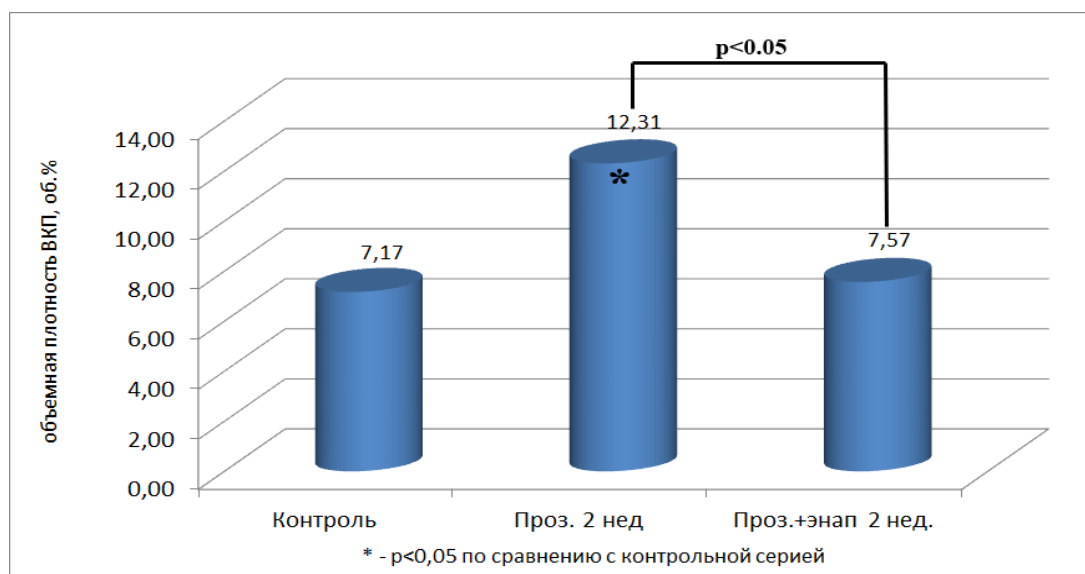


Рисунок 42. Объемная плотность ВКП (об.%) в стенке аорты: контроль, через 2 недели после введения прозерина и эналаприла

Таким образом, при совместном введении адреналина или прозерина с эналаприлом в аорте значительно уменьшился объем ВКП по сравнению со

значениями ВКП при моделировании хронического адренергического стресса (в 2,2 раза) и при моделировании хронического холинергического стресса (в 1,6 раза). В стенке аорты, как и в миокарде отмечается протективный эффект эналаприла на ремоделирование внеклеточных пространств.

В бедренной артерии при хроническом адренергическом стрессе под влиянием эналаприла значительных изменений объема ВКП по сравнению с контролем не выявлено – объем ВКП через 2 недели одновременного введения адреналина и эналаприла составил $M=20,42 \pm 5,42$ об.%, тогда как в контрольной серии $M=17,71 \pm 9,2$ об.% ($p>0,05$), а через 2 недели введения адреналина $M=20,12 \pm 7,03$ об.% ($p>0,05$) (рисунок 43). То есть, при хроническом адренергическом стрессе протективный эффект эналаприла отсутствует.

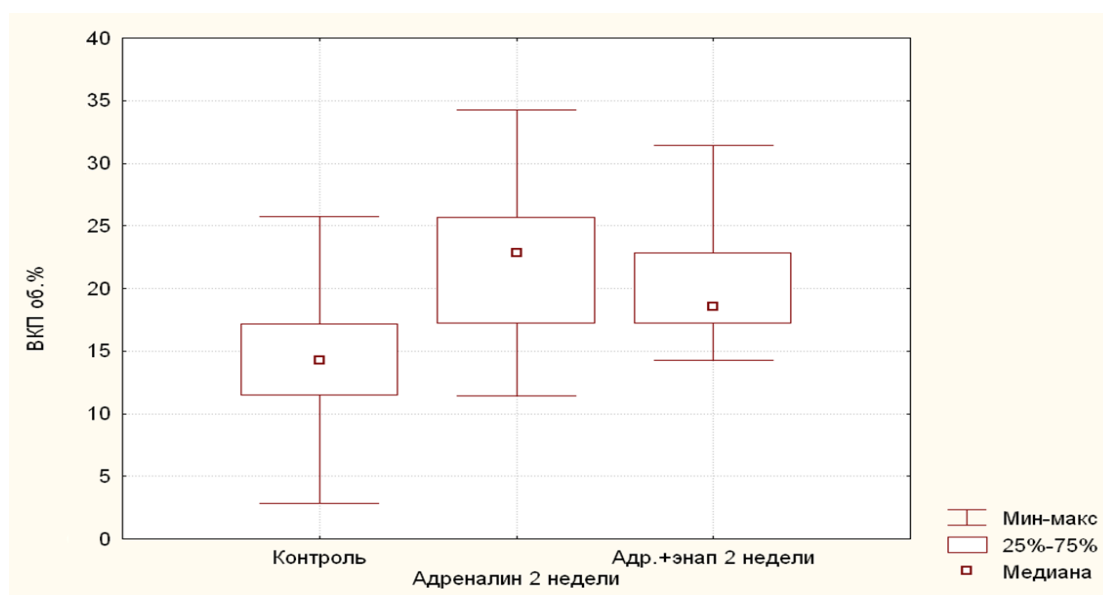


Рисунок 43. Объемная плотность ВКП (об.%) в стенке бедренной артерии: контроль, через 2 недели после введения адреналина и эналаприла

При моделировании ХХС введение эналаприла одновременно с прозеринум сопровождалось достоверным увеличением объема ВКП ($M=23,75 \pm 5,59$ об.%) по сравнению со значениями ВКП через 2 недели введения прозерина ($M=19,9 \pm 6,59$ об.%, $\chi^2=6,25$; $p<0,01$), и по сравнению с контрольной серией ($M=15,59 \pm 8,22$ об.%, $\chi^2=10,89$; $p<0,00$) (рисунок 44).

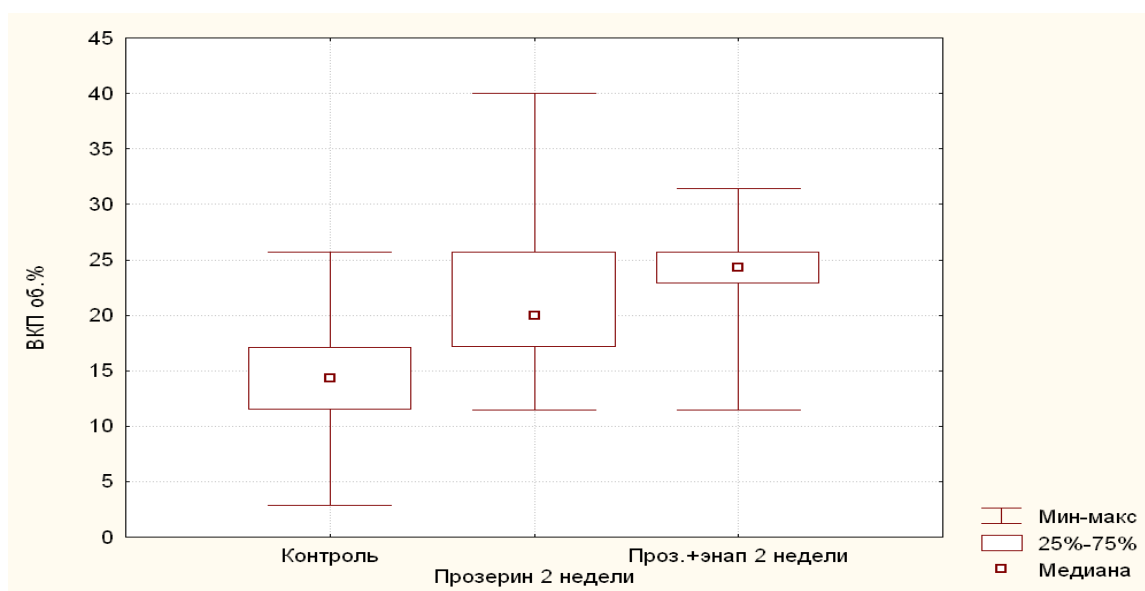


Рисунок 44. Объемная плотность ВКП (об.%) в стенке бедренной артерии: контроль, через 2 недели после введения прозерина и эналаприла

Таким образом, в бедренной артерии при обоих вариантах стресса не наблюдалось какого-либо протективного эффекта эналаприла, более того, при хроническом холинергическом стрессе введение эналаприла усиливало ремоделирование внеклеточных пространств.

Исследование протективных возможностей эналаприла на ремоделирование фиброзного каркаса желудочков сердца при моделировании ХАС показало (рисунок 45), что в ЛЖ плотность коллагена через 2 недели сочетанного введения адреналина и эналаприла достоверно увеличилась по сравнению со значениями контрольной серии ($11,3 \pm 0,35$ об.% и $7,89 \pm 0,6$ об.%, соответственно, $t=2,54$, $p<0,01$), но при этом содержание коллагеновых волокон было меньше чем через 2 недели изолированного введения адреналина ($14,94 \pm 1,18$ об.%, $t=2,56$, $p<0,017$). То есть введение эналаприла умеренно предотвращало развитие фиброза миокарда ЛЖ при ХАС.

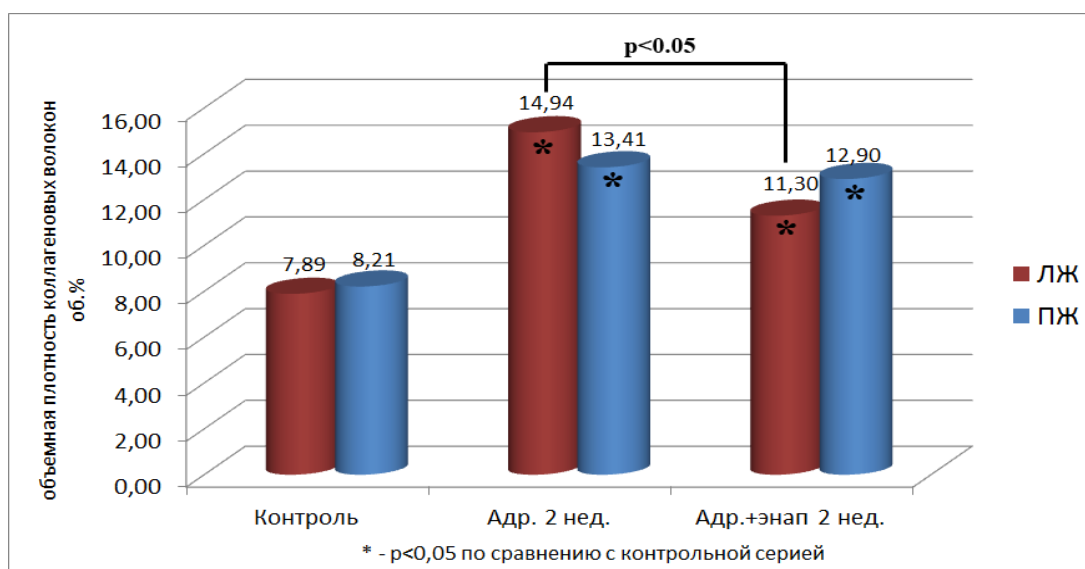


Рисунок 45. Объемная плотность коллагена (об.%) в миокарде правого желудочка и левого желудочка в контроле и через 2 недели введения адреналина и эналаприла

В ПЖ протективный эффект энапа на ремоделирование фиброзного каркаса не выявлен ($13,41 \pm 1,28$ об.% через 2 недели введения только адреналина и $12,9 \pm 1,03$ об.% через 2 недели одновременного введения адреналина и эналаприла; $p > 0,05$).

Таким образом, при ХАС протективный эффект эналаприла, связанный с уменьшением плотности коллагена проявлялся только в ЛЖ.

Исследование плотности коллагена при одновременном введении прозерина и эналаприла в ЛЖ показало парадоксальный результат (рисунок 46). Плотность коллагена через 2 недели введения только прозерина оставалась на уровне контрольных значений ($6,38 \pm 1,04$ об.% и $7,89 \pm 0,6$ об.%, соответственно, $t = 1,241$, $p > 0,05$), тогда как через 2 недели одновременного введения прозерина и эналаприла плотность коллагена увеличилась почти в 2 раза до $15,2 \pm 1,97$ об.% ($t = -5,03$, $p < 0,00$).

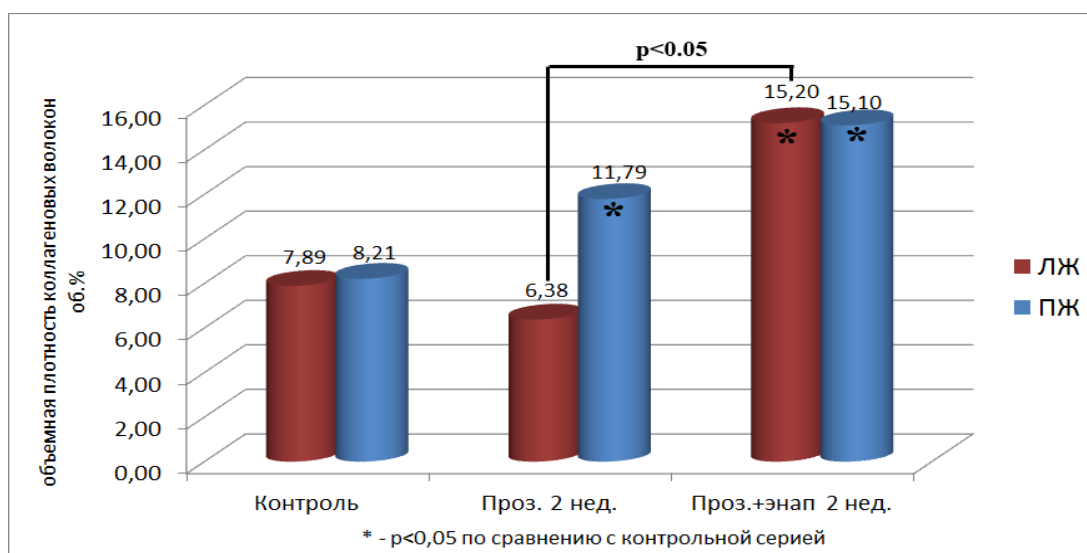


Рисунок 46. Объемная плотность коллагена (об.%) в миокарде правого желудочка и левого желудочка в контроле и через 2 недели введения прозерина и эналаприла

В ПЖ через 2 недели одновременного введения прозерина и эналаприла плотность коллагена по сравнению со значениями контрольной серии достоверно увеличилась ($8,21 \pm 0,45$ об.% и $15,1 \pm 1,3$ об.%, соответственно; $t = -4,73$, $p < 0,00$) и практически не отличалась от плотности коллагена через 2 недели введения только прозерина ($p > 0,05$).

Таким образом, в миокарде желудочков при ХХС протективный эффект эналаприла не проявлялся, но в ЛЖ отмечалось усиление ремоделирования фиброзного каркаса.

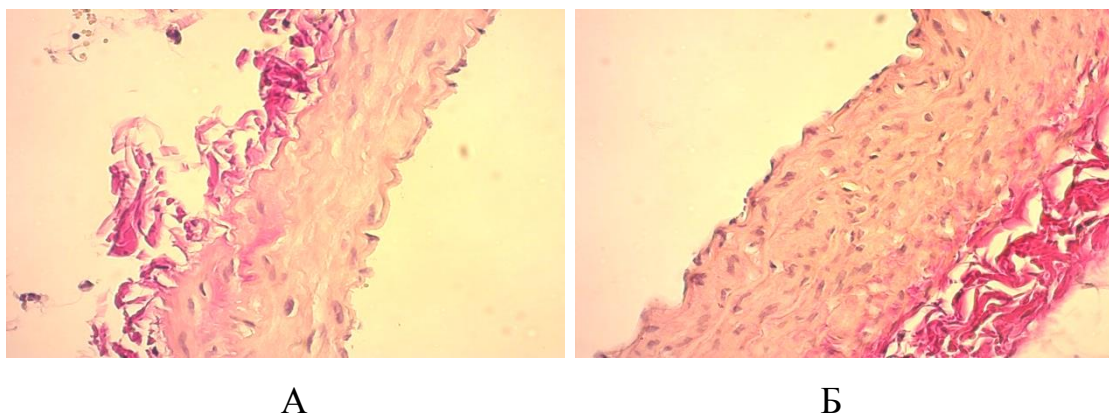


Рисунок 47. Стенка брюшной аорты крысы после 2 недель введения адреналина и адреналина и эналаприла, ув.х400, окраска по Ван Гизону

А – Адреналин, Б – Адреналин + эналаприл

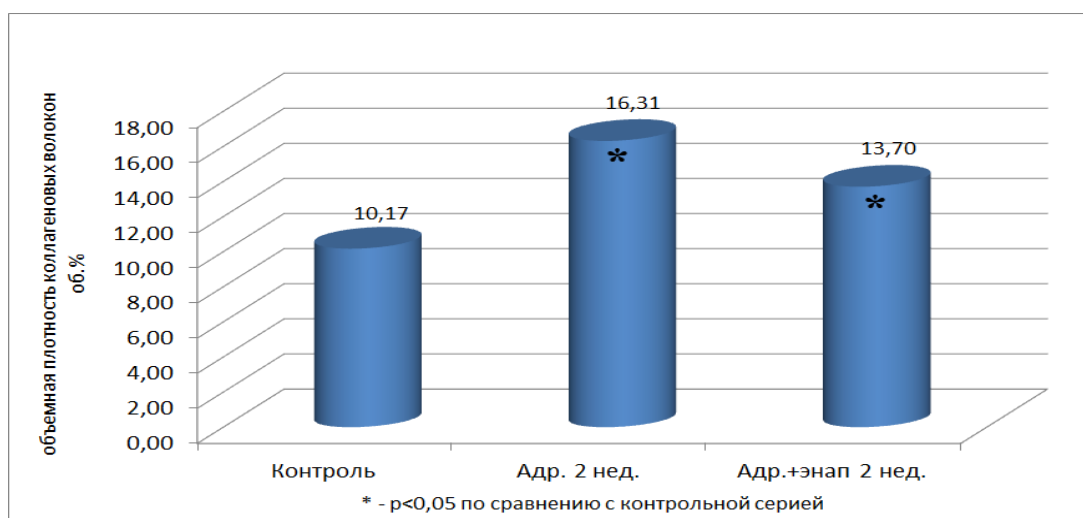


Рисунок 48. Объемная плотность коллагена (об.%) в брюшной аорте в контроле и через 2 недели введения адреналина и эналаприла

В медию брюшной аорты (рисунок 47-48) после двухнедельного совместного введения адреналина и эналаприла по сравнению с контрольной серией наблюдалось достоверное увеличение объемной плотности коллагена с $10,17 \pm 0,92$ об.% до $13,70 \pm 0,98$ об.% ($t = -2,49, p = 0,02$).

При хроническом холинергическом стрессе (рисунок 49-50) совместное введение прозерина с эналаприлом привело к значимым изменениям, так объемная плотность коллагена через 2 недели введения прозерина составила $14,14 \pm 0,77$ об.%, а после совместного введения прозерина и эналаприла – $17,47 \pm 1,08$ об.% ($t = -2,51, p = 0,01$).

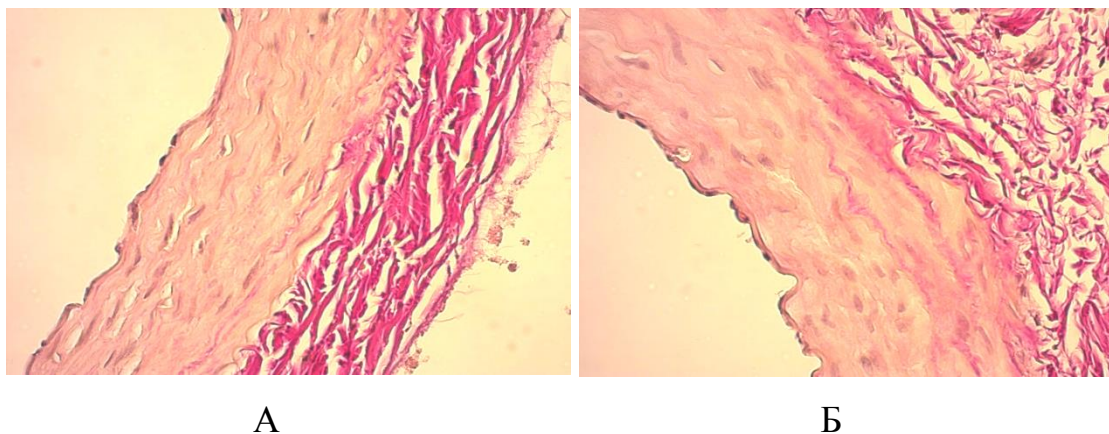


Рисунок 49. Стенка брюшной аорты крысы после 2 недель введения прозерина и прозерина и эналаприла, ув.х400, окраска по Ван Гизону

А – Прозерин, Б – Прозерин + эналаприл

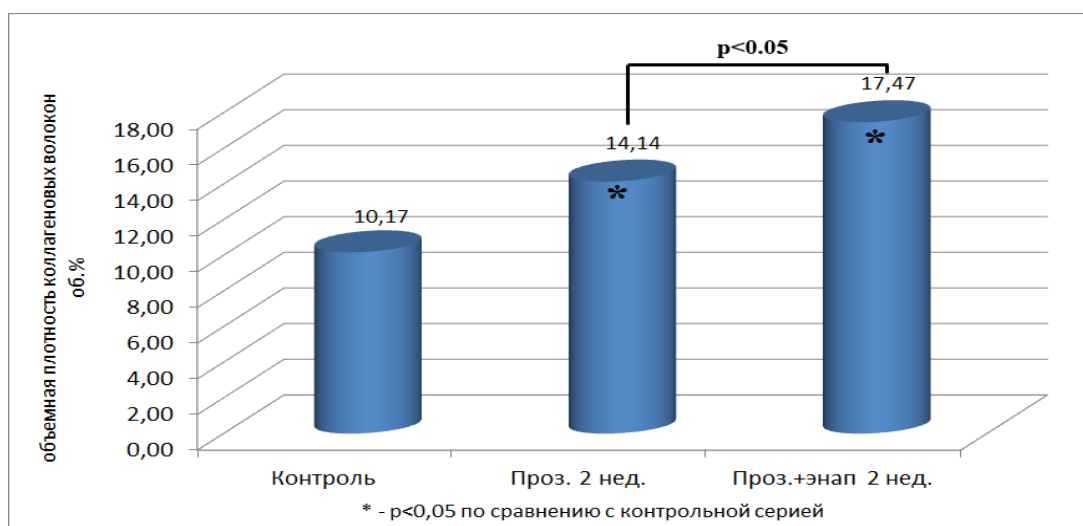
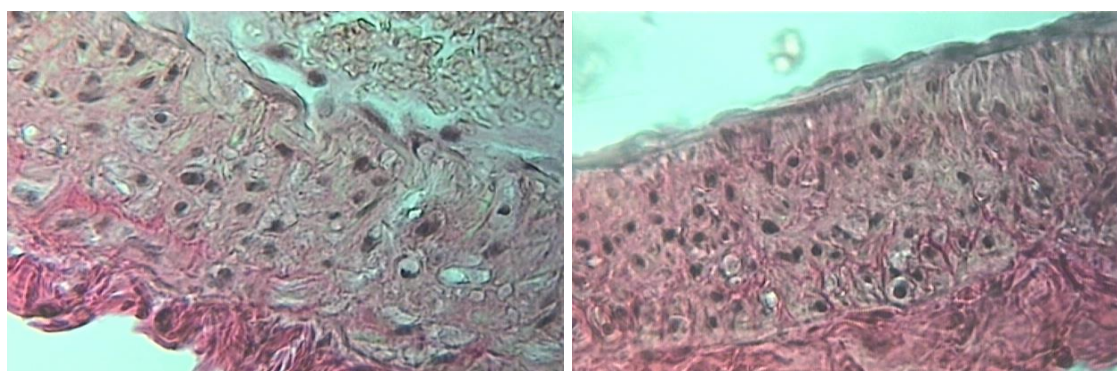


Рисунок 50. Объемная плотность коллагена (об.%) в брюшной аорте в контроле и через 2 недели введения прозерина и эналаприла

Следовательно, что при введении эналаприла в течение 2 недель одновременно с адреналином и одновременно с прозеринном протективный эффект ингибитора АПФ в медиі брюшной аорты не наблюдается, а при ХХС отмечалось еще более выраженное увеличение плотности коллагена.



А

Б

Рисунок 51. Стенка бедренной артерии крысы после 2 недель введения адреналина и адреналина и эналаприла, ув.х400, окраска по Ван Гизону

А – Адреналин, Б – Адреналин + эналаприл

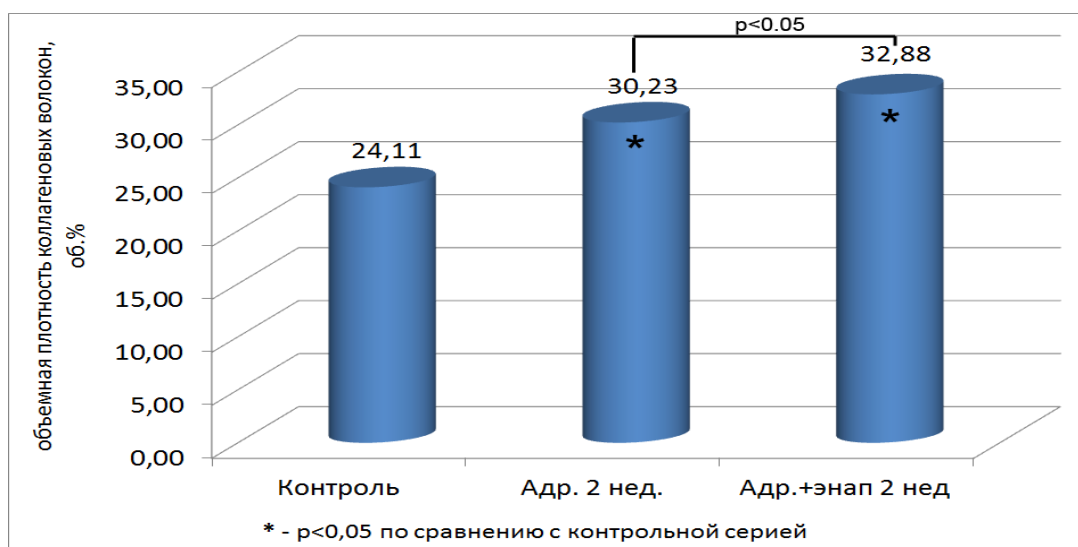
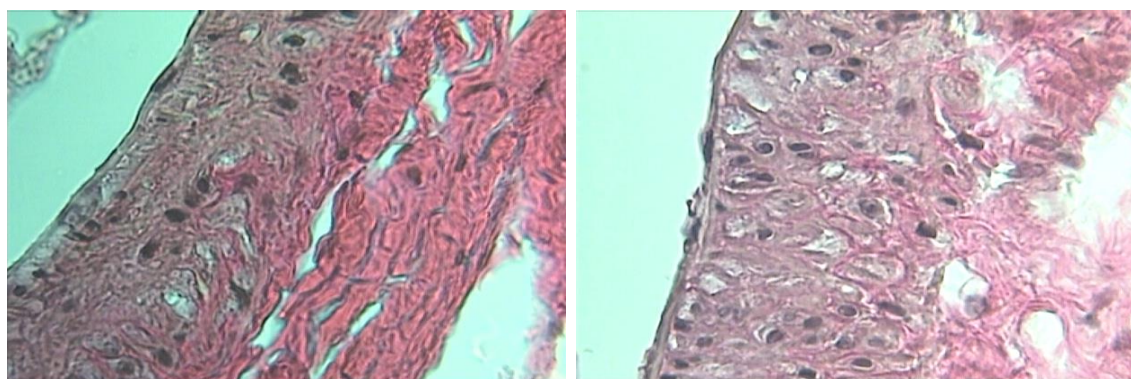


Рисунок 52. Объемная плотность коллагена (об.%) в бедренной артерии в контроле и через 2 недели введения адреналина и эналаприла

Объемная плотность коллагена в бедренной артерии через 2 недели совместного введения адреналина и эналаприла увеличилась до $32,88 \pm 2,26$ об.% по сравнению с изолированным двухнедельным введением адреналина ($30,23,46$ об.%, $t = -2,33$, $p = 0,03$) (рисунок 51-52). То есть, введение эналаприла не приводило к регрессу ремоделирования коллагеновых волокон при моделировании ХАС.



А

Б

Рисунок 53. Стенка бедренной артерии крысы после 2 недель введения прозерина и прозерина и эналаприла, ув.х400, окраска по Ван Гизону

А – Прозерин, Б – Прозерин + эналаприл



Рисунок 54. Объемная плотность коллагена (об.%) в бедренной артерии в контроле и через 2 недели введения прозерина и эналаприла

При моделировании ХХС через 2 недели изменения объемной плотности коллагена в бедренной артерии были аналогичны по сравнению с совместным введением прозерина и эналаприла и составили ($37,49 \pm 1,67$ об.% и $37,58 \pm 2,87$ об.%, соответственно, $p > 0,05$) (рисунок 53-54). При этом объем коллагена после совместного введения прозерина с эналаприлом был в 1,5 раза выше значений контрольной серии ($24,11 \pm 2,03$ об.%, $t = -4,27$, $p = 0,00$). Таким образом, в средней оболочке бедренной артерии не выявлен протективный эффект эналаприла на ремоделирование коллагеновых волокон, а при ХАС отмечалось еще более выраженное увеличение плотности коллагена.

Резюме

Результаты исследования показали, что самые ранние проявления ремоделирования, касающиеся, прежде всего, внеклеточных пространств, умеренно уменьшаются под влиянием эналаприла в миокарде желудочков и в аорте и практически не меняются в бедренной артерии, кроме того, в бедренной артерии при хроническом холинергическом стрессе объем ВКП под влиянием эналаприла нарастает. Умеренное уменьшение объемной плотности коллагена наблюдалось только в ЛЖ при одновременном введении адреналина и эналаприла. Мало того, в аорте под влиянием эналаприла изменения объемной

плотности коллагена нарастают. Развитие фиброза меди аорты позволяет говорить об отсутствии полного протективного эффекта эналаприла на ремоделирование внеклеточного матрикса брюшного отдела аорты. В бедренной артерии, как и в аорте не наблюдался протективный эффект эналаприла на коллагеновые волокна.

Этот раздел исследований позволяет провести мысль, что положительный протективный эффект эналаприла на миокард желудочков не сопряжен с протективным эффектом на внеклеточный матрикс в аорте и в бедренной артерии. Вероятнее всего, это связано с особенностями строения сосудов, а именно со значительным уменьшением эластина в стенке аорты и бедренной артерии. Снижение АД под влиянием эналаприла создает дополнительные условия для задержки жидкости.

4.5. Структурные изменения меди аорты при моделировании различных вариантов хронического стресса

Выраженные изменения жидкостных пространств при всех видах стресса, как было показано в работах В.Р. Вебера и соавт. [31] безусловно, могут способствовать развитию выраженных нарушений микроциркуляции с изменением всех функций аорты.

Развитие выраженного отека стенки аорты при различных вариантах стресса и сохраняющееся увеличение жидкостных пространств даже через 1 месяц после моделирования всех вариантов хронического стресса способствует еще большему изменению стенки аорты как субэндотелиального слоя, так и адвентициального слоя.

Отрыв слоев адвентициальной оболочки (рисунок 55-56) или же полный отрыв адвентиции наблюдались после двухнедельного моделирования ХАС и ХХС.

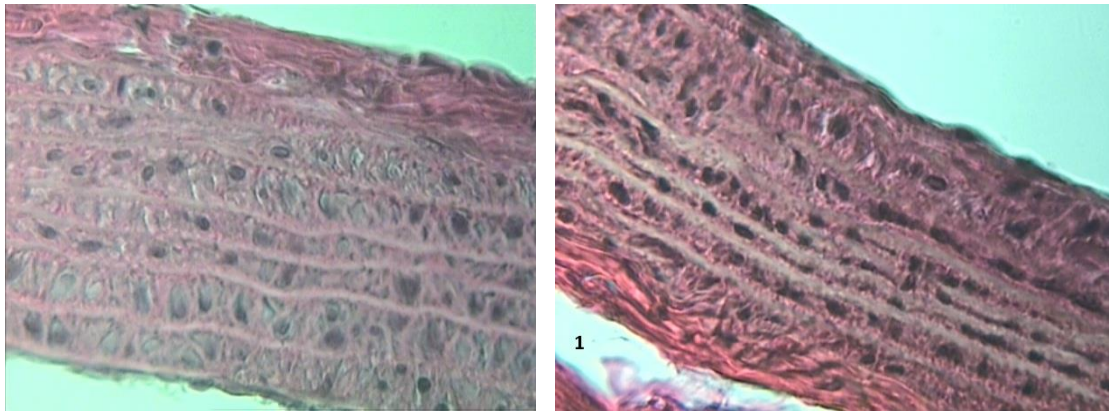


Рисунок 55. Стенка аорты крысы контрольной серии и после двухнедельного введения адреналина, ув.х400, окраска по Ван Гизону. Отмечается отрыв и фиброз наружных слоев адвентиции (1), отек меди

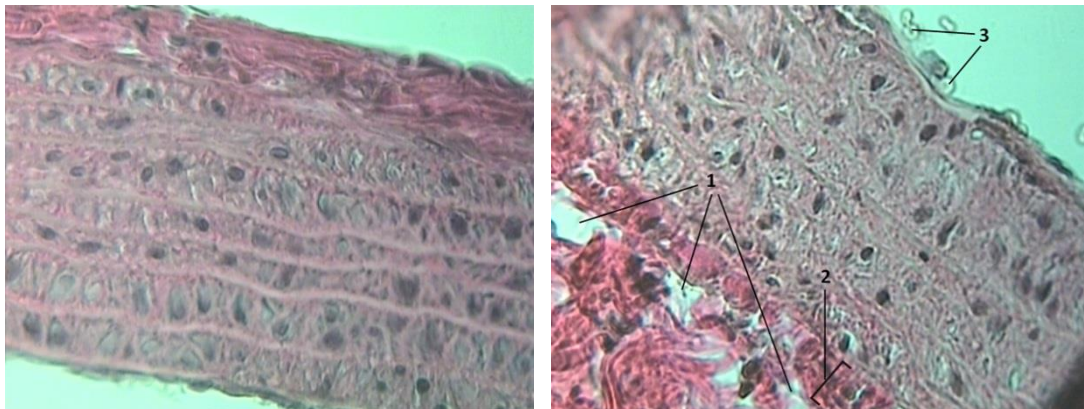


Рисунок 56. Стенка аорты через 1месяц после двухнедельного введения прозерина, ув.х400, окраска по Ван Гизону: (1) отрыв адвентиции, (2) фиброз в наружных слоях меди, (3) эритроциты вблизи поверхности интимы

При этом через месяц после прекращения введения препаратов продолжали нарастать деструктивные процессы в аорте (рисунок 57). Так при ХАС через 2 недели отрывы адвентициального слоя фиксировались в 29,2% препаратов, тогда как через 1 месяц после прекращения введения препаратов - в 77,8% ($\chi^2=17,73$, $p<0,00$). При ХХС через 2 недели введения прозерина отрывы адвентиции наблюдались в 35,4% случаев, а через 1 месяц — в 72,2% препаратов ($\chi^2=13,6$, $p<0,00$).

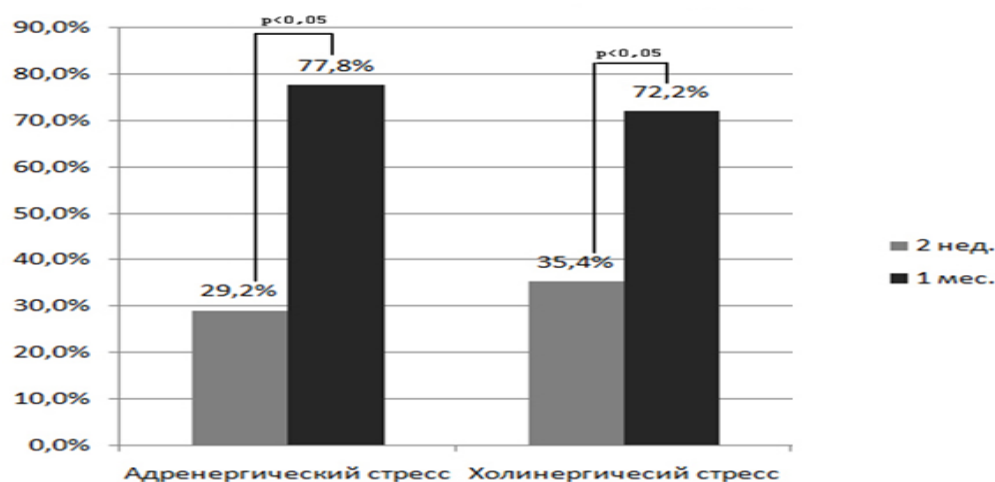


Рисунок 57. Частота встречаемости отрыва адвентиции в стенке брюшной аорты через 2 недели введения и через 1 месяц после прекращения введения препаратов в сериях эксперимента

Фиброз адвентициального слоя (рисунок 58) после двухнедельного введения препаратов наблюдался в 38,2% препаратов при ХАС ($\chi^2=6,44$, $p<0,01$) и в 13,3% случаев при ХХС ($\chi^2=36,81$, $p<0,00$), а через месяц фиброз адвентиции был выявлен в 48% препаратов после введения адреналина и в 56,3% препаратов после введения прозерина.

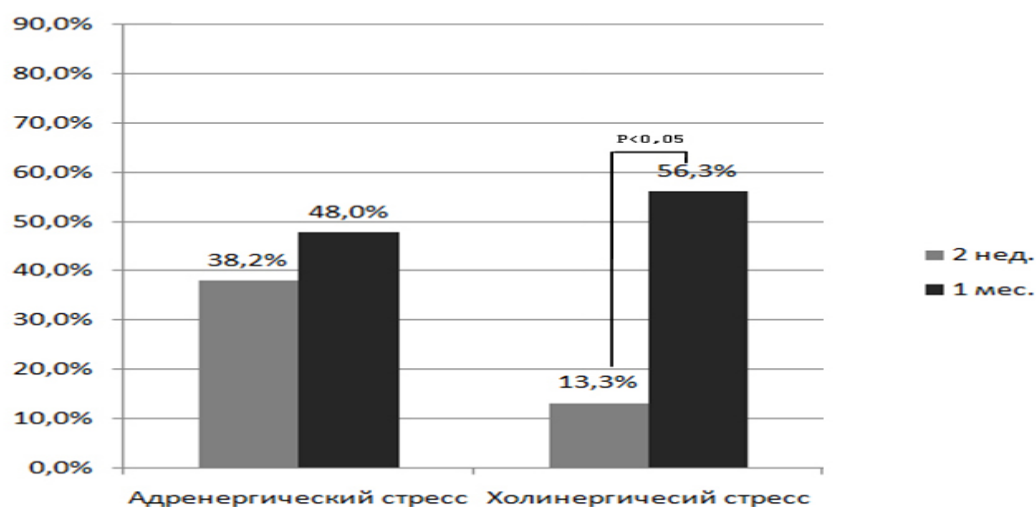


Рисунок 58. Частота встречаемости фиброза адвентиции в стенке брюшной аорты через 2 недели введения и через 1 месяц после прекращения введения препаратов в сериях эксперимента

Таким образом, при всех вариантах стресса через месяц деструктивные изменения адвентициальной оболочки аорты достигали максимума. Мы предполагаем, что такие изменения связаны с увеличением жидкостных пространств в рыхлой волокнистой оболочке адвентиции, что ведет к нарушениям микроциркуляции и способствует развитию ее фиброза.

При всех вариантах стресса отрывы адвентициальной оболочки сопутствовали проникновению эритроцитов в ткани: в 40,7% препаратов при ХХС и в 26,7% случаев при ХАС.

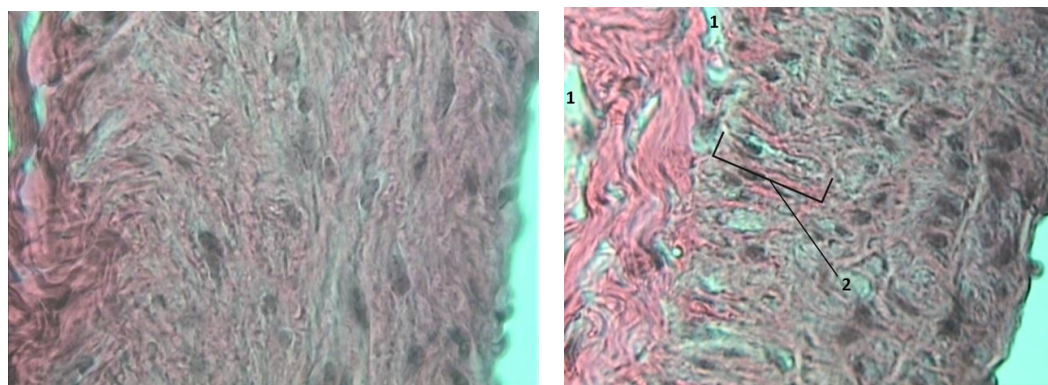


Рисунок 59. Стенка брюшной аорты крысы контрольной серии и после двухнедельного введения адреналина, ув.х400, окраска по Ван Гизону. Отмечается (1) выраженный отек адвентиции, (2) фиброзные изменения в наружных слоях меди

Кроме фиброза адвентиции наблюдался и фиброз меди аорты (рисунок 59). При моделировании ХАС фиброз меди аорты полосой регистрировался в 35,9% случаев через 2 недели и в 30,8% случаев через 1 месяц после прекращения введения адреналина. Такой фиброз полосой, занимающей треть меди аорты выявлялся при ХХС в 17,3% препаратов через 2 недели и в 58,8% случаев через 1 месяц после прекращения введения препарата ($\chi^2=28,97$, $p<0,00$). То есть, через месяц фиброз наружной трети меди аорты при ХХС нарастал. По-видимому, выраженные изменения в адвентиции только способствуют развитию фиброза меди аорты, так как адвентициальная оболочка посредством *vasa vasorum* снабжает кровью наружную треть меди аорты.

Во внутреннем слое аорты также развивались значительные изменения, так десквамация ЭЦ наблюдалась при ХХС всего в 5,7% случаев ($\chi^2=24,1$, $p<0,00$), а при ХАС в 6,7% наблюдений ($\chi^2=15,63$, $p<0,00$). Через месяц после окончания моделирования стресса продолжалось ремоделирование интимы аорты: при ХХС слущенные эндотелиоциты фиксировались в 36,0% наблюдений, при ХАС — в 30,8% препаратов.

Такой деструктивный процесс в стенке аорты как отрыв эндотелия с внутренней эластической мембраной (ВЭМ), возможно, связанный с выраженным отеком, наблюдался через 2 недели эксперимента в 16,7% наблюдений при ХХС и при ХАС - в 20,0% препаратов. Через месяц после прекращения введения препаратов число наблюдений с отрывом эндотелия вместе с ВЭМ значительно возрастало как при ХХС (с 16,7% через 2 недели введения прозерина до 64,0% через 1 месяц; $\chi^2=34,45$, $p<0,00$), так и при ХАС (с 20,0% через 2 недели введения адреналина до 42,3% через 1 месяц; $\chi^2=9,67$, $p<0,00$).

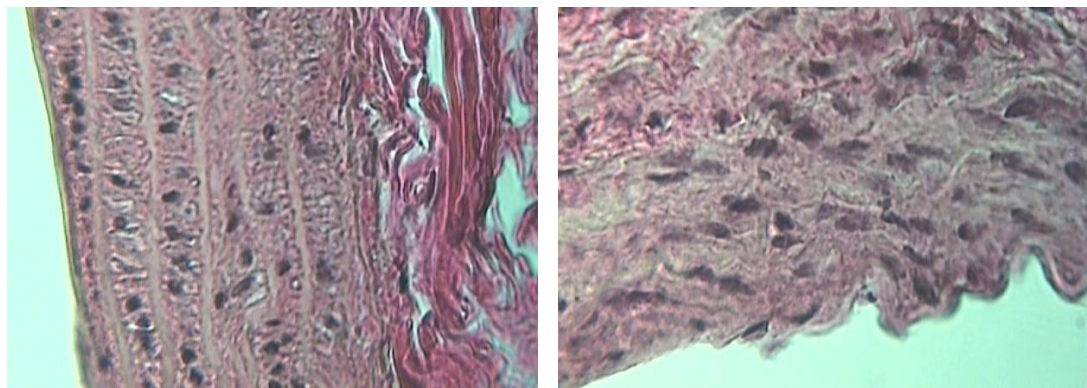


Рисунок 60. Стенка брюшной аорты после 2 недель введения адреналина и адреналина и эналаприла, ув.х400, окраска по Ван Гизону

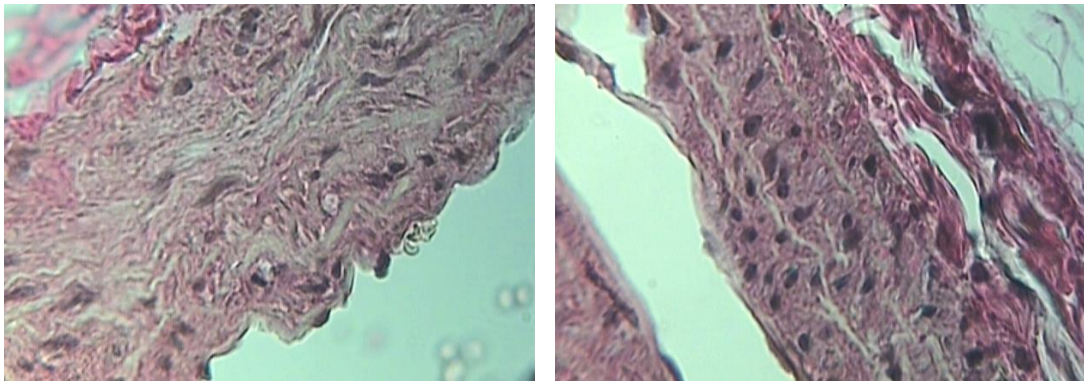


Рисунок 61. Стенка брюшной аорты после 2 недель введения прозерина и прозерина и эналаприла, ув.х400, окраска по Ван Гизону

При визуализации препаратов (рисунок 60-61) при одновременном введении эналаприла с адреналином и эналаприла с прозеринном по сравнению со структурными изменениями при моделировании ХАС и ХСС не отмечалось значительных различий по структурным изменениям в стенке аорты: сохранялись выраженные изменения адвентициальной оболочки (фиброз и отрывы), очаговый и ленточный фиброз меди и разрывы и отрывы эндотелия и внутренней субэндотелиальной мембраной. То есть протективный эффект эналаприла на ремоделирование стенки аорты при ХАС и ХХС не проявлялся.

Резюме

Результаты исследования показали, что при всех вариантах хронического стресса происходит выраженное ремоделирование стенки аорты крыс линии Вистар: дистрофические изменения эндотелия, увеличение ВКП, дезорганизация структуры средней оболочки меди и накопление в ней коллагена – фиброз наружной трети меди, увеличение ВКП в адвентиции и ее отрывы.

Несмотря на уменьшение объемной плотности внеклеточных пространств в меди аорты регресса этих изменений, практически, не наблюдается. Через месяц после моделирования ХАС фиброзные изменения в средней оболочке аорты остаются на прежнем уровне, а при ХХС фиброз в меди аорты прогрессирует. При визуализации не выявлено протективного эффекта эналаприла на ремоделирование стенки брюшной аорты при различных

вариантах стресса.

4.6. Структурная и количественная оценка эластина меди и брюшного отдела аорты при моделировании различных вариантов хронического стресса

Результаты исследования показали, что при моделировании ХАС через 2 недели эксперимента объемная плотность эластина в стенке брюшной аорты уменьшилось (рисунок 62-64). Число препаратов, в которых плотность эластина достигала значений 40 об.% и более через 2 недели введения адреналина составило 78,2%, тогда как в контрольной серии крыс — 93,4% ($t=3,04$, $p<0,00$). Через месяц после прекращения эксперимента объемная плотность эластина продолжала уменьшаться и число препаратов с плотностью эластина ≥ 40 об.% уменьшилось до 15,2% ($t=9,36$, $p<0,00$).

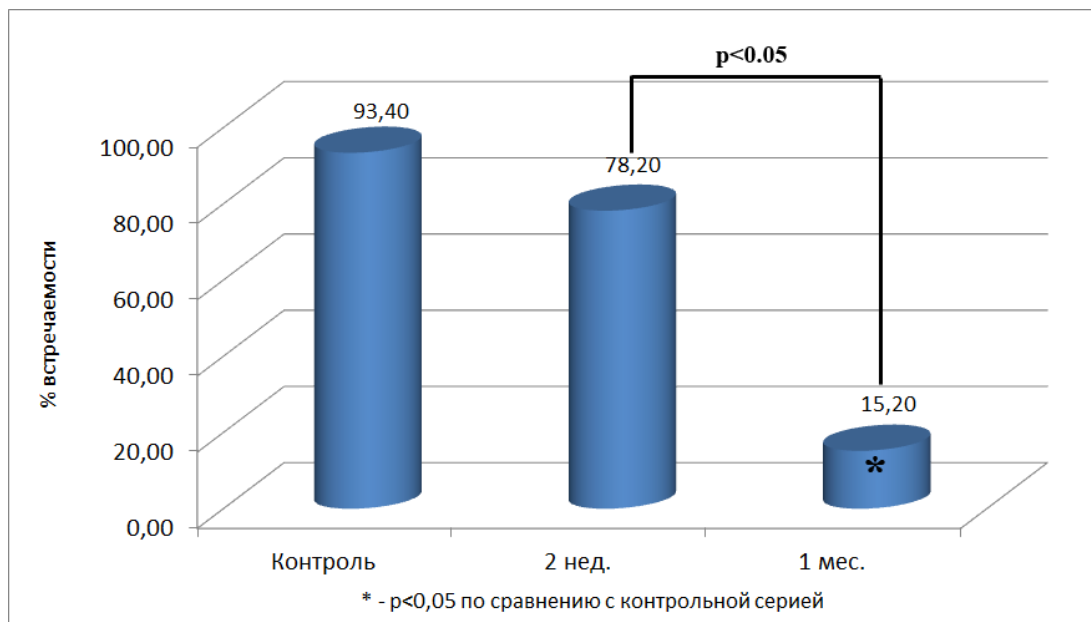


Рисунок 62. Частота встречаемости препаратов с объемной плотностью плотностью эластических волокон ≥ 40 об.% в средней оболочке аорты: контроль, через 2 недели и через месяц после введения адреналина

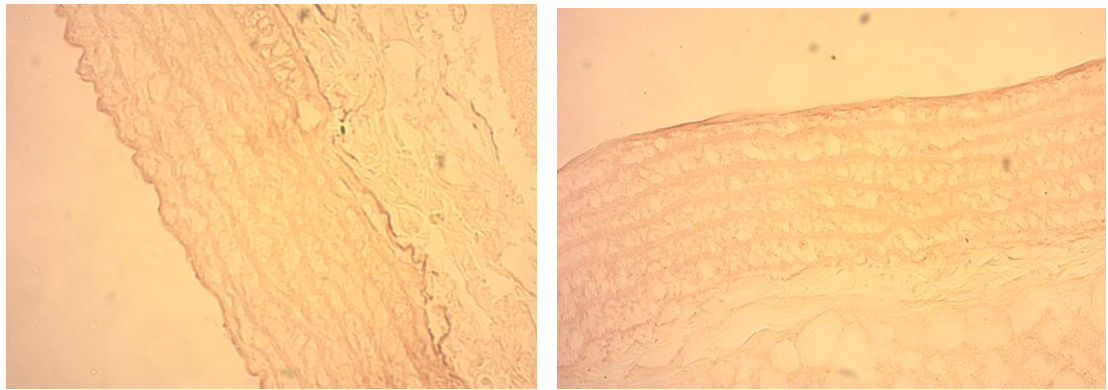


Рисунок 63. Стенка брюшной аорты крысы контрольной серии и после 2 недель введения адреналина, ув.х400, окраска по орсеином по Шиката

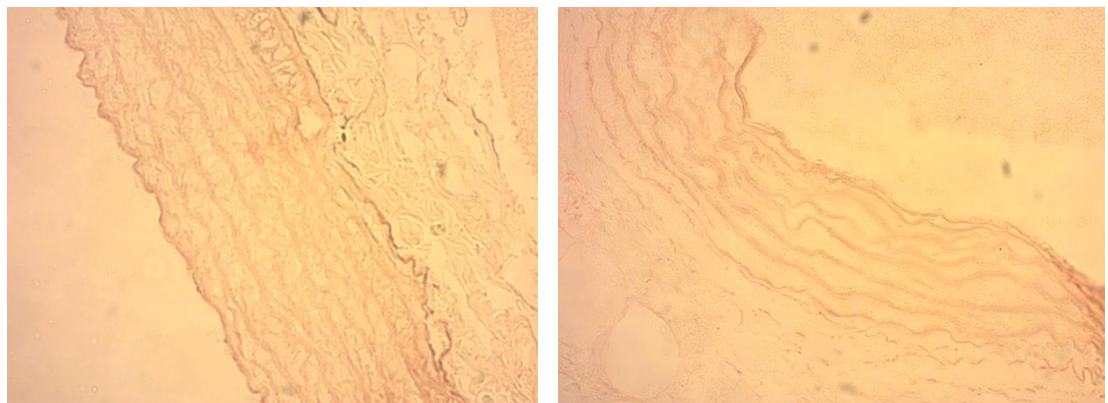


Рисунок 64. Стенка брюшной аорты крысы контрольной серии и через 1 месяц после 2 недель введения адреналина, ув.х400, окраска по орсеином по Шиката

Помимо количественных различий при визуализации препаратов через 1 месяц наблюдалась еще более выраженная дезорганизация эластических мембран, множественная их фрагментация, уменьшение количества слоев эластических мембран в медиі брюшной аорты.

Через 2 недели моделирования ХХС содержание эластина (рисунок 65-66) в средней оболочке аорты изменялось по сравнению с контрольной серией. Так, при ХХС плотность эластина составила $40,9 \pm 0,84$ об.%, при этом плотность эластина в брюшной аорте контрольной серии достигала $49,87 \pm 1,25$ об.% ($t=5,89$, $p<0,00$). Количество препаратов с плотностью эластина более ≥ 40 об.% при ХХС уменьшилось: с 93,4% в контрольной серии до 62,3% в серии ХХС ($\chi^2=45,23$, $p<0,00$). Также стоит отметить значительную дезорганизацию,

фрагментацию и деструкцию эластиновых структур меди и при ХХС при морфологическом исследовании.

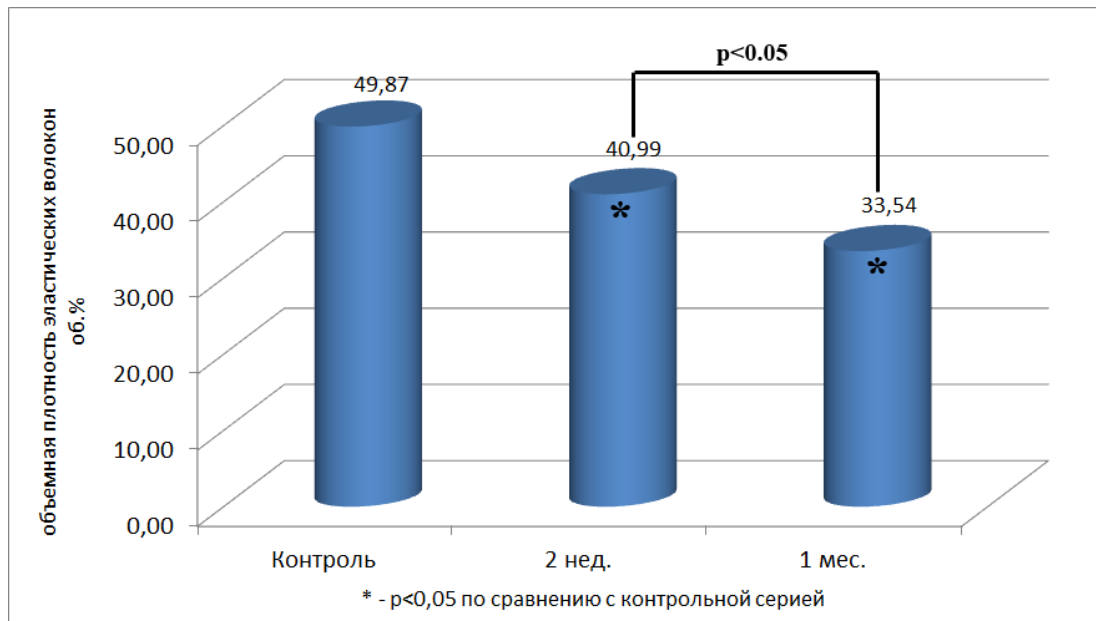


Рисунок 65. Объемная плотность эластина (об.%) в средней оболочке аорты: контроль, через 2 недели и через месяц после введения прозерина

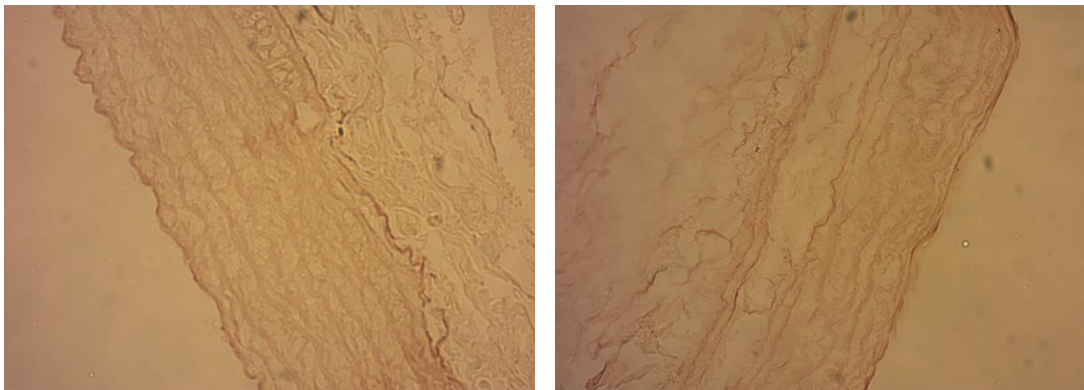


Рисунок 66. Стенка брюшной аорты крысы контрольной серии и после 2 недель введения прозерина, ув.х400, окраска по орсеином по Шиката

Через 1 месяц после прекращения введения прозерина (рисунок 65-67) плотность эластина оставался значительно ниже значений контрольной серии ($33,54 \pm 0,98$ об.% и $49,87 \pm 1,25$ об.% соответственно, $t=10,25$, $p < 0,00$) и достоверно была ниже значений плотности эластина через 2 недели введения препарата ($t=5,23$, $p < 0,00$).

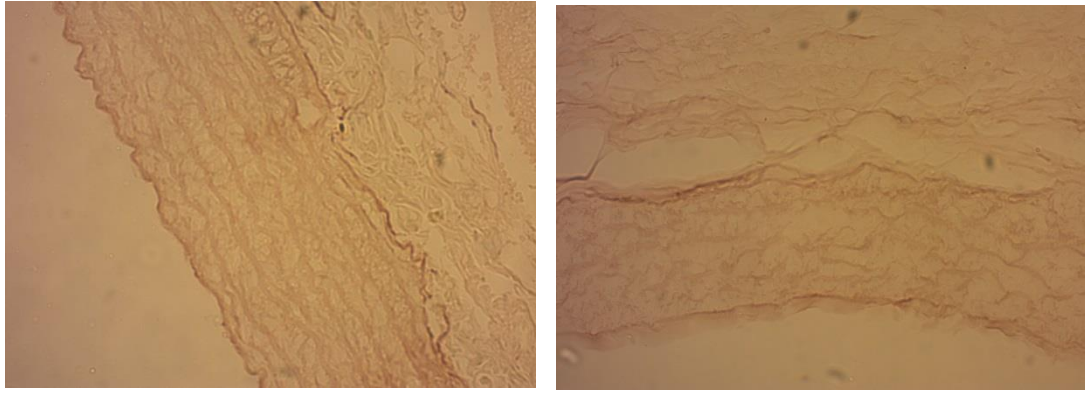


Рисунок 67. Стенка брюшной аорты крысы контрольной серии и через 1 месяц после 2 недель введения прозерина, ув.х400, окраска по орсеином по Шиката

Резюме

Таким образом, результаты исследования показали, что при обоих вариантах хронического стресса объемная плотность эластина в стенке брюшной аорты уменьшается. Помимо количественных различий, при исследовании препаратов под микроскопом, как при ХАС, так и при ХХС наблюдалась выраженная дезорганизация эластических мембран, множественная их фрагментация, уменьшение количества слоев эластических мембран в медиі брюшной аорты. Известно, что эластин не восстанавливается во взрослом возрасте. Обнаруженные изменения в эластин-содержащих структурах, вероятно, влияют на механические свойства стенки брюшной аорты, изменяя растяжимость и пассивную сократимость, что, в свою очередь, может облегчать действие повреждающих факторов заболеваний аорты. По-видимому, в таких условиях эналаприл не может оказывать протективный эффект на ремоделирование сосудов.

ГЛАВА 5

ДИНАМИКА ВАРИАНТОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО СОПРЯЖЕНИЯ
ПОД ВЛИЯНИЕМ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ У
БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

**5.1. Изменения диастолической функции левого желудочка и толщины
комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных артериальной
гипертензией под влиянием длительной терапии лизиноприлом**

34 больным проводилась антигипертензивная терапия лизиноприлом. 1 пациентка самостоятельно прекратила прием препарата и покинула исследование. 8 пациентов не достигли целевого уровня АД и им потребовалось назначение дополнительной терапии. В целом у 25 больных АГ целевое АД было достигнуто на фоне приема лизиноприла и стабильно удерживалось в течение 3 месяцев терапии.

Результаты исследования показали, что до начала лечения выраженные нарушения ДФЛЖ, когда показатель Е/А был меньше 1,0, наблюдались в 64,0% случаев. У 36,0% больных этой группы ДФЛЖ не была нарушена ($p>0,05$).

Через 3 месяца терапии лизиноприлом (рисунок 68) ДФЛЖ улучшилась по сравнению с исходными данными у 60,0% больных (показатель Е/А увеличился на 15% и более), но нормализовалась ДФЛЖ только у 40,0% больных, еще у 32,0% больных ДФЛЖ была ненарушенной до лечения и оставалась в пределах нормальных значений. То есть, у 72,0% больных через 3 месяца лечения лизиноприлом ДФЛЖ стала или оставалась нормальной ($p>0,05$).

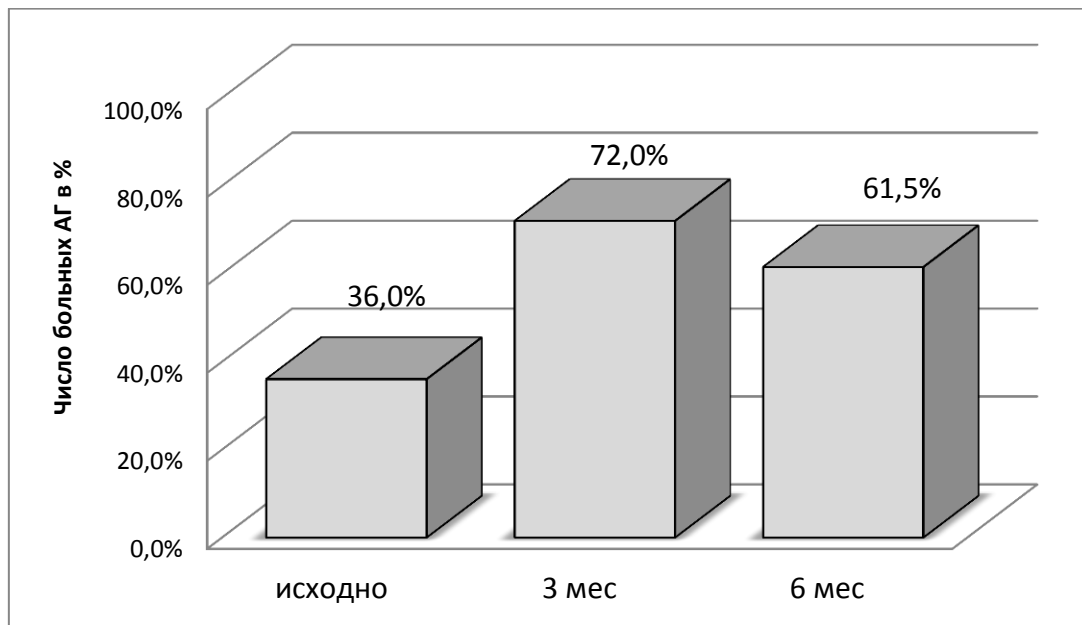


Рисунок 68. Число больных АГ с нормальной ДФЛЖ до лечения и после лечения лизиноприлом в конечных точках 3 и 6 месяцев

При этом ДДЛЖ, несмотря на длительную терапию лизиноприлом сохранялась у 28,0% больных, в том числе у 1 больного впервые появились выраженные нарушения ДФЛЖ. То есть, у 28,0% больных через 3 месяца терапии лизиноприлом наблюдалась ДДЛЖ. Количество больных с ДДЛЖ по сравнению с исходными данными уменьшилось на фоне лечения в 2 раза. При этом у 4 пациентов отмечалось снижение показателей ДФЛЖ в пределах нормальных значений показателя Е/А. Полученные данные об ухудшение ДФЛЖ в 20,0% случаев на фоне эффективной антигипертензивной терапии согласуются с данными литературы [43, 49].

Через 6 месяцев терапии каких-либо значительных изменений по количеству больных с нарушением диастолической функции левого желудочка не наблюдалось — ДДЛЖ была выявлена в 38,5% случаев. Через 6 месяцев по сравнению с 3 месяцами терапии ДФЛЖ улучшилась у 46,2% больных АГ, при этом только у 1 больного ДФЛЖ нормализовалась. У 61,5% больных через 6 месяцев лечения лизиноприлом ДФЛЖ стала или оставалась нормальной. Обращает на себя внимание, что через 3 месяца лечения ДДЛЖ нормализовалась у 40,0% больных, тогда как через 6 месяцев — только у 7,7%

($\chi^2=10,022$; $p=0,002$). Необходимо заметить, что у части больных (23,1%) отмечалось снижение показателей ДФЛЖ через 6 месяцев терапии лизиноприлом. У 2 пациентов выросла диастолическая дисфункция ЛЖ, у 1 больного нормальные значения показателя Е/А стали менее 1,0. У 38,5% больных через 6 месяцев терапии лизиноприлом наблюдалась ДДЛЖ.

Таким образом, у больных АГ под влиянием длительной (6 месяцев) терапии лизиноприлом на 25,5% (с 36,0% до 61,5%) увеличилось количество больных АГ с нормальной ДФЛЖ, показатель Е/А на фоне лечения увеличился в среднем на 22,6% до Е/А 1,08 у 46,2% больных по сравнению с показателями до лечения. То есть, под влиянием лизиноприла отмечается уменьшение жесткости миокарда, что, видимо, связано с антифибротическим действием препарата. При этом выявлено, что у части больных АГ через 3 и 6 месяцев терапии лизиноприлом на фоне стабильного целевого АД ДФЛЖ может ухудшаться вплоть до возникновения ДДЛЖ. Возможно, у этих больных возникает феномен «ускальзывания» ингибиторов АПФ, с чем, вероятно, и связано возникновение ДДЛЖ в процессе лечения.

Следует отметить, что самое значительное улучшение ДФЛЖ произошло в первые 3 месяца лечения лизиноприлом, в дальнейшем значимой динамики не отмечалось — нормальная ДФЛЖ через 3 месяца терапии регистрировалась в 72,0% случаев, а через 6 месяцев — у 61,5% больных АГ. То есть, нормализация ДФЛЖ на фоне терапии лизиноприлом происходит преимущественно в первые 3 месяца терапии.

Результаты исследования показали, что в этой группе больных АГ до начала лечения гипертрофия ЛЖ наблюдалась в 32,0% случаев ($p>0,05$). Обращает на себя внимание, что только у 1 больного с ГЛЖ (12,5%) через 6 месяцев лечения лизиноприлом уменьшение массы миокарда левого желудочка на 10% сопровождалось улучшением ДФЛЖ. При этом у 50% больных с уменьшением массы миокарда левого желудочка на 10% и более сохранялась ДДЛЖ ($\chi^2=4,76$; $p=0,03$). Еще у 25% значительного изменения ИММЛЖ не

было отмечено. У 1 больного без регресса ГЛЖ нарушений ДФЛЖ не было изначально, и она не изменилась после лечения. По-видимому, ДДЛЖ преимущественно связана с фиброзными изменениями миокарда.

В этой же группе больных (n=25) проанализированы изменения толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (рисунок 69).

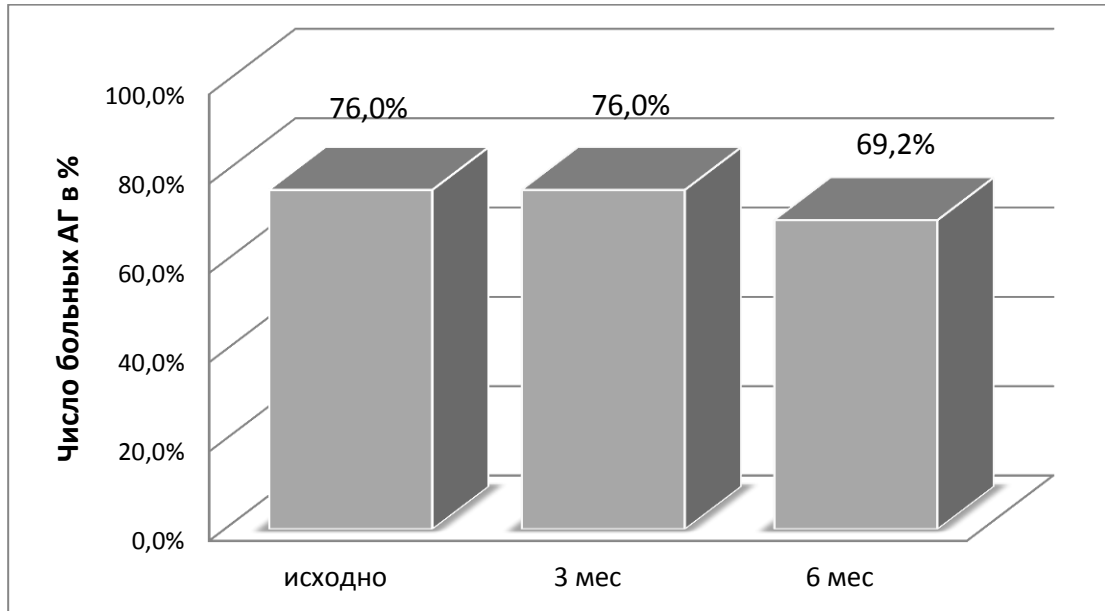


Рисунок 69. Доля больных АГ с увеличением толщины КИМ ОСА до лечения и после лечения лизиноприлом в конечных точках 3 и 6 месяцев

Как видно из представленных данных, увеличение ТКИМ $\geq 0,9$ мм ОСА до начала терапии лизиноприлом отмечалось у 76,0% больных АГ, в том числе у 6 больных выявлены признаки доклинического атеросклероза ОСА.

Через 3 месяца терапии лизиноприлом значимых изменений ТКИМ не отмечалось. Уменьшение толщины комплекса интима-медиа ОСА до нормальных значений диагностировано у 1 больного АГ, еще у 1 больного - отмечена тенденция к уменьшению ТКИМ. Несмотря на целевые цифры АД на фоне лечения лизиноприлом увеличение ТКИМ $\geq 0,9$ мм впервые выявлено у 2 больных АГ. То есть, у 76,0% больных через 3 месяца лечения лизиноприлом сохранялось увеличение ТКИМ.

Через 6 месяцев терапии на фоне стойкого удержания целевого уровня АД достоверных различий по ТКИМ так же не было получено ($p > 0,05$). Лишь у

одного больного нормализовалась ТКИМ ОСА и у одного отмечена тенденция к уменьшению ТКИМ. В общей группе число больных с ремоделированием комплекса интима-медиа составило — 69,2%. Длительная терапия лизиноприлом приводит к значительному улучшению и нормализации ДФЛЖ у большинства больных АГ. Через три месяца лечения нормализация ДФЛЖ отмечалась у 40,0% больных, тогда как уменьшения ТКИМ ОСА на фоне терапии практически не наблюдалось ($\chi^2=18,7$; $p=0,00$).

Таким образом, регресс ремоделирования ЛЖ значительно опережает обратное развитие структурных изменений в стенке ОСА, которое практически не происходит на протяжении 3 месяцев лечения.

Через 6 месяцев терапии лизиноприлом нормализация ДФЛЖ наблюдалась у 47,7% больных (при этом необходимо отметить, что через 6 месяцев нормализация показателя Е/А дополнительно к контрольной точке 3 месяца произошла только у 1 больного), а уменьшение ТКИМ - в 6,8% случаев. Таким образом, наиболее выраженный регресс ремоделирования миокарда отмечается в течение первых трех месяцев лечения лизиноприлом, а обратное развитие структурных изменений в ОСА отстает и обратного развития структурных изменений ОСА практически не происходит даже через 6 месяцев терапии. Выявляется значительный асинхронизм обратного развития структурных изменений сердца и сосудов на фоне терапии лизиноприлом в различных контрольных точках (3 и 6 месяцев). Кроме того, уменьшение ТКИМ в общей группе больных через 6 месяцев лечения отмечено в 6,8% случаев, а нормализация ДФЛЖ — в 47,7% больных ($\chi^2=8,68$; $p=0,00$). Хотя необходимо отметить, что регресс жесткости, как миокарда, так и стенки ОСА через 6 месяцев, по сравнению с контрольной точкой 3 месяца был незначительным и примерно одинаковым.

Но сердечно-сосудистое сопряжение оптимальным может быть только тогда, когда уменьшается и жесткость миокарда ЛЖ и жесткость сосудистого русла. Однако, результаты данного исследования показали, что несмотря на

практически нормальные показатели диастолической функции ЛЖ толщина КИМ ОСА значительно не менялась в процессе длительной терапии. То есть, под влиянием лизиноприла не наблюдалось параллелизма в обратном развитии жесткости ЛЖ и жесткости стенки ОСА.

Результаты проведенного исследования согласуются с данными исследования RHYLLIS [349], в котором изучалось влияние на изменения ТКИМ ОСА различных режимов антигипертензивной терапии, а так же в сочетании с гиполипидемическими препаратами. Исследование было многоцентровым проспективным рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым, средняя продолжительность наблюдения составила 2,6 года. Авторами ни в одной из групп не было выявлено статистически значимого изменения ТКИМ ОСА. В большинстве работ показано замедление прогрессирования атеросклероза [130, 254, 266, 349]. В нашем исследовании только у 13 больных наблюдались доклинические признаки атеросклероза (ТКИМ была больше 1,1мм и имелась нестенозирующая атеросклеротическая бляшка). Однако результат был практически тот же – изменений ТКИМ на фоне 6 месяцев терапии лизиноприлом практически не произошло.

Резюме

Проведенное исследование возможности регресса ранних проявлений ремоделирования сердца и увеличения ТКИМ ОСА показало, что ингибиторы АПФ при изумительных фармакологических свойствах все-таки на сегодняшний день не могут быть оптимальными препаратами для улучшения сердечно-сосудистого сопряжения у больных АГ II степени II стадии (ESC/ESH, 2013) [245]. Таким образом, в течение 6 месяцев при лечении лизиноприлом возникает явный, на наш взгляд, диссонанс между жесткостью ЛЖ и жесткостью артериальной стенки. ЛЖ становится «мягким», тогда как жесткость сосудов не меняется, и, соответственно, нарушения сердечно-сосудистого сопряжения будут сохраняться.

5.2. Сердечно-сосудистое сопряжение у здоровых и больных артериальной гипертензией до и после лечения лизиноприлом

Были исследованы варианты сочетаний изменений ДФЛЖ и ТКИМ в группе больных АГ (n=25) до лечения и после лечения лизиноприлом в течение 3-х и 6-ти месяцев. Для анализа использовались данные только тех пациентов, у которых на протяжении терапии удерживалось стойкое целевое АД.

Таблица 3. Варианты сочетаний изменений ремоделирования ДФЛЖ и ТКИМ у больных АГ до и после 3 и 6 месяцев терапии лизиноприлом

№ п/п	Варианты сочетания изменений ДФЛЖ и ТКИМ	До терапии (в%)	Через 3 месяца лечения лизиноприлом (в%)	Через 6 месяцев лечения лизиноприлом (в%)
		1	2	3
1	Норм. ДФЛЖ и норм. ТКИМ	12,0	12,0	15,4
2	ДФЛЖ и норм. ТКИМ	12,0	12,0	15,4
3	ДФЛЖ и увеличение ТКИМ	52,0	24,0	23,0
4	Норм. ДФЛЖ и увеличение ТКИМ	24,0	52,0	46,2
Достоверность различий по частоте вариантов сочетания изменений ДФЛЖ и ТКИМ (p):				
	1-3	$\chi^2=11,120$ $p=0,0001$	НД	НД
	2-3	$\chi^2=11,120$ $p=0,0001$	НД	НД
	3-4	$\chi^2=3,566$ $p=0,059$	$\chi^2=3,566$ $p=0,059$	НД
	1-4	НД	$\chi^2=11,120$ $p=0,0001$	$\chi^2=4,291$ $p=0,038$
	2-4	НД	$\chi^2=11,120$ $p=0,0001$	$\chi^2=4,291$ $p=0,038$

Как видно из представленных данных, до лечения у больных АГ 3 вариант (ДФЛЖ сочетается с увеличением ТКИМ) выявлялся достоверно чаще, чем 1 и 2 варианты ($\chi^2=11,12$, $p=0,00$) и несколько чаще, чем 4 вариант (сочетание нормальной ДФЛЖ с увеличением ТКИМ) ($\chi^2=3,56$, $p=0,05$). Через 6 месяцев терапии лизиноприлом по сравнению с исходными данными наблюдалось достоверное увеличение почти в 2 раза числа больных АГ с 4

вариантом ремоделирования ДФЛЖ и ТКИМ ($\chi^2=8,63$, $p=0,00$). Для практической кардиологии этот результат важен, поскольку после лечения лизиноприлом диагностируется большее число больных с нормальной ДФЛЖ и увеличенной ТКИМ. То есть, терапия в течение 3-х и 6-ти месяцев лизиноприлом у многих больных нормализует ДДЛЖ и, в то же время, практически не влияет на утолщение ТКИМ. Известны немногочисленные исследования [327], где показано, что при длительном лечении ингибиторами АПФ более 12 месяцев жесткость сосудов уменьшаться менее чем на 0,1 мм. Так по данным группы W. F. Terpstra и др. [327] после 2 лет терапии лизиноприлом и амлодипином у больных АГ ТКИМ сонных артерий уменьшилась на 0,065 мм и 0,089, соответственно. Исходные показатели ТКИМ в обоих исследованиях были около 1,2 мм и у всех больных, несмотря достижение целевого АД при лечении лизиноприлом, а в другом случае амлодипином, сохранялась жесткость магистральных сосудов.

Таким образом, в течение 6 месяцев при лечении лизиноприлом возникает явный и, на наш взгляд, неблагоприятный асинхронизм в регрессе жесткости сердца и сосудов. ЛЖ становится «мягким», тогда как жесткость сосудов не меняется. Из числа больных, получивших терапию, через 6 месяцев по нашим данным, у 46,2% больных остается нормальная ДФЛЖ и увеличенная ТКИМ и, соответственно, нарушения сердечно-сосудистого сопряжения (таблица 3).

Проведенный анализ ССС у здоровых и больных АГ через 6 месяцев терапии лизиноприлом показал (рисунок 70), что в группе здоровых и в группе больных АГ до начала антигипертензивной терапии достоверных различий по количеству обследованных с показателем $ССС < 0,6$, не выявлено (18,2% и 38,5%, соответственно ($p > 0,05$)).

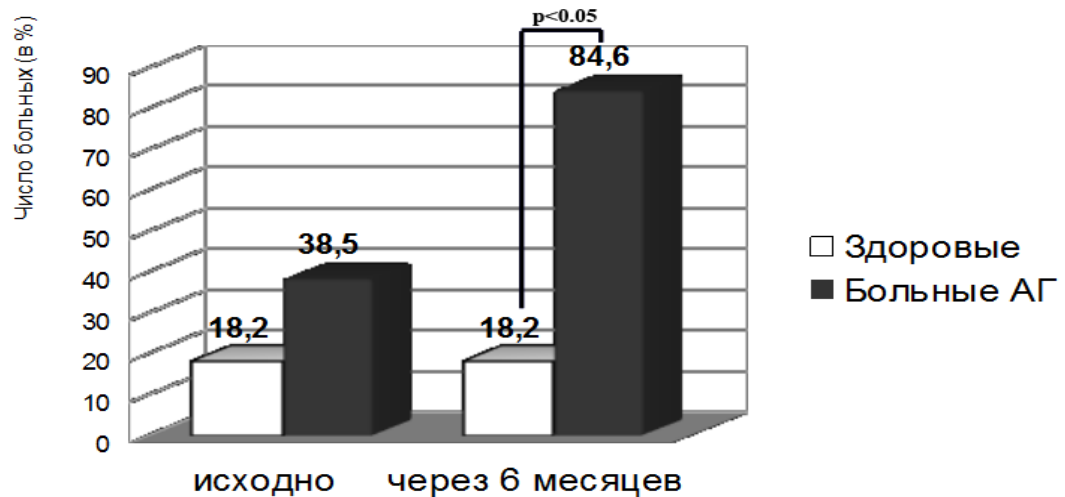


Рисунок 70. Число (в %) здоровых и число (в %) больных АГ до лечения и через 6 месяцев лечения лизиноприлом с показателем $ССС < 0,6$

До начала лечения число больных АГ с $ССС < 0,6$ наблюдалось в 38,5%, а через 6 месяцев — 84,6% ($\chi^2 = 12,95, p = 0,00$), то есть увеличилось в 2 раза. По сравнению со здоровыми через 6 месяцев число больных АГ с нарушенным показателем $ССС$ увеличилось в 4,6 раза ($\chi^2 = 10,31, p = 0,00$). По-видимому, уменьшение жесткости сердца при сохраняющемся ремоделировании сосудов на фоне терапии лизиноприлом приводит к ухудшению индекса сердечно-сосудистого сопряжения у больных АГ.

Таким образом, показатель $ССС$ под влиянием лечения лизиноприлом ухудшался, несмотря на достижение целевого АД и поддержания стабильного его уровня в течение 6 месяцев и нормализации ДФЛЖ. Возможно, даже 6 месяцев лечения небольшой срок для восстановления оптимального $ССС$. По-видимому, многолетняя адаптивная компенсация в связи с длительным течением АГ нарушается, и, как это не парадоксально, при лечении лизиноприлом $ССС$ еще более ухудшается, поскольку меняются адаптивные механизмы, отработанные годами.

Приводим клинические наблюдения.

Наблюдение 1. У больного Б., 52 лет до начала антигипертензивной терапии имелись признаки выраженной ДДЛЖ и увеличенная толщина

комплекса-интима-медиа, то есть, имел место вариант ремоделирования сердца и сосудов, когда повышенная жесткость ЛЖ сочеталась с повышенной жесткостью сосудистой стенки ОСА:

показатель	До лечения	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Е/А ЛЖ	0,82	0,8	0,53	0,89
ТКИМ	0,93 мм	0,93 мм	0,88 мм	0,94 мм
ССС	0,66	0,66	0,79	0,51

Через 3 месяца терапии лизиноприлом у больного сохранялась выраженная ДДЛЖ, даже отмечалось некоторое ее ухудшение, однако показатель ССС увеличился с 0,66 до 0,79, и продолжал оставаться в пределах нормальных значений. В данном случае улучшение сердечно-сосудистого сопряжения, видимо, можно связать с достижением у больного целевого уровня АД и уменьшением толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии. Однако через 6 месяцев показатель ССС снизился до 0,51, несмотря на стабильное поддержание целевого уровня АД. Такая динамика ССС, видимо, связана с тем, что жесткость ЛЖ несколько уменьшилась по сравнению с контрольной точкой 3 месяца, а жесткость сосудистой стенки увеличилась, что привело к ухудшению сердечно-сосудистого сопряжения. То есть, на фоне длительной терапии лизиноприлом даже при достижении стойкого целевого АД сохранялась жесткость сосудов и жесткость миокарда и патологическое ССС.

Наблюдение 2. У больного В., 50 лет до лечения выявлялся вариант сочетания повышенной жесткости миокарда ЛЖ с нормальной толщиной сосудистой стенки ОСА:

показатель	До лечения	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Е/А ЛЖ	0,9	0,88	1,08	1,23
ТКИМ	0,85 мм	0,90 мм	0,93 мм	0,94 мм
ССС	0,41	0,60	0,70	0,49

Через 1 месяц терапии лизиноприлом у больного увеличилась толщина КИМ ОСА, при этом сохранялась ДДЛЖ и, тем не менее, отмечалось некоторое

повышение показателя ССС с 0,41 до 0,60, видимо, за счет нормализации АД. Через 3 месяца лечения отмечено уменьшение жесткости ЛЖ (показатель Е/А увеличился с 0,88 до 1,08), но сохранялось увеличение ТКИМ ОСА до 0,93 мм. При этом показатель ССС увеличился и достиг нормальных значений — 0,7, видимо, за счет снижения АД и нормализации диастолической функции ЛЖ. Через 6 месяцев терапии показатель Е/А увеличился с 1,08 до 1,23, то есть ДФЛЖ практически нормализовалась. Однако структурные изменения стенки ОСА сохранялись (ТКИМ=0,94 мм), и показатель ССС снизился до уровня 0,49.

Таким образом, длительная терапия лизиноприлом существенно улучшила структурно-функциональное состояние сердца, но никак не повлияла на изменения в сосудистой стенке ОСА и сердечно-сосудистое сопряжение оставалось нарушенным.

Наблюдение 3. Больная М., 52 года. До начала антигипертензивной терапии у больной наблюдалась выраженная ДДЛЖ и увеличение толщины КИМ ОСА, то есть выявлялся вариант сочетания повышенной жесткости миокарда ЛЖ с увеличенной жесткостью стенки ОСА:

показатель	До лечения	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 1 год
Е/А ЛЖ	0,7	0,85	0,85	1,03	1,15
ТКИМ	0,9 мм	0,9 мм	0,9 мм	0,9 мм	0,9 мм
ССС	0,53	0,52	0,52	0,52	0,47

Отмечалось снижение показателя ССС, которое сохранялось в течение 1 года наблюдений практически на одном уровне. Через 6 месяцев терапии лизиноприлом показатель Е/А повысился с 0,7 до 1,03, через год до 1,15, то есть произошла, учитывая возраст больной, нормализация ДФЛЖ. Несмотря на улучшение ДФЛЖ и эффективную антигипертензивную терапию ТКИМ как исходно до лечения, так и на фоне терапии оставалась увеличенной - 0,9 мм. Показатель ССС на протяжении всего года наблюдения оставался низким, в пределах значений 0,53-0,47, то есть ССС на протяжении всего года было нарушенным.

Наблюдение 4. У больного Б., 42 г до лечения выявлялся вариант сочетания нормальной жесткости миокарда ЛЖ с повышенной жесткостью стенки ОСА:

показатель	До лечения	Через 6 мес.	Через 1 год
Е/А ЛЖ	1,14	1,3	1,32
ТКИМ	0,95 мм	0,92 мм	0,9 мм
ССС	0,55	0,56	0,60

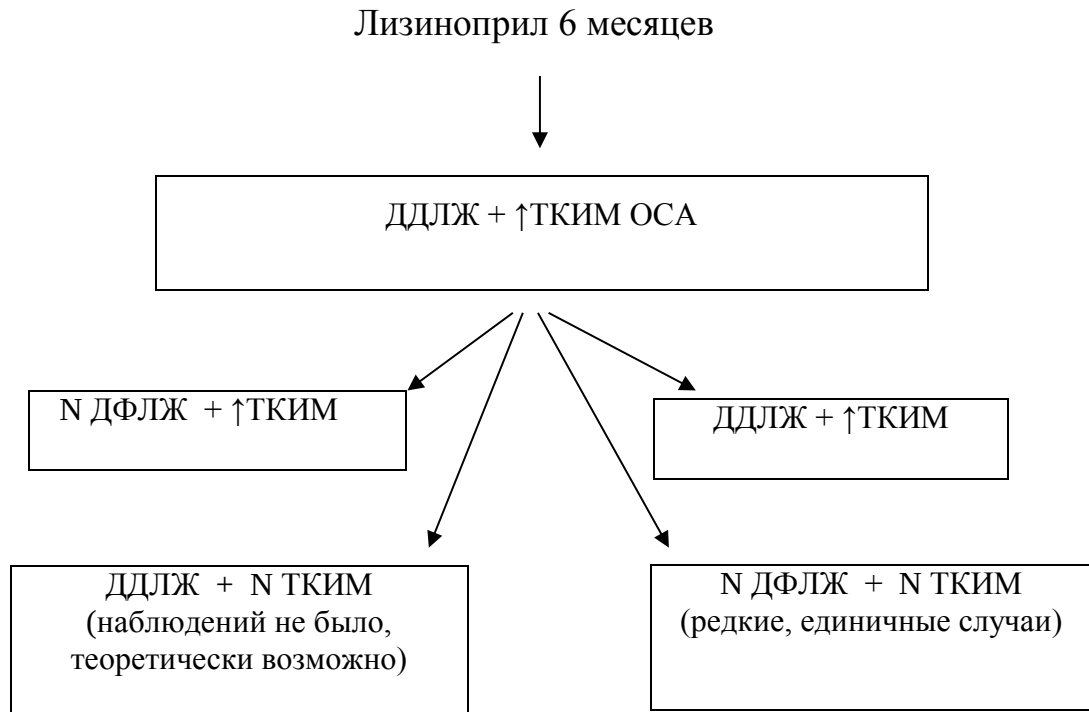
Через 1 год терапии лизиноприлом у больного отмечалось увеличение показателя СССР с 0,55 до 0,60, возможно, за счет нормализации АД и некоторого уменьшения жесткости ОСА (ТКИМ снизилась с 0,95 мм до 0,9 мм), при этом сохранялась нормальная ДФЛЖ.

То есть, под влиянием лизиноприла отмечалось небольшое улучшение структурно-функциональных изменений сердца и сосудов. Показатель СССР оставался на протяжении года лечения на нижней границе нормы — 0,60.

Нормализация ДДЛЖ под влиянием лизиноприла и сохраняющаяся при этом жесткость сосудов оставляет или даже создает дополнительные механизмы для последующего ремоделирования как миокарда, так и сосудов у больных АГ.

Не исключено, что, несмотря на нормализацию АД, повторное ремоделирование ЛЖ в дальнейшем будет прогрессировать, поскольку избыточный фиброзный каркас какое-то время выполнял и компенсаторную функцию при увеличении постнагрузки. Уменьшение фиброзного каркаса на фоне терапии лизиноприлом и сохраняющаяся выраженная жесткость магистральных сосудов со временем неизбежно приведут вновь к ремоделированию миокарда.

Схема возможных изменений на фоне терапии у больных с выраженными нарушениями ДФЛЖ и увеличением ТКИМ ОСА («жесткое» сердце - «жесткие» сосуды):



Резюме

Практически все варианты на фоне терапии протекают с нарушенным сердечно-сосудистым сопряжением, за исключением единичных случаев, когда в процессе лечения нормализация ДФЛЖ сочетается с нормализацией ТКИМ ОСА.

В процессе работы были клинические наблюдения, когда у больных с ДДЛЖ и увеличенной ТКИМ ОСА могли наблюдаться нормальные значения показателя ССС, однако в таких случаях сердечно-сосудистое сопряжение является патологическим, несмотря на нормальные показатели.

Оценка показателя сердечно-сосудистого сопряжения может использоваться в клинике при длительном наблюдении и точной информации о жесткости ЛЖ и жесткости сосудов (проведение в динамике ЭхоКГ для исследования ДФЛЖ и ультразвукового триплексного сканирования ОСА с определением толщины комплекса интима-медиа).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией имеет множество неизученных аспектов и является чрезвычайно актуальной не только с точки зрения изучения патогенеза заболевания, но и с позиций выработки оптимальной тактики лечения больных АГ. В последние годы, несмотря на многочисленные попытки лечения в развитых странах отмечается неуклонный рост больных АГ с диастолической формой хронической сердечной недостаточности. В настоящее время благодаря огромному количеству как клинических, так и экспериментальных данных поражение органов-мишеней при АГ рассматривается в качестве прогностического фактора в развитие сердечно-сосудистых осложнений. До сих пор остаются недостаточно изученными вопросы взаимодействия между левым желудочком и артериальной системой, первично ли поражение сердца или первично поражение сосудов, или, возможно, процессы ремоделирования идут параллельно.

В настоящей работе предпринята попытка изучения целого ряда вопросов, связанных с сердечно-сосудистым ремоделированием у больных АГ, начиная с анализа его распространенности, включая патогенетические факторы фиброза и заканчивая оценкой влияния терапии.

При обследовании больных АГ II степени II стадии мужчин и женщин вне зависимости от пола ДДЛЖ (жесткость миокарда) была выявлена в 48,3% случаев, а увеличение комплекса интима-медиа общих сонных артерий ОСА (жесткость сосудистой стенки) - в 65,0% случаев. При этом гипертрофия ЛЖ составила 35,0% случаев: среди мужчин наблюдалась несколько чаще, чем женщин, но различия были недостоверны ($p > 0,05$). Полученные нами результаты показывают более высокую распространенность ремоделирования сосудов среди лиц с АГ II степени II стадии. Выявлены доклинические признаки атеросклероза общей сонной артерии ($\text{ТКИМ} \geq 1,1$, атеросклеротические бляшки) в 21,7% случаев (13 больных). Число таких

больных в группе мужчин было несколько выше, чем в группе женщин – 61,5% и 38,5%, соответственно, но различия были недостоверны ($p > 0,05$). Другим проявлением ремоделирования сосудов является эндотелиальная дисфункция. По нашим данным совершенно нормальные показатели ЭЗВД сочетались с увеличенной ТКМ общей сонной артерии в 50,0% случаев и в 39% случаев у больных АГ II степени наблюдались атеросклеротические бляшки в ОСА при нормальной ЭЗВД. Таким образом, можно полагать, что оценка функциональных возможностей сосудов только с помощью пробы с реактивной гиперемией по методике D.S.Celermajer [153] может привести к ошибочным результатам, поскольку доклинические признаки атеросклероза сонных артерий может сочетаться с нормальной эндотелиальной функцией плечевой артерии.

Показано, что у больных АГ II степени II стадии, не получающих регулярную антигипертензивную терапию, наблюдаются различные варианты сочетаний изменений ДФЛЖ и ТКМ общей сонной артерии. Результаты позволили стратифицировать больных на четыре группы сопряжения ремоделирования сердца и сосудов – больные с нормальной диастолической функцией левого желудочка и нормальной толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии – 21,7%; - больные с диастолической дисфункцией левого желудочка и нормальной толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии – 13,3%; - больные с диастолической дисфункцией левого желудочка и увеличенной толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии – 35,0%; - больные с нормальной диастолической функцией левого желудочка и увеличенной толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии – 30,0%. По-видимому, процессы ремоделирования сердца и сосудов не всегда идут параллельно. Таким образом, в нашем исследовании у 35,0% больных была повышена жесткость и сердца и сосудов одновременно, преимущественное ремоделирование сердца отмечалось у 13,3% больных, а преимущественное ремоделирование сосудов – у 30,0%.

Представляется интересным выяснение причин таких различий. Известно,

что детерминанты и патогенез ремоделирования миокарда и сосудов имеют множество общих черт. Считается, что наибольший вклад в развитие ДДЛЖ вносит активация симпатoadреналовой системы. Выявлено, что варианты сопряжения ремоделирования сердца и сосудов также взаимосвязаны с состоянием вегетативной регуляции. Действительно, у пациентов с преобладанием симпатического тонуса достоверно чаще встречалась диастолическая дисфункция левого желудочка в сочетании с увеличенной толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии, а с преобладанием парасимпатического тонуса – преимущественное ремоделирование сосудов. Достоверных различий между мужчинами и женщинами не было выявлено.

Учитывая решающее значение стресса в развитии АГ, представляет интерес исследование вопроса о влиянии стресса на структурные изменения сердца и сосудов при АГ. Непосредственное изучение влияния стресса на морфологию при АГ в клинике практически невозможно, поэтому было включено экспериментальное моделирование стресса на крысах. Это позволило провести параллели и лучше понять суть структурно-функциональных изменений сердца и сосудов в сравнение с полученными клиническими результатами.

Известно, что самые ранние проявления ремоделирования миокарда начинаются во внеклеточном матриксе, поэтому при проведении данного исследования мы исходили из предположения, что первоначальные изменения происходят именно в жидкостных пространствах миокарда. Результаты исследования показали, что после моделирования хронического адренергического стресса объемная плотность ВКП значительно (в 2 раза) увеличилась в миокарде обоих желудочков и сохранялась через месяц после прекращения введения адреналина. При ХХС выраженные процессы ремоделирования ВКП развиваются только в ПЖ: через 1 месяц «отдыха» объем ВКП несколько уменьшился, но оставался в 2,1 раза выше, чем в контрольной серии.

Через 2 недели при обоих вариантах стресса значительное увеличение объемной плотности ВКП отмечалось как в аорте, так и в бедренной артерии. Через месяц в аорте отмечался регресс ремоделирования ВКП, а в бедренной артерии объем ВКП продолжал сохраняться выше контрольной серии.

Вегетативный стресс по-разному влияет на структуру коллагена. Полученные данные показали, что после моделирования ХАС через 2 недели в обоих желудочках объемная плотность коллагена увеличилась по сравнению с контрольной серией в 2 раза. При этом через месяц она продолжала нарастать в ПЖ. При моделировании ХХС через 2 недели объемная плотность коллагена достоверно увеличилась только в ПЖ. Уменьшение плотности коллагена в миокарде ЛЖ через 2 недели введения прозерина, вероятно, связано с выраженным отеком ВКП и снижением коллагенообразующей функции фибробластов за счет значительных нарушений микроциркуляции. Через месяц после введения прозерина в ПЖ плотность коллагена уменьшилась по сравнению с контрольной серией, а в ЛЖ выросла, но в меньшей степени, чем после моделирования ХАС, что говорит о большей выраженности процессов ремоделирования коллагена после введения адреналина.

В средней оболочке брюшной аорты через 1 месяц после прекращения введения как адреналина, так и прозерина объемная плотность коллагена была достоверно выше контрольной серии и значений через 2 недели. То есть, несмотря на уменьшение объема ВКП в меди аорты при обоих вариантах стресса регресс ремоделирования не наблюдается. В бедренной артерии при обоих вариантах стресса также увеличилась плотность коллагена через 2 недели. При этом через месяц после прекращения введения препаратов плотность коллагена уменьшилась, но оставалась выше значений контрольной серии.

Выраженные изменения жидкостных пространств при всех видах стресса способствуют развитию выраженных нарушений микроциркуляции с изменением стенок аорты как субэндотелиального слоя, так и

адвентициального слоя. Выявлены очаги фиброза меди, десквамации эндотелия и отрывы адвентиции. При всех вариантах хронического стресса наблюдается также уменьшение количества эластина в сочетании с выраженной дезорганизацией эластин-содержащих структур в стенке брюшной аорты. Обнаруженные изменения, вероятно, влияют на механические свойства стенки аорты, изменяя растяжимость и пассивную сократимость, и могут приводить к нарушению функции аорты.

Представляется интересным исследовать, как происходит регресс структурных изменений внеклеточного матрикса в стенке миокарда и сосудов под влиянием ингибиторов АПФ в эксперименте. Результаты показали, что при моделировании ХАС как в ЛЖ, так и в ПЖ объемная плотность ВКП умеренно уменьшается под влиянием эналаприла, по сравнению с изолированным введением адреналина. При ХХС умеренный протективный эффект эналаприла проявляется только в ПЖ, но при этом под влиянием эналаприла объем ВКП в ЛЖ и ПЖ при обоих вариантах стресса остается выше значений контрольной серии. Умеренный протективный эффект эналаприла, связанный со снижением плотности коллагена проявляется только в ЛЖ при ХАС. При ХХС протективный эффект эналаприла в желудочках не только не проявлялся, но и отмечалось усиление ремоделирования фиброзного каркаса ЛЖ.

В бедренной артерии при различных моделях хронического стресса не был выявлен протективный эффект ингибиторов АПФ на внеклеточный матрикс, более того при ХХС введение эналаприла усиливало ремоделирование ВКП, а при ХАС - плотности коллагена. В стенке брюшной аорты несмотря на протективный эффект эналаприла на ремоделирование ВКП при обоих вариантах хронического стресса, отмечено увеличение фиброза меди за счет накопления коллагена. То есть, полный протективный эффект ингибитора АПФ в меди брюшной арты не наблюдался. По-видимому, на фоне выраженных структурных изменений стенки брюшной аорты со значительным уменьшением эластина под влиянием хронического стресса эналаприл не может оказывать

протективный эффект на ремоделирование сосудов.

Все больные АГ получали гипотензивный препарат из группы ингибиторов АПФ – лизиноприл, так как препараты этой группы обладают доказанным антифибротическим действием. В анализ были включены больные, у которых был достигнут и удерживался целевой уровень АД ($n=25$). Через 3 месяца терапии лизиноприлом ДФЛЖ нормализовалась у 40,0% больных, у 28,0% больных сохранялась ДДЛЖ. Количество больных с ДДЛЖ по сравнению с исходными данными уменьшилось на фоне лечения в 2 раза. Следовательно, под влиянием лизиноприла отмечается уменьшение жесткости миокарда, что, по-видимому, связано с антифибротическим действием препарата. Обращает внимание, что значимых отличий по количеству больных АГ с ДДЛЖ через 6 месяцев не наблюдалось, то есть нормализация ДФЛЖ чаще происходит через 3 месяца терапии лизиноприлом. У нескольких больных отмечалось ухудшение ДФЛЖ, несмотря на эффективную терапию ингибиторами АПФ. Через 6 месяцев лечения лизиноприлом регресс ГЛЖ практически не сопровождался улучшением ДФЛЖ ($\chi^2=4,76$; $p=0,03$). По-видимому, ДДЛЖ преимущественно связана с фиброзными изменениями миокарда. Показано, что доля больных АГ с увеличенной ТКИМ ОСА через 3-6 месяцев практически не менялась. Лишь у одного больного через 6 месяцев нормализовалась ТКИМ ОСА и у одного отмечена тенденция к уменьшению ТКИМ. Полученные данные согласуются с исследованиями, где также не отмечалось значимого уменьшения и увеличения ТКИМ ОСА, то есть наблюдалось замедление прогрессирования атеросклероза [130, 254, 266, 349].

Анализ вариантов ремоделирования на фоне лечения лизиноприлом не выявил увеличения доли больных с нормальной ДФЛЖ и нормальной ТКИМ ОСА, когда нет изменений жесткости ЛЖ и сосудов артериального русла, то есть, идет оптимальное сердечно-сосудистое сопряжение. В нашем исследовании выросла доля больных АГ с изолированной жесткостью сосудистой стенки. Можно предположить, что без эффективного лечения

дальнейшая эволюция этих вариантов ремоделирования сердца и сосудов будет идти по-разному: у одних больных с течением времени, вероятнее, разовьется сердечная недостаточность, у других возможно развитие сосудистых церебральных эпизодов.

По-видимому, учитывая варианты сочетаний изменений ДФЛЖ и толщины комплекса интима-медиа ОСА, на практике сердечно-сосудистое сопряжение может реализоваться следующими вариантами: 1) увеличение жесткости сосудов и жесткости ЛЖ; 2) нормальная жесткость ЛЖ и повышенная жесткость артериальной системы; 3) повышенная жесткость ЛЖ без изменений жесткости артериальной системы; 4) самый благоприятный вариант, когда нет изменений жесткости ЛЖ и артериального русла, то есть, идет оптимальное сердечно-сосудистое сопряжение, при условии поддержания стойкого целевого уровня АД. Показателем, определяющим сердечно-сосудистую взаимосвязь между левым желудочком и артериальной системы является индекс сердечно-сосудистого сопряжения. В настоящее время общепринятой методики не существует. Мы использовали упрощенный подход: $E_a / E_{es} = KCO / УО$. Выявлено, что снижение ССС отмечено у 18,2% здоровых и 38,5% больных АГ. На фоне терапии индекс ССС достоверно ухудшился по сравнению со здоровыми в 4.6 раза. Улучшение одного из показателей жесткости на фоне терапии, на наш взгляд приводит к ухудшению ССС, поскольку возникает диссонанс между асинхронным увеличением жесткости ЛЖ или жесткости артерий (в нашем исследовании ТКМ ОСА).

Полученные нами данные о большой частоте изменений ДФЛЖ и ТКМ ОСА у больных АГ, также находят объяснение с позиции экспериментальных данных: активация симпатoadреналовой, так и парасимпатической нервной системы запускает процесс ремоделирования ВКМ, приводящего к выраженному фиброзу как миокарда ЛЖ, так и ПЖ и крупных сосудов. К сожалению, под влиянием ингибиторов АПФ, обладающих антифибротической активностью, наблюдается обратное развитие фиброза только в миокарде ЛЖ.

ВЫВОДЫ

1. У больных артериальной гипертензией II степени II стадии структурно-функциональные изменения в миокарде и артериальной системе протекают асинхронно. Диагностируются четыре варианта сопряжения доклинических изменений диастолической функции левого желудочка и изменений толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий. У 21,7% больных отсутствует ремоделирование миокарда и сосудов. ДДЛЖ в сочетании с увеличенной толщиной комплекса интима-медиа общих сонных артерий отмечается в 35,0% случаев. Преимущественное поражение сосудов встречается в 30,0% случаев. Развитие ДДЛЖ без ремоделирования сосудов наблюдается в 13,3% случаев. Индекс сердечно-сосудистого сопряжения до начала лечения нарушен у 38,5% больных артериальной гипертензией, причем как у мужчин, так и у женщин примерно одинаково.
2. Варианты сопряжения ремоделирования сердца и сосудов у больных АГ зависят от вегетативной регуляции. У пациентов с преобладанием симпатического тонуса чаще встречается диастолическая дисфункция левого желудочка в сочетании с увеличенной толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии, а у больных с преобладанием парасимпатического тонуса - преимущественное ремоделирование сосудов.
3. При моделировании обоих вариантов хронического стресса развиваются значительные структурные изменения, как в желудочках, так и в сосудах - увеличивается объемная плотность внеклеточных пространств и объемная плотность коллагена. При этом в желудочках более выраженные изменения отмечаются при хроническом адренергическом стрессе, а в сосудах структурные изменения сопоставимы при обоих вариантах стресса, что свидетельствует о вкладе не только симпатической, но и парасимпатической нервной системы в ремоделирование стенки аорты и

бедренной артерии. Через 1 месяц после прекращения эксперимента регресса структурных изменений не наблюдается. Вместе с тем при хроническом адренергическом стрессе прогрессирует фиброз в правом желудочке, при хроническом холинергическом стрессе – в левом желудочке и в бедренной артерии, а в аорте при обоих вариантах стресса продолжает нарастать плотность коллагена.

4. Под влиянием эналаприла в эксперименте отмечается умеренный протективный эффект на ремоделирование миокарда ЛЖ и отсутствие протективного эффекта на ремоделирование стенки бедренной артерии. В миокарде ПЖ и в стенке брюшной аорты протективный эффект эналаприла проявляется только в отношении ВКП, но не в отношении содержания коллагеновых волокон.
5. Через 6 месяцев лечения лизиноприлом у 47,7% больных нормализуется диастолическая функция левого желудочка, тогда как уменьшение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии в общей группе больных не отмечается. Ведущим вариантом ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных АГ после 6-ти месяцев лечения является вариант с нормальной ДФЛЖ и увеличенной ТКМ, который диагностируется в 46,2% случаев. Сохраняющееся ремоделирование сосудов, несмотря на уменьшение жесткости сердца на фоне терапии лизиноприлом, приводит к увеличению в 2 раза доли больных АГ с нарушением индекса сердечно-сосудистого сопряжения (с 38,5% до 84,6%).
6. Терапия лизиноприлом благоприятно влияет на диастолическую функцию сердца и поэтому может быть рекомендована больным АГ с изолированной диастолической дисфункцией ЛЖ. У больных с ДДЛЖ и ремоделированием сонных артерий рекомендована комбинированная терапия, так как монотерапия лизиноприлом может способствовать ухудшению сердечно-сосудистого сопряжения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больных АГ необходимо стратифицировать на группы с различными вариантами сочетаний ремоделирования миокарда и сосудов с использованием в клинической практике ультразвукового исследования диастолической функции ЛЖ и толщины комплекса интима-медиа ОСА.
2. Результаты экспериментального исследования свидетельствуют, что необходим контроль над состоянием диастолической функции левого желудочка, а также за состоянием крупных артерий, где наблюдаются выраженные структурные изменения, которые могут приводить к нарушению функции не только сердца, но и сосудов.
3. Определение показателя сердечно-сосудистого сопряжения для динамической оценки влияния гипотензивной терапии на жесткость миокарда и сосудов до и после лечения.
4. Применение лизиноприла максимально эффективно в отношении обратного развития ремоделирования сердца, практически не эффективно в отношении ремоделирования сосудов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Выполненное исследование раскрывает дальнейшие перспективы для научного поиска в рамках изучения влияния стресса на состояние миокарда и сосудов у больных АГ. На сегодняшний день участие вегетативной нервной системы изучено недостаточно, что обуславливает необходимость дальнейшего её исследования, как в клинике, так и в условиях эксперимента на животных. Представляет интерес изучение факторов, способствующих нарушению оптимального взаимодействия между левым желудочком и артериальной системой, а также поиск эффективных препаратов, которые будут способствовать равновесию сердечно-сосудистой системы. Перспективным является дальнейшее изучение механизмов ремоделирования сердца и сосудов в зависимости от состояния вегетативной нервной системы с определением уровня экспрессии коллагена I и III типа, ключевых участников фиброгенеза (факторов роста фибробластов, матриксных металлопротеиназ, тканевых ингибиторов матриксных протеиназ).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВ – атриовентрикулярный
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- БА – бедренная артерия
- ВКМ – внеклеточный матрикс
- ВЭМ – внутренняя эластическая мембрана
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка
- ДФЛЖ – диастолическая функция левого желудочка
- Е/А – показатель отношения скорости кровотока в период раннего наполнения к скорости кровотока во время систолы предсердий
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- КДО – конечно - диастолический объем
- КМЦ – кардиомиоциты
- КСО – конечно-систолический объем
- КДО – конечно-диастолический объем
- ЛЖ – левый желудочек
- ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
- ММП – матриксная металлопротеиназа
- МСНА – мышечная симпатическая нейронная активность
- ОСА – общая сонная артерия
- ПА – плечевая артерия
- ПЖ – правый желудочек
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- СА – синоатриальный
- САД – систолическое артериальное давление

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистое сопряжение

ТИМП – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы

ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

ХАС – хронический адренергический стресс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХХС – хронический холинергический стресс

ЦСАД – центральное систолическое артериальное давление

ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация

ЭхоКГ – эхокардиография

ЭЦ – эндотелиоциты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абирова, Э.С. Суточное мониторирование показателей артериальной ригидности при оценке эффективности антигипертензивной терапии / Э.С. Абирова [и др.] // Артериал. гипертен. – 2010. – Т. 16. - № 6. – С. 621-628.
2. Аверин, Е.Е. Сердечно-сосудистое ремоделирование, повышение уровней провоспалительных цитокинов и иммунные реакции на коллаген у больных хронической сердечной недостаточностью и депрессией / Е.Е. Аверин [и др.] // Вестн. нов. мед. технол. – 2010. – Т. 27. №2. – С. 96–98.
3. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 205 с.
4. Агеев, Ф.Т. Новые рекомендации по диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (диастолической сердечной недостаточности) / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников // Сердечн. недостат. – 2013. – Т.14, №5 (79). – С. 297-299.
5. Агеев, Ф.Т. Модели взаимосвязи сердечно-сосудистого риска, окислительного стресса и состояния сосудистой стенки: результаты одномоментного исследования пациентов с АГ и с ИБС /Ф.Т. Агеев [и др.] // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2014. – 75 (1) . – 59–64.
6. Адамчик, А.С. Новые возможности медикаментозного лечения диастолической формы хронической сердечной недостаточности / А. С. Адамчик [и др.] // Рос. кард. журн. – 2010. – №4. – С. 40–43.
7. Адзерихо, И.Э. Артериальная гипертензия: упруго-эластические свойства крупных артериальных сосудов и эффективность и эффективность антигипертензивной терапии / И. Э. Адзерихо // Медицинские Новости: Научно-практический журнал. – 2010. – N 10. – С. 24–30.
8. Азова, М.М. Апоптоз кардиомиоцитов и гипертрофия миокарда в динамике генетически обусловленной артериальной гипертензии у крыс /М.М. Азова[и др.]// Вестник российского государственного медицинского университета. – 2012. – №6. – 63-65.

9. Алиева, А.С. Оценка субклинического поражения сосудов на популяционном уровне / А.С. Алиева, О.П. Ротарь, А.О. Конради // Трансляционная медицина. — 2014. —С. 26-38.
10. Алиева, А.С. Сравнительный анализ методов диагностики субклинического поражения сосудов (на примере выборки эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / А.С. Алиева [и др.] // Рос. кард. журн. — 2016. — №6 (34). — С. 20-26.
11. Аметов, А.С. Роль гиперсимпатикотонии в развитии артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом / А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, Л.В. Смагина // Терапев. архив. — 2004. — Том 76, N12 . —С. 27-32.
12. Анохин, П.К. Идеи и факты в разработке теории функциональных систем / П.К. Анохин // Психологический журнал. —1984. —Т.5. —С.107-118.
13. Ахадов, Ш.В. Оценка активности и клиническое значение симпатoadреналовой системы у больных артериальной гипертензией / Ш.В. Ахадов [и др.] // Рос. кардиол. журн. — 2009. — №2 (76). — С. 13–17.
14. Баевский, Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р.М. Баевский [и др.] // Вестник аритмологии. —2001.—№24.—С.65-82.
15. Барсуков, А.В. Гипертрофия левого желудочка и ренин-ангиотензин-альдостероновая система: в фокусе блокаторы ат1-ангиотензиновых рецепторов / А.В. Барсуков [и др.] // Системные гипертензии. —2013. —10 (1). —С.88-96.
16. Барсуков, А.В. Гипертрофия левого желудочка как маркер неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза у лиц разных возрастных групп / А.В. Барсуков [и др.] // Успехи геронтологии. —2014. —27 (4). —С. 763-770.
17. Бартош, Л.Ф. Состояние стенки артерий эластического типа у больных артериальной гипертензией с различными вариантами ремоделирования левого желудочка / Л.Ф. Бартош, Л.В. Мельникова // Артериал. гипертен. — 2009. — Т.15, № 3. —С. 290-295.

18. Беленков, Ю.Н. Должны ли мы лечить диастолическую сердечную недостаточность так же, как и систолическую? / Ю.Н. Беленков, А.Г. Овчинников // Сердечн. Недостат. – 2004. – №4. – С. 116–121.
19. Беленков, Ю.Н. Ремоделирование сосудистого русла у больных артериальной гипертонией: возможности диагностики и коррекции / Ю.Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2012. – №6. – С. 67-72.
20. Беленков, Ю.Н. Влияние шестимесячной терапии периндоприлом А на структурно-функциональное состояние артериального русла у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Ю.Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2014. – №2(54). – С. 67-72.
21. Бозо, И.Я. «Фибробласт» – специализированная клетка или функциональное состояние клеток мезенхимного происхождения? / И.Я. Бозо, Р.В. Деев, Г.П. Пинаев // Цитология. – 2010. – №2. – С. 99–109.
22. Бойцов, С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертонии/ С.А. Бойцов // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – Т. 01, № 3. – С. 35–40.
23. Бондаренко, В.С. Ремоделирование сердца при различных вариантах вегетативного сопровождения стресса у больных артериальной гипертензией и в эксперименте у животных: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Бондаренко Виталий Сергеевич. – М., 2013. – С. 119.
24. Борзова, Н.В. Регресс гипертрофии и улучшение диастолической функции левого желудочка у больных артериальной гипертонией под влиянием антигипертензивной терапии / Н.В. Борзова, А.А. Горбаченков // Кардиология. – 2008. – Т. 49. - № 6. – С. 44-50.
25. Бритов, А.Н. Эндотелиальная дисфункция и роль нитратов и бета-адреноблокаторов в ее коррекции при ишемической болезни сердца / А.Н. Бритов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – №12(2). – С. 234-238.

- 26.Бунова, С.С. нарушения психонейрогуморальных взаимоотношений у больных гипертонической болезнью / С.С. Бунова, Ж.В. Гудинова // Вестник российской академии медицинских наук. – 2011. – №8. – 12-20.
- 27.Бутина, Е.К. Значение субклинического атеросклероза сонных артерий для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор основных международных исследований / Е.К. Бутина, Е.В. Бочкарева// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – 12(5) . –558-566.
- 28.Васюк, Ю.А. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю.А. Васюк [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. –Т.15 (№2).– 4-19.
- 29.Ваховская, Т.В. Особенности жесткости артериальных сосудов и уровня конечных продуктов гликирования в крови больных с артериальной гипертонией в сочетании с каротидным атеросклерозом / Т.В. Ваховская [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – № 5. – 4-9.
- 30.Вебер, В.Р. Ремоделирование сердца при артериальной гипертензии / В.Р. Вебер, М.П. Рубанова, С.В. Жмайлова // Медлайн-Экспресс. – 2008. – №1(195). – С. 77-80.
- 31.Вебер, В.Р. Особенности фиброгенеза миокарда при адренергическом и холинергическом стрессе в эксперименте / В.Р. Вебер [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – №5. – С. 50-54.
- 32.Вебер, В.Р. Особенности экспрессии факторов роста фибробластов (FGF-2 и TGF-b1) в стенке брюшной аорты при экспериментальном моделировании различных вариантов хронического стресса / В.Р. Вебер, М.П. Рубанова, С.В. Жмайлова, П.М. Губская, М.Н. Копина, Е.Е. Румянцев, И.А. Атаев //Вестник Новгородского государственного университета.–2016.–№6(97).– 25-28.
- 33.Вебер, В.Р. Влияние эналаприла на ремоделирование грудного и брюшного отделов аорты при экспериментальном моделировании различных вариантов хронического стресса / В.Р. Вебер, М.П. Рубанова, С.В. Жмайлова, П.М.

- Губская, Л.Г. Прошина, В.Е. Карев, Е.Е. Румянцев, И.А. Атаев, Н.А. Кулик // Медицинский академический журнал. – 2016. – №1(том16). – 36-43.
34. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение руководство для врачей [А. М. Вейн и др.]; под ред. В. Л. Голубева – М.: МИА, 2010. – 637 с.
35. Возженников, А.Ю. Гендерно-возрастные аспекты гипертонического ремоделирования общих сонных артерий у больных артериальной гипертензией 1 стадии, 1-2 степени, без субклинического поражения органов-мишеней / А.Ю. Возженников, Т.А. Мидленко // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1. – С.135-137.
36. Гаврилова, Н.Е. Роль дуплексного сканирования сонных артерий в выявлении коронарного атеросклероза и определении степени его выраженности / Н.Е. Гаврилова, В.А. Метельская, Е.Б. Яровая, С.А. Бойцов // Рос. кардиол. журн. – 2014. – 4 (108). – 108–112.
37. Гайдукова, И.З. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом (результаты многоцентрового исследования) / И.З. Гайдукова [и др.] // Клиницист. – 2015. – Т.9 №3. – 28-33.
38. Гасанов, А.Г. Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний / А.Г. Гасанов, Т.В. Бершова // Биомедицинская химия. – 2009. – Том 55, вып. 2. – С.155-168.
39. Гендлин, Г.Е. Выбор ингибитора апф с точки зрения доказательной медицины / Г.Е. Гендлин, О.А. Миллер, А.В. Мелехов // Рос. кардиол. журн. – 2012. – № 4 (96). – 87-92.
40. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
41. Гогин, Е.Е. Диагностика и выбор лечения у больных артериальной гипертензией / Е.Е. Гогин // Клиническая медицина. — 2010. — № 4 (Т.88). С.10-15.
42. Горбунов, А.А. Соединительнотканый компонент миокарда: новый этап

- изучения давней проблемы / А.А. Горбунов // Морфология. – 2007.–Т.1(4). – С. 6–12.
- 43.Губская, П.М. Стресс и ремоделирование сердца / П.М. Губская, В.Р. Вебер, М.П. Рубанова, С.В. Жмайлова, Л.Г. Прошина; НовГУ им. Ярослава Мудрого. –Великий Новгород, 2012. –191 с.
- 44.Данилогорская, Ю.А. Поражение органов мишеней у пациентов с гипертонической болезнью, возможности коррекции /Ю.А. Данилогорская [и др.] // Проблемы женского здоровья. – 2016. –№ 2, Т.11. –5-11.
- 45.Диагностика и лечение артериальной гипертензии: национальные клинические рекомендации /под. ред. Р.Г. Оганова // Системные гипертензии. –2010. –№ 3. – С. 5-26.
- 46.Дружилов, М.А. Роль эпикардального ожирения в развитии структурно-функционального ремоделирования сердца/ М. А. Дружилов [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2017. – №4. –35-39.
- 47.Дроздова, И. В. Психоэмоциональный стресс как фактор риска у больных артериальной гипертензией / И.В. Дроздова, В.А. Дроздов // Международный медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 39– 44.
- 48.Дупляков, Д.В. Роль ЦНС в повышение тонуса СНС / Д.В. Дупляков // Рус. мед. журн. –2013. –№12. –С. 637-641.
- 49.Жмайлова, С.В. Ремоделирование левого и правого желудочков при артериальной гипертензии и возможности его медикаментозной коррекции (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дисс. ... д-ра мед. наук : 14.01.04 / Жмайлова Светлана Викторовна. – Великий Новгород, 2006. – С. 48.
- 50.Жмайлова, С.В. Особенности ремоделирования левого и правого желудочков сердца при трех различных моделях стресса / С. В. Жмайлова [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2009. – №1(25). – С. 345–346.
- 51.Иваненко, В.В. Взаимосвязь показателей жесткости сосудистой стенки с различными сердечно-сосудистыми факторами риска АГ / В.В. Иваненко,

- О.П. Ротарь, А.О. Конради // Артериал. гипертен. – 2009. – Т.15, прилож. №3. – С. 291-295.
- 52.Иванова, С.В. Прогностическое значение ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией / С.В. Иванова [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2016. – №12. –39-44.
- 53.Казанская, Т.Д. Правый желудочек сердца. Монография / Т.Д. Казанская, В.А. Фролов. – М.: Изд-во РУДН, 1995. –199 с.
- 54.Карпов, Ю.А. Артериальная гипертония: новые исследования и новые цели в контроле артериального давления? /Ю.А. Карпов//Атмосфера. Новости кардиологии. – 2016. – №2.– С.10-15.
- 55.Капелько, В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца / В.И. Капелько // Кардиология. – 2000. – №9. – С. 78–90.
- 56.Капелько, В.И. Ремоделирование миокарда: роль матриксных металлопротеиназ / В.И. Капелько // Кардиология. – 2001. – № 6. – С. 49 – 55.
- 57.Капелько, В.И. Диастолическая дисфункция / В.И. Капелько // Кардиология. – 2011. – №1. – С. 79–90.
- 58.Капелько, В.И. Комплексное исследование сердца крыс при поражении изопротеренолом / В.И. Капелько [и др.] // Кардиология. –2014.–№3.–С.46-56.
- 59.Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.С. Моисеев.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 864с.
- 60.Кобалава, Ж.Д. Роль возраста в изменении характеристик сосудистой стенки и центральной пульсовой волны / Ж.Д. Кобалава [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2015. – 24 (5). – С. 5-10.
- 61.Кобалава, Ж.Д. Новые методы оценки субклинических изменений сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертонии / Ж.Д. Кобалава, Ю.В.

- Котовская, А.В. Богомаз // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.— 2016. —12(3). — 317-324.
- 62.Кобалава, Ж.Д. Фиксированная комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла: новые горизонты антигипертензивной терапии/ Ж.Д. Кобалава, Е.А. Троицкая, Н.Е. Ежова // Кардиология. —2017. — Т.57,№4. —79-88.
- 63.Колмогоров, А.Н. Метод медиан в теории ошибок / А.Н. Колмогоров // Математический сборник. —1931. —Т.38. №3/4. —С.47-50.
- 64.Кондрашев, А.В. Анатомия нервной системы : учебное пособие / А.В. Кондрашев, О.А. Каплунова. — М.: Эксмо, 2008. — 224 с.
- 65.Конради, А.О. Ремоделирование сердца и крупных сосудов при гипертонической болезни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.06 / Конради Александра Олеговна. — М., 2003. — С. 330
- 66.Конради, А.О. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка / А.О. Конради // Артериал. гипертен. — 2005. — №11 (2). — С. 34–37.
- 67.Конради, А.О. Комбинированная терапия «на старте» лечения артериальной гипертензии. Расширение показаний / А.О. Конради //Артериал. гипертен. — 2009. — Т.15, прилож. №1. — С. 46-49.
- 68.Конради, А.О. Молодой и пожилой пациент с артериальной гипертензией: особенности лечения / А.О. Конради //Артериал. гипертен. — 2014. — Т.20, №5. — С. 406-414.
- 69.Котельницкая, Л.И. Эффективность эналаприла малеата при лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом / Л.И. Котельницкая, Г.О. Тренева // Рос. кардиол. журнал. — 2002. — №5. — С. 54—59. удалить
- 70.Кудряшов, Е.А. Оценка клинической эффективности ингибитора АПФ лизиноприла у больных с артериальной гипертензией / Е.А. Кудряшов [и др.] // Рос. кардиол. журнал. — 2004. — № 5. — С. 78-80.

71. Куимов, А.Д. Влияние ИАПФ лизиноприла на нарушения диастолической функции левого желудочка и на эндотелиальный ответ у больных артериальной гипертензией с хронической сердечной недостаточностью и без нее / А.Д. Куимов [и др.] // Рос. кардиол. журнал. –2004.–№ 3.–С.58-63.
72. Курьянова, Е.В. Вегетативная регуляция сердечного ритма: результаты и перспективы исследований / Е.В. Курьянова –2-е изд., испр. и доп. – Астрахань: ИД «Астраханский университет», 2011. – 140 с.
73. Ланг, Г.Ф. Гипертоническая болезнь /Г.Ф. Ланг. – М.: Медицина, 1950.–496с.
74. Лаурент, С. Повреждение крупных артерий при гипертензии / С. Лаурент [и др.] // Артериал. гипертен. – 2010 . – №2 . – С. 111-125.
75. Леви, М. Н. Нейрогуморальная регуляция работы сердца/ М. Н. Леви, П. Ю. Мартин // Физиология и патофизиология сердца : пер. с англ. / под ред. Н. Сперелакиса. – М. : Медицина, 1990. – Т. 2. –64–90 с.
76. Липовецкий, Б.М. Атеросклероз и его осложнения со стороны сердца, мозга и аорты : руководство для врачей / Б.М. Липовецкий. –2-е изд., испр. и доп. – Спб. : СпецЛит, 2013. – 143с.
77. Литовский, И.А. Атеросклероз и гипертоническая болезнь: вопросы патогенеза, диагностики и лечения / И.А. Литовский, А.В. Гордиенко. – Спб. : СпецЛит, 2013. –304с.
78. Маколкин, В.И. Микроциркуляция и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии / В.И. Маколкин //Кардиология.–2006.–№2.–С.83–85.
79. Манухин, Б.Н. Адренорецепторы эффекторной клетки – локальные регуляторы интенсивности адренергической реакции / Б.Н. Манухин // Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова. – 1984. – Т. 70, № 5. – С. 609–617.
80. Маянская, С.Д. Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии как ранний предиктор развития артериальной гипертензии у пациентов с наследственной отягощенностью /С.Д. Маянская, И.А. Гребенкина, О.Б.

- Ощепкова, О.Ю. Михопарова // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 6. — С.67—72.
- 81.Мельникова, Л.В. Структурно-функциональные особенности общих сонных артерий у больных эссенциальной гипертензией в зависимости от величины систолического артериального давления /Л.В. Мельникова // Артериал. гипертен. — 2009. — Том 15, № 5. — С. 551-554.
- 82.Мельникова, Л.В. Значение гемодинамических факторов в развитии ремоделирования сосудов мышечно-эластического типа при артериальной гипертензии /Л.В. Мельникова // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2011. — Т. 7.№1. — С. 76-79.
- 83.Милягин, В.А. Современные методы определения жесткости сосудов / В.А. Милягин, В.Б. Комиссаров //Артериал. гипертен. — 2010. — Т.16, прилож. №2. — С.134-143.
- 84.Михайлов, Г. В. Сердечно-сосудистое сопряжение: клиническое значение, методы оценки и возможности медикаментозной коррекции / Г.В. Михайлов, Я. А. Орлова, Ф. Т. Агеев/ /Сердечная Недостаточность. —2012. — Том 13, № 2 (70), —С.111-117.
85. Мун, Дж.Г. Толщина слоя интима-медиа сонной артерии отражает прогрессирование когнитивных нарушений у пожилых лиц / Дж.Г. Мун [и др.] // Журнал национальной ассоциации по борьбе с инсультом /stroke/ российское издание. — 2015. — №4. — 16-23.
- 86.Мясников, А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз / А.Л. Мясников. — М.: Медицина, 1965. — 616 с.
- 87.Негода, С.В. Оптимизация контроля артериального давления и ангиопротекции с помощью фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и высокой скоростью распространения пульсовой волны / С.В. Негода [и др.] // Кардиология. — 2017. — Т.57, №3. — 31-38.

88. Нечесова, Т.А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т.А. Нечесова, И.Ю. Коробко, Н.И. Кузнецова // Мед. новости. – 2008. – №11. – С. 7–13.
89. Нечесова, Т.А. Влияние комбинированной терапии препаратом экватор на состояние суточной центральной гемодинамики и сосудистой жесткости у пациентов с артериальной гипертензией /Т.А. Нечесова, С.В.Черняк, М.М. Ливенцева // Мед. новости. – 2017. –№5(272). – С.26-29.
90. Новые возможности оценки артериальной ригидности – раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний. Материалы симпозиума /под ред. академика РАМН, профессора А.И.Мартынова. – М.: Издательский дом «Русский врач», 2007. – 48 с.
91. Нуржанова, Т.М. Ремоделирование сердца у больных артериальной гипертензией и экспериментальных животных при остром стрессе и возможности медикаментозной коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Нуржанова Татьяна Маратовна. – М., 2010. – С. 168.
92. Овчинников, А. Г. Сердечно-сосудистое сопряжение у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / А.Г. Овчинников, М.В. Виценя, Б.Д. Кулев, Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. . – 2014. – 84 (3) . – 189–201.
93. Оганов, Р.Г. Стресс: что мы знаем сегодня об этом факторе риска? / Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – №3. – С. 60-67.
94. Оганов, Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению / Р.Г. Оганов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – 11(1) . – 4-7.
95. Орлов, А.И. Непараметрические критерии согласия Колмогорова, Смирнова, омега-квадрат и ошибки при их применении / А.И. Орлов // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. –2014. – №03(097). –С.647-675.

96. Орлова, Я.А. Влияние АПФ на функциональное состояние магистральных артерий у амбулаторных больных с артериальной гипертонией / Я.А. Орлова [и др.] // Артериал. гипертен. – 2005. – №10(4). – С.202–205.
97. Остроумова, О.Д. Органопротективный эффект антигипертензивных препаратов: имеет ли это значение для клинической практики? / О.Д. Остроумова, О.В. Головина, Н.Л. Ролик // Consilium Medicum. — 2004. — № 5 (6). — С. 344–353.
98. Остроумова, О.Д. Толщина комплекса интима–медиа сонных артерий у больных АГ – возможности фиксированной комбинации Логимакс / О.Д. Остроумова [и др.] // Рус. мед. журн. – 2009. – №8. – С.548-552.
99. Подзолков, В.И. Миокард. Нефрон. Взгляд через призму эволюции артериальной гипертензии» / В.И. Подзолков, В.А. Булатов // Рус. мед. журн. – 2008. – №11. – С.1517-1524.
100. Полтавцева, О.В Влияние антигипертензивной терапии на толщину интима-медиа сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией, осложненной ишемическим инсультом / О.В. Полтавцева //Тезисы Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции (к 70-летию Российского кардиологического научно-производственного комплекса, 55 ежегодная сессия) «70 лет борьбы за жизнь» . – 2015. – 6.
101. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / под ред. Ю.А. Васюка // Российский кардиологический журнал, Приложение №1. –2012. –N.3(95). –С.1-28.
102. Рубанова, М.П. Ремоделирование сердца у больных артериальной гипертензией и экспериментальных животных при стрессе / М.П. Рубанова, В.Р. Вебер, С.В. Жмайлова. – Великий Новгород, 2007. –190с.
103. Рубанова, М.П. Органическая и функциональная диастолическая дисфункция левого желудочка у больных артериальной гипертензией при разных вариантах вегетативного сопровождения стресса и типах

- ремоделирования сердца / М. П. Рубанова [и др.] // Рос. мед. журн. – №3. – 2012. – С. 7–9.
104. Рыжкова, Д.В. Позитронная эмиссионная томография в оценке состояния симпатической иннервации сердца / Д.В. Рыжкова, Е.М. Зыков, Е.В. Шляхто // Артериал. гипертен. –2008. –Том 14, N 4. – С. 347-355.
105. Рябыкина, Г.В. Вариабельность ритма сердца / Г.В. Рябыкина. – М.: Оверлей – 2001. –200 с.
106. Сафроненко, А.В. Состояние и функциональные резервы эндотелия у больных с рефрактерной артериальной гипертензией / А.В. Сафроненко [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. –2012. –Т.5, № 6. – С.44-47.
107. Свирида, О.Н. Влияние кандесартана и его комбинации со спиронолактоном на диастолическую функцию левого желудочка и содержание биохимических маркеров баланса коллагена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка / О.Н. Свирида, А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев // Сердечная Недостаточность. – 2010. – Т.11, № 5 (61). –263-275.
108. Свирида, О.Н. Патогенетический подход к терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка / О.Н. Свирида, А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев // Кардиол. вестн. – 2011. – Т. 4 (28). – С. 33–39.
109. Свиридов, Ю.В. Сосудистое ремоделирование: новые цели —проверенные способы их достижения: обзор / Ю.В. Свиридов, Н.Э. Звартау // Артериал. гипертен. –2010. –Том 16, № 2. –С. 181-184.
110. Стражеско, И.Д. Старение сосудов: основные признаки и механизмы / И.Д. Стражеско [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – №11(4). – С.93–100.
111. Стражеско, И.Д. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и

- традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 1 / И.Д. Стражеско [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – 12(2). – С.118-128.
112. Стрюк, Р.И. Вегетативный статус у женщин с гипертонической болезнью в перименопаузе и при беременности / Стрюк Р.И. [и др.] // Кардиология. – 2012. – №7. – С.36-41.
 113. Терещенко, С.Н. Диастолическая сердечная недостаточность: разрешимы ли трудности диагностики и лечения? / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров // Тер. архив. – 2009. – № 11. – С. 73–76.
 114. Фролов, В.А. Начальные механизмы формирования «гипертонического сердца» / В.А. Фролов, Г.А. Дроздова, П. Риегер, М.Л. Благоднаров // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т.137. – №3. – С.249-252.
 115. Хежева, Ф.М. Структурно-функциональные изменения сердца и артерий и их связь с металлопротеиназной активностью в крови у больных артериальной гипертензией / Ф. М. Хежева [и др.] // Артериал. гипертен. – 2010. – Т16, N2. – С. 202-207.
 116. Чазов, Е.И. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз у больных АГ и ИБС: результаты проспективного этапа российского многоцентрового исследования КООРДИНАТА / Е.И. Чазов [и др.] // Кардиология. – 2007. – № 10. – С.24-30.
 117. Чазова, И.Е. Лечение артериальной гипертонии: современные представления / И.Е. Чазова // Тер. архив. – 2007. – Т.79, № 9. – С.5-8.
 118. Чазова, И.Е. Гипертоническая болезнь: от А.Л. Мясникова до наших дней / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова // Кардиологический вестник. – 2010. – Том V(XVII), № 1. – С.5-11.
 119. Швалев, В.Н. Патоморфологические изменения симпатического отдела вегетативной нервной системы и сердечно-сосудистая патология / В.Н. Швалев // Архив патологии. – 1999. – №3. – С.50-52.

120. Швалев, В.Н. Возрастные изменения регуляторных организмов сердечно-сосудистой системы и значение синтазы окиси азота в норме и при патологии / В.Н. Швалев // Кардиология. – 2007. – Т.47. №5. – С.67-72.
121. Шляхто, Е.В. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Артериал. гипертенз. – 2003. – Т. 09. № 3. – С. 81–87.
122. Шляхто, Е.В. Кардиология. Национальное руководство / Е.В. Шляхто. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. –800с.
123. Яковлева, О.И. Влияние длительной терапии эпросартаном на структурно-функциональное состояние сердца и крупных сосудов и вегетативную регуляцию кровообращения у больных гипертонической болезнью /О.И. Яковлева [и др.] //Артериал. гипертенз. – 2003. – Т.09.№1. – С. 21-26.
124. Abhayaratna, W.P. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey / Abhayaratna W.P [et al.] // Heart. – 2006. – № 92. – P. 1259-1264.
125. Agabiti-Rosei, E. Evaluation of Subclinical Target Organ Damage for Risk Assessment and Treatment in the Hypertensive Patients: Left Ventricular Hypertrophy / E. Agabiti-Rosei, M.L. Muiesan, M. Salvetti // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – №17.– P. 104–108.
126. Androulakis, E. Matrix Metalloproteinases in Essential Hypertension / Androulakis E. [et al.] // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2012. – №12(10). – P. 1149–1158.
127. Antonini-Canterin, F. The ventricular-arterial coupling: from basic Pathophysiology to clinical application in the Echocardiography laboratory / F. Antonini-Canterin [et al.] // J. of Cardiovascular Echography. –2013. – Vol. 23 (4). –P.91-95.
128. Armour, J.A. Potential clinical relevance of the ‘littlebrain’ on the mammalian heart / J.A. Armour // Exp Physiol. – 2008. – №93. – P.165–176.

129. Asmar, R. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study / R. Asmar [et al.] // J. Hypertens.— 2001.— Vol. 19 (4).— P. 813–818.
130. Asselbergs, F.W. Effects of fosinopril and pravastatin on carotid intima-media thickness in subjects with increased albuminuria / F.W. Asselbergs [et al.] // Stroke. – 2005. – Vol. 36(3). – P.649–653.
131. Baumbach, G. L. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension / G.L. Baumbach, D.D. Heistad //Hypertension. –1989. –vol. 13(6). – P.968–972.
132. Baum, J. Fibroblasts and myofibroblasts: what are we talking about?/ J. Baum, H.S. Duffy // J Cardiovasc Pharmacol. – 2011. – 57. – P.376–379.
133. Berk, B.C. ECM remodeling in hypertensive heart disease / B.C. Berk, K. Fujiwara, S. Lehoux // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117. – P. 568–575.
134. Biernacka, A. Aging and cardiac fibrosis / A. Biernacka, N.G. Frangogiannis // Aging and disease. – 2011. - Vol. 2. - №2. P. 158-173.
135. Bosch, J. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension/ J. Bosch [et al.] // Circulation. – 2005. –112(9). – P.1339-1346.
136. Brandt, M.C. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension / M.C. Brandt [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. –2012. – Vol. 59,№ 10. –P. 901-909.
137. Brilla, C.G. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease / C.G. Brilla, R.C. Funck, H. Rupp // Circulation. — 2000.— №102.— P.1388–1393.
138. Bristow, M.R. b-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure / M.R. Bristow // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 558–569.
139. Bronzwaer, J.G. Diastolic and systolic heart failure : different stages or distinct phenotypes of the heart failure syndrome? / J.G. Bronzwaer, W.J. Paulis // Curr. Cardiol. Rep. – 2009. – №6 (4). – P. 281-286.

140. Bonetti, P.O. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk / P.O. Bonetti, L.O. Lerman, A.Lerman // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2003. – 23(2). – P.168-75.
141. Borlaug, B.A. Ventricular-vascular interaction in heart failure / B.A. Borlaug, D.A. Kass // *Heart Fail Clin.* –2008. –4 (1). – P.23–36.
142. Bots, M.L. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study /M.L. Bots [et al.] // *Circulation.* — 1997. —№96. —P.1432–1437.
143. Boutouyrie, P. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study / P. Boutouyrie [et al.] // *Hypertension.* – 2002. –Vol. 39, № 1. –P. 10–15.
144. Boutouyrie, P. New techniques for assessing arterial stiffness / P. Boutouyrie // *Diabetes Metab.* –2008. –34 Suppl 1. –P.21–26.
145. Burns, J. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension / J. Burns [et al.] // *Circulation.* –2007. – Vol. 115. –P.1999-2005.
146. Burnstock, G. Do some sympathetic neurones synthesize and realise both noradrenaline and acetylcholine? / G. Burnstock // *Prog. Neurobiol.* – 1978. – №11. – P. 205–22.
147. Burnstock, G. Review lecture. Neurotransmitters and trophic factors in the autonomic nervous system / G. Burnstock // *J. Physiol.* –1981.– №313.–P.1-35.
148. Calderone, A. Scar myofibroblasts of the infarcted rat heart express natriuretic peptides /A. Calderone [et al.] // *J Cell Physiol.*–2006.–207.–P.165–173.
149. Campbell, J.H. Effect of perindopril on the development of atherosclerosis in the cholesterol-fed rabbit / J.H. Campbell, P. Fennessy, G.R. Campbell // *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl.* – 1992. – 19. – P.13-17.
150. Cao, J.J. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic International Journal of Hypertension 5 stroke in the elderly the

- cardiovascular health study / J.J. Cao [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol.108, №2. – P.166–170.
151. Cashin-Hemphill, L. Angiotensin-converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: no answer yet. QUIET Investigators. QUinapril Ischemic Event Trial /L. Cashin-Hemphill [et al.] // *Am J Cardiol*. –1999. –83(1). –P.43-47.
 152. Cecelja, M. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease/ M. Cecelja, P. Chowienczyk //J. R. S. M. Cardiovasc. Dis. –2012. – 1(4). –P.11.
 153. Celermajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer [et al.] // *Lancet*. – 1992. – Vol.340. – P.1111-1115.
 154. Chambless, L.E. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / L.E. Chambless [et al.] // *Am. J. Epidemiol*. – 2000. – №151. – P.478–487.
 155. Chamiot Clerc, P. Collagen I and III and mechanical properties of conduit arteries in rats with genetic hypertension / P. Chamiot Clerc [et al.] // *J Vasc Res*. – 1999. – 36(2). –P.139–146.
 156. Chantler, P.D. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise / P.D. Chantler, E.G. Lakatta, S.S. Najjar // *J Appl Physiol*. – 2008. – 105. – P.1342–1351.
 157. Chantler, P.D. Arterial–ventricular coupling with aging and disease / P.D. Chantler, E.G. Lakatta// *Front. Physiol*. – 2012– Vol.3(90). – P.1-12.
 158. Chen, C.H. Coupled Systolic-Ventricular and Vascular Stiffening With Age Implications for Pressure Regulation and Cardiac Reserve in the Elderly/ C.H. Chen [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 1998. –32. – P.1221–1227.
 159. Chen, C.H. Verapamil acutely reduces ventricularvascular stiffening and improves aerobic exercise performance in elderly individuals / C.H. Chen, M. Nakayama, M. Talbot //J Am Coll Cardiol. – 1999. –33 (6). –P.1602–1609.

160. Chen, X. Effects of different types of antihypertensive agents on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials/ X. Chen, B. Huang, M. Liu, X. Li // J Thorac Dis.– 2015.– 7(12).– 2339-47.
161. Chiou, C.W. Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes. The third fat pad / C.W. Chiou, J.N. Eble, D.P. Zipes // Circulation. –1997. –Vol.95. – P.2573-2584.
162. Cho, I.J. Aortic calcification is associated with arterial stiffening, left ventricular hypertrophy, and diastolic dysfunction in elderly male patients with hypertension / I.J. Cho [et al.] // J Hypertens.–2015. –Vol.33(8). – P.1633-1641.
163. Chobanian, A.V. Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit / A.V. Chobanian, C.C. Haudenschild, C. Nickerson, R. Drago //Hypertension. –1990. –15(3). –P.327-331.
164. Cohen-Solal, A. Effects of aging on left ventricular-arterial coupling in man: assessment by means of arterial effective and left ventricular elastances/ A. Cohen-Solal, B. Caviezel, T. Laperche, R. Gourgon //J Hum Hypertens. – 1996. – 10. –P.111– 116.
165. Cohn, L.H. Cardiac Surgery in the Adult / L.H. Cohn, L.H. Jr. Edmunds. – 2nd ed. – New York: McGraw-Hill, 2003. – 1600c.
166. Conen, D. Socioeconomic status, blood pressure progression, and incident hypertension in a prospective cohort of female health professionals / D. Conen [et al.] // Eur Heart J. –2009. – Vol. 30. –P. 1378–1384.
167. Coote, J. H. Myths and realities of the cardiac vagus / J. H. Coote // J. Physiol. – 2013. – Vol. 591. №17. –P. 4073–4085.
168. Cuspidi, C. Is white-coat hypertension a risk factor for carotid atherosclerosis? A review and meta-analysis / C. Cuspidi [et al.] //Blood Press Monit. – 2015. – 20(2). –P. 57-63.
169. de Simone, G. Cardiovascular risk in relation to a new classification of hypertensive left ventricular geometric abnormalities / G. de Simone [et al.] // J. Hypertens. – 2015. –№33(4). –P.745-754.

170. Devereux, R.B. Standardization of M- mode echocardiographic left ventricular anatomic measurement / R. B. Devereux [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1984. – Vol. 4. – P. 1222–1230.
171. Diez, J. Diagnosis and treatment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease / J. Diez // Circ. J., suppl. A. – 2008. – P. 8–12.
172. Diez, J. A translational approach to hypertensive heart disease / J. Diez, E. D. Frohlich // Hypertension. – 2010. – №55 (1). – P. 1–8.
173. Dollery, C.M. Expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1 by use of an adenoviral vector inhibits smooth muscle cell migration and reduces neointimal hyperplasia in the rat model of vascular balloon injury / C.M. Dollery [et al.] // Circulation. – 1999. –99. –P.3199– 3205.
174. Dzau, V. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement / V. Dzau [et al.] // Circulation. –2006. –114. –P.2850-2870.
175. Eftekhari, A. Disproportionally impaired microvascular structure in essential hypertension / A. Eftekhari [et al.] // J. Hypertens. –2011. –№ 29(5). –P. 896-905.
176. Enap R instruction manual [Электронный ресурс]: http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/enap-r.htm (accessed 06.02.2014).
177. Esler, M. Sympathetic nerve activity and neurotransmitter release in humans / M. Esler [et al.] // Acta. Physiol. Scand. –2003. –№177. –P. 275–284.
178. Esler, M. The sympathetic nervous system through the ages: from Thomas Willis to resistant hypertension / M. Esler // Exp Physiol. – 2011. –№96. –P.611–622.
179. Faber, M. The human aorta. V. Collagen and elastin in the normal and hypertensive aorta / M. Faber, G. Oller-Hou //Acta Pathol. Microbiol. Scand. – 1952. – 31. –P.377–382.
180. Fan, D. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease/ D. Fan [et al.] // Fibrogenesis Tissue Repair. – 2012. – №5. – P.15.

181. Fan, D. Differential role of TIMP2 and TIMP3 in cardiac hypertrophy, fibrosis, and diastolic dysfunction / D. Fan [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2014. – №103(2). – P.268-280.
182. Fisher, J.P. Central Sympathetic Overactivity: Maladies and Mechanisms / J.P. Fisher, C. N. Young, P.J. Fadel // *Auton. Neurosci.* –2009. –Vol.148(1-2).–P.5–15.
183. Feihl, F. Hypertension and microvascular remodelling / F. Feihl[et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – №78. – P. 274–285.
184. Feihl, F. The macrocirculation and microcirculation of hypertension / F. Feihl, B. Waeber// *Hyperten Rep.* – 2009. – 11(3). – P.182-189.
185. Ferrario, C.M. Cardiac remodelling and RAS inhibition / C.M. Ferrario // *Ther Adv Cardiovasc Dis.* – 2016. – 10(3) . – P.162-171.
186. Flamant, M. Role of matrix metalloproteinases in early hypertensive vascular remodeling / M. Flamant [et al.] // *Hypertension.* – 2007. – 50. –P.212–218.
187. Folkow, B. Physiological aspects of primary hypertension / B. Folkow // *Physiol. Rev.* –1982. –№62. –P.347–504.
188. Frenneaux, M. Ventricular-arterial and ventricular-ventricular interactions and their relevance to diastolic filling / M. Frenneaux, L. Williams // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2007. – Vol.49(4). – P. 252-262.
189. *Fundamentals of medical physiology* / edited by Joel Michael ; based on the work of Sabyasachi Sircar. New York : Thieme. –2011p.
190. Gabbiani, G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases / G. Gabbiani // *J Pathol.* – 2003. – 200. – P.500–503.
191. Galis, Z.S. Targeted disruption of the matrix metalloproteinase-9 gene impairs smooth muscle cell migration and geometrical arterial remodeling / Z.S. Galis [et al.] // *Circ Res.* – 2002. –91. –P.852–859.
192. Gariepy, J. Echographic assessment of carotid and femoral arterial structure in men with essential hypertension. Group PCVMETRA /J. Gariepy [et al.] // *Am J Hypertens.* –1996. –9(2). –P.126-136.

193. Ghiadoni, L. Hypertension and Endothelial Dysfunction: Therapeutic Approach / L. Ghiadoni, S. Taddei, A. Viridis // *Current Vascular Pharmacology*. – 2012. – №10. – P. 42-60.
194. Giannarelli, C. Local carotid stiffness and intima-media thickness assessment by a novel ultrasound-based system in essential hypertension / C. Giannarelli [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2012. – 223(2). – P.372–377.
195. Grassi, G. Neuroadrenergic abnormalities in hypertension and hypertension-related cardiovascular disease / G. Grassi // *Hipertens Riesgo Vasc*. – 2013. – №30 (2). – P.70–74.
196. Grassi, G. Sympathetic activation in cardiovascular disease: evidence, clinical impact and therapeutic implications / G. Grassi, G. Seravalle, G. Mancia // *Eur J Clin Invest*. – 2015. – 45(12). – P.1367–1375.
197. Gottdiener, J. Effects of mental stress on flow-mediated brachial arterial dilation and influence of behavioral factors and hypercholesterolemia in subjects without cardiovascular disease / J. Gottdiener [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2003. – 92(6). – P.687-691.
198. Gottdiener, J. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension / J. Gottdiener // *Circulation*.— 1997.— Vol. 95.— P. 2007–2014.
199. Guggilam, A. Cytokine blockade attenuates sympathoexcitation in heart failure: cross-talk between nNOS, AT-1R and cytokines in the hypothalamic paraventricular nucleus / A. Guggilam [et al.] // *Eur. J. Heart Fail*. – 2008. – №10. – P.625–634.
200. Guler, G. Myocardial fibrosis detected by cardiac magnetic resonance imaging in heart failure: impact on remodeling, diastolic function and BNP levels / G. Guler, T. Karaahmet, K. Tigen // *Anadolu Kardoyol. Derg*. – 2011. – №1. – P.71-76.
201. Guyenet, P.G. The sympathetic control of blood pressure / P.G. Guyenet // *Nat. Rev. Neurosci*. – 2006. – №17. – P. 335–346.
202. Hanada, K. Comparison of pharmacodynamics between carvedilol and

- metoprolol in rats with isoproterenol-induced cardiac hypertrophy: effects of carvedilol enantiomers / K. Hanada [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* –2008. –589(1-3). –P.194-200.
203. Henle, J. Ueber die Contractilität der Gefässe / J. Henle // *Wschr ges Heilk.* – 1840. –21:1.
204. Hollander, M. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study / M. Hollander [et al.] // *Stroke.* – 2003. – №34. – P. 2367–2372.
205. Huang, X.R. Smad3 mediates cardiac inflammation and fibrosis in angiotensin II-induces hypertensive cardiac remodeling / X.R. Huang [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – №55. – P. 1165–1171.
206. Huyard, F. Remodeling of Aorta Extracellular Matrix as a Result of Transient High Oxygen Exposure in Newborn Rats: Implication for Arterial Rigidity and Hypertension Risk / F. Huyard [et al.] // *PLoS One.* –2014. –9(4). –P.1-9.
207. Iakovou, I. Assessment of arterial ventricular coupling changes in patients under therapy with various antihypertensive agents by a non-invasive echocardiographic method / I. Iakovou [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2004. – 96 (3). – P.355–360.
208. Jellis, C. Assessment of Nonischemic Myocardial Fibrosis / C. Jellis [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* –2010. –Vol. 56, No. 2. –P.44-47.
209. Jia, L. Angiotensin II induces inflammation leading to cardiac remodeling / L. Jia [et al.] // *Frontiers in Bioscience.* - 2012. - №17. - P. 221-231.
210. Johnson, C. Matrix metalloproteinase-2 and -9 differentially regulate smooth muscle cell migration and cell-mediated collagen organization / C. Johnson, Z.S. Galis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2004. –24. –P.54 – 60.
211. Joost, P.G. Vascular remodeling and protease inhibition—bench to bedside / P.G. Joost [et al.] // *Cardiovascular Research.* – 2006. –69. –P.595 – 603.
212. Joyner, M.J. The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: individualized patterns of regulation and their implications / M.J. Joyner, N.

- Charkoudian, B.G. Wallin // *Hypertension*. –2010.– Vol. 56(1). –P.10–16.
213. Julius, S. Tachycardia in hypertension: a saga of progress despite prejudice, confusion, and inertia / S. Julius // *Prog. Cardiovasc. Dis.* –2009.–52. –P.26–30.
214. Kablak-Ziembicka, A. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease / A. Kablak-Ziembicka // *Heart*. – 2004. – 90(11). – P.1286–1290.
215. Kass, D.A. Ventriculo-arterial coupling: concepts, assumptions, and applications / D.A. Kass, R.P. Kelly // *Ann Biomed Eng.* – 1992. –20.– P.41–62.
216. Katholi, R. E. Left Ventricular Hypertrophy: Major Risk Factor in Patients with Hypertension: Update and Practical Clinical Applications / R.E. Katholi, D.M. Couri // *International Journal of Hypertension*. –2011. –Article ID 495349. – 10 p.
217. Kullo, I.J. Aortic pulse wave velocity is associated with the presence and quantity of coronary artery calcium: a community-based study /I.J. Kullo [et al.] // *Hypertension*. – 2006. – 47(2). – P.174– 179.
218. Korsgaard, N. Histology of subcutaneous small arteries from patients with essential hypertension / N. Korsgaard [et al.] // *Hypertension*.–1993.–22.–P.523–526.
219. Korsgaard, N. Cellular hypertrophy in mesenteric resistance vessels from renal hypertensive rats/ N. Korsgaard, M.J. Mulvany // *Hypertension*. –1998. – 12. – P.162–167.
220. Laurent, S. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent [et al.] // *Hypertension*. – 2001. –Vol. 37, № 5. – P.1236–1241.
221. Laurent, S. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension / S. Laurent [et al.] // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34, № 5. – P.1203–1206.

222. Laurent, S. Expert Consensus Document on arterial stiffness: methodological aspects and clinical applications / S. Laurent [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2588–2605.
223. Laurent, S. Central aortic blood pressure / S. Laurent, J. Cockcroft // Elsevier. — 2008. – Vol. 65. – P.19-24.
224. Laurent, S. Arterial Stiffness as Surrogate End Point Needed Clinical Trials Arterial / S. Laurent, M. Briet, P. Boutouyrie // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 60. – P.518-522.
225. Levy, D. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study / D. Levy [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – №322. – P. 1561–1566.
226. Lewis, M.E. Vagus nerve stimulation decreases left ventricular contractility in vivo in the human and pig heart / M.E. Lewis [et al.] // *J. Physiol.* – 2001.– Vol. 534. №2. – P. 547–552.
227. Li, Y.Y. Interplay of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and their regulators in cardiac matrix remodeling / Y.Y. Li [et al.] // *Cardiovascular Research.* – 2000. – 46. – P.214 –224.
228. Li, D.Y. Elastin is an essential determinant of arterial morphogenesis / D.Y. Li [et al.] // *Nature.* –1998. –393. –P.276–280.
229. Lim, J.E. Association Analysis of Reactive Oxygen Species-Hypertension Genes Discovered by Literature Mining / J.E. Lim [et al.] // *Genomics Inform.* – 2012. – 10(4). – P.244–248.
230. Lindsay, M.M. TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension / M.M. Lindsay, P. Maxwell, F.G. Dunn // *Hypertension.* – 2002. –40. –P.136–141.
231. Linhart, A. Carotid artery and left ventricular structural relationship in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease / A. Linhart [et al.] // *Atherosclerosis.* –1996. –127(1). –P.103-112.

232. Little, W.C. Left ventricular-arterial coupling in conscious dogs / W.C. Little, C.P. Cheng // *Am J Physiol.* – 1991. –261. –P.70–76.
233. Little, W.C. Left ventricular-arterial coupling. / W.C. Little, M. Pu // *J Am Soc Echocardiogr.* –2009. –22. – P.1246-1248.
234. London, G.M. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril / indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol / G.M. London [et al.] // *Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43 (1). – P. 92–99.
235. London, G.M. Brachial arterial pressure to assess cardiovascular structural damage: an overview and lessons from clinical trials / G.M. London [et al.] // *J Nephrol.* –2008. –Vol.21(1)/ –P.23-31.
236. Lonn, E. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE) / E. Lonn [et al.] // *Circulation.* –2001. –103(7). –P.919–925.
237. López ,B. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure / B. López [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. –48. –P.89 –96.
238. Lorenz, M.W. Systematic Review and Meta-Analysis Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness : A Systematic Review and Meta-Analysis / M.W. Lorenz [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol.115. – P. 459-467.
239. Ludwig, M. Comparison of the effects of losartan and atenolol on common carotid artery intima-media thickness in patients with hypertension: results of a 2-year, double-blind, randomized, controlled study / M. Ludwig [et al.] // *Clin Ther.* – 2002. –24(7). –P.1175–1193.
240. MacMahon, S. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group.

- Prevention of Atherosclerosis with Ramipril/ S. MacMahon [et al.] // J Am Coll Cardiol. –2000. – 36(2). –P.438–443.
241. Maish, B. Ventricular remodeling / B. Maish // Cardiology, suppl. – 1996. –№ 87. – P.2–10.
242. Mallion, J.M. Left ventricular hypertrophy and arterial hypertrophy / J.M. Mallion [et al.] //Adv Exp Med Biol. – 1997. – 432. – P.123-133.
243. Mancia, G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage / G. Mancia [et al.] // Hypertension. –1999. – Vol.34. –P.724-728.
244. Mancia, G. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // Journal of Hypertension. –2007. – Vol.25. – P. 1105-1187.
245. Mancia, G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // European Heart Journal. – 2013.– Vol.34.– P. 2159–2219.
246. Mancia, G. Cardiovascular outcomes at different on-treatment blood pressures in the hypertensive patients of the VALUE trial. / G. Mancia [et al.] // Eur Heart J. –2016. –37(12).P.955–964.
247. Markovitz, J.H. Increases in job strain are associated with incident hypertension in the CARDIA Study / J.H. Markovitz [et al.] // Ann Behav Med. – 2004. – Vol.28. –P.4–9.
248. Mattace-Raso, F.U. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study / F.U. Mattace-Raso // Circulation. — 2006. — Vol. 113, № 5. — P. 657–663.

249. Maruhashi, T. Nitroglycerine-induced vasodilation for assessment of vascular function: a comparison with flow-mediated vasodilation / T. Maruhashi [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* –2013. –33(6). –P.1401–1408.
250. McAllen, R.M. Processing of central and reflex drives by rat cardiac ganglion neurones: an intracellular analysis / R.M. McAllen [et al.] // *J. Physiol.* – 2011. – Vol. 589. №23. –P.5801–5818.
251. McEniery, C.M. Does arterial stiffness predict atherosclerotic coronary events? / C.M. McEniery, J.R. Cockcroft // *Adv Cardiol.* –2007. –44. –P.160-172.
252. McNulty, M. Collagen type-I degradation is related to arterial stiffness in hypertensive and normotensive subjects / M. McNulty, A. Mahmud, P. Spiers, J. Feely // *J HumHypertens.* –2006. –20. –P.867–873.
253. Meinders, J.M. Assessment of local pulse wave velocity in arteries using 2D distension waveforms / J.M. Meinders [et al.] // *Ultrason.Imaging.* – 2001. –Vol. 23. – P.199–215.
254. Migdalis, I.N. Effect of fosinopril sodium on early carotid atherosclerosis in diabetic patients with hypertension / I.N. Migdalis [et al.] // *J Med.* – 1997. – 28(5–6). –P.371–380.
255. Mitchell, G.F. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study / G.F. Mitchell et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121, № 4. –P. 505–511.
256. Morgan, H.E. Cardiac hypertrophy. Mechanical, neural, and endocrine dependence / H.E. Morgan, K.M. Baker // *Circulation.* –1991. –83(1). –P.13-25.
257. Mortsell, D. Irbesartan reduces common carotid artery intimamedia thickness in hypertensive patients when compared with atenolol: the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) study / D. Mortsell, K. Malmqvist, C. Held, T. Kahan // *J Intern Med.* –2007. – 261(5). – P.472–479.
258. Muiesan, M.L. Cardiac and Vascular Structural Changes. Prevalence and Relation to Ambulatory Blood Pressure in a Middle-aged General Population in

- Northern Italy: The Vobarno Study / M.L. Muiesan [et al.] // *Hypertension*. –1996. –27(5). –P.1046-1052.
259. Muiesan, M.L. Structural association between the carotid artery and the left ventricle in a general population in Northern Italy: the Vobarno study / M.L. Muiesan [et al.] // *J Hypertens*. –1998. –16(12 Pt 1). –P.1805-1812.
260. Mulvany, M.J. Small artery structure: time to take note? /M.J. Mulvany // *Am J Hypertension*. – 2007. – 20. – P.853-854.
261. Mulvany, M.J. Small artery remodeling in hypertension /M.J. Mulvany // *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. – 2012. – 110(1). – P.49-55.
262. Murphy, G. Progress in matrix metalloproteinase research / G. Murphy, H. Nagase // *Mol Aspects Med*. – 2008. – 29(5). – P.290-308.
263. Nagueh, S. F. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography / S. F. Nagueh [et al.] // *European J. of Echocardiography*. – 2009. –10. –P.165–193.
264. Najjar, S.S. Age and gender affect of systolic hypertension and systolic blood pressure on arterial-ventricular opportunities / S.S. Najjar [et al.] // *Am J Kidney Dis*. – 2010. –55. – P.590–598.
265. Nalivaiko, E. Control of cardiac contractility in rat working heart–brain preparation / E. Nalivaiko, V.R. Antunes, J.F.R. Paton // *Exp. Physiol*. –2009. – №95. –P. 107–119.
266. Napoli, C. Long-term treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension / C. Napoli [et al.] // *Am. Heart J*. –2008. – vol.156(6). – P.1154-1154.
267. Narkiewicz, K. Gender-selective interaction between aging, blood pressure, and sympathetic nerve activity / K. Narkiewicz [et al.] // *Hypertension*. –2005. – №45. –P.522–525.

268. Nicolosi, G.L. Effects of perindopril on cardiac remodelling and prognostic value of pre-discharge quantitative echocardiographic parameters in elderly patients after acute myocardial infarction: the PREAMI echo sub-study / Nicolosi G.L. [et al.] // *Eur Heart J.* – 2009. –30(13). –P.1656-1665.
269. Nilsson, P.M. Early Vascular Ageing – A Concept in Development / P.M. Nilsson // *European Endocrinology.*— 2015. — Vol. 11(1). —P. 26–31.
270. Nuki, Y. Roles of macrophages in flow-induced outward vascular remodeling / Y. Nuki [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2009. – 29. – P.495–503.
271. O’Leary, D.H. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group/D.H. O’Leary [et al.] // *N Engl J Med.* – 1999. – 340. –P.14 –22.
272. O’Rourke, M.F. The Cardiovascular Continuum extended: Aging effects on the aorta and microvasculature / M.F. O’Rourke, M.E. Safar, V.Dzau // *Vascular Medicine.* –2010.–15(6). – P.461–468.
273. Ota, R. Roles of matrix metalloproteinases in flow-induced outward vascular remodeling / R. Ota [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.* –2009. –29. –P.1547–1558.
274. Page, I.H. The mosaic theory 32 years later / I.H. Page // *Hypertension.* – 1982. – №4. – P. 177.
275. Palantini, P. The role of cardiac autonomic function in hypertension and cardiovascular disease / P. Palantini, S. Julius // *Curr Hypertens Rep.* – 2009.– Vol. 11(3). – P.199-205.
276. Palmieri, V. Isolated left ventricular diastolic dysfunction: implications for exercise left ventricular performance in patients without congestive heart failure / V. Palmieri [et al.] // *J. Amer. Soc. Echocardiogr.* – 2006. – № 19. – P. 491-498.
277. Pardini, B.J. Organization of the sympathetic postganglionic innervations of the rat heart / B.J. Pardini, D.D. Lund, P.G. Schmid // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1989. – Vol. 28, № 3. – P. 193–201.

278. Park, J.B. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension / J.B. Park, E.L. Schiffrin // *J Hypertens.* – 2001. – №19. – P.921–930.
279. Park, K.T. Association between reduced arterial stiffness and preserved diastolic function of the left ventricle in middle-aged and elderly patients / K.T. Park [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich)* . – 2017. – 19(6). – P.620-626.
280. Parati, G. Prognostic value of blood pressure variability and average blood pressure levels in patients with hypertension and diabetes / G. Parati [et al.] // *Diabetes Care.* – 2013. – 36 Suppl 2. – P.312-324.
281. Pastorius, C.A. Normative values and correlates of carotid artery intimamedia thickness and carotid atherosclerosis in Andean-Hispanics: the Prevencion study / C.A. Pastorius [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2010. – vol. 211(2). – P. 499–505.
282. Paton, J.F. Signalling across the blood brain barrier by angiotensin II: novel implications for neurogenic hypertension / J.F. Paton [et al.] // *J Mol Med (Berl).* – 2008. – 86(6). – P.705-710.
283. Plante, G.E. Depression and cardiovascular disease: a reciprocal relationship / G.E. Plante // *Metabolism.* – 2005. – Vol. 54(5 Suppl 1). – P.45-48.
284. Protogerou, A.D. Central blood pressures: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target? / A.D. Protogerou [et al.] // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 2. — P. 265–272.
285. Querejeta, R. Increased collagen type i synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin relation to myocardial fibrosis / R. Querejeta [et al.] // *Circulation.* – 2004. – № 110. – P. 1263-1268.
286. Ramirez, A.J. Reflex control of blood pressure and heart rate by arterial baroreceptors and by cardiopulmonary receptors in the unanaesthetized cat / A.J. Ramirez [et al.] // *J. Hypertens.* – 1985. – №3. – P. 327–335.
287. Rizzoni, D. Hypertrophic remodeling of subcutaneous small resistance arteries in patients with Cushing's syndrome/ D. Rizzoni [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. – 94(12). – P.5010-5018.

288. Rizzoni, D. Hemodynamic Consequences of Changes in Microvascular Structure / D. Rizzoni, C. Agabiti-Rosei, E. Agabiti-Rosei // *Am J Hypertens.* – 2017[Epub ahead of print].
289. Rohani, M. Interrelation between the extent of atherosclerosis in the thoracic aorta, carotid intima-media thickness and the extent of coronary artery disease / M. Rohani [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2005. – 179(2). – P.311-316.
290. Roman, M.J. Prevalence and Determinants of Cardiac and Vascular Hypertrophy in Hypertension / M. J. Roman [et al.] // *Hypertension.* – 1995. – 26(2). –P.369-373.
291. Roman, M.J. Central Pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: The Strong Heart Study / M. J. Roman [et al.] // *Hypertension.* – 2007. –50. –P.197-203.
292. Roman, M.J. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study/ M. J. Roman [et al.] // *J Hypertens.* – 2010. –28(2). –P.384-388.
293. Rossi, M. A. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to cronic arterial hypertension in humans / M.A. Rossi // *J. Hypertens.* – 1998. – №16. – P. 1031–1041.
294. Rozario, T. The Extracellular Matrix In Development and Morphogenesis: A Dynamic View / T. Rozario, D.W. DeSimone // *Developmental Biology.* –2010. – №341. –P.126–140.
295. Rosvall ,M. Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque / M. Rosvall [et al.] // *Atherosclerosis.* –2005. –№179. –P.325–331.
296. Rysevaite, K. Immunohistochemical characterization of the intrinsic cardiac neural plexus in whole-mount mouse heart preparations / K. Rysevaite [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2011. – №8.– P. 732–739.
297. Santiago, J.J. Cardiac fibroblast to myofibroblast differentiation in vivo and in vitro: expression of focal adhesion components in neonatal and adult rat

- ventricular myofibroblasts / J.J. Santiago [et al.] // *Dev Dyn.* – 2010. – 239. – P.1573–1584.
298. Small, K.M. Synergistic polymorphisms of β_1 - and α_2 C-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure / K.M. Small [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 47. – P. 1135–1142.
299. Safar, M.E. Handbook of hypertension, volume 23: arterial stiffness in hypertension / M.E. Safar, M.F. O'Rourke // Elsevier. – 2006. — P.598.
300. Saeki, A. systolic flow augmentation in hearts ejecting into a model of stiff aging vasculature. Influence on myocardial perfusion-demand balance / A. Saeki, F. Recchia, D.A. Kass // *Circ Res.* – 1995. – 76(1). – P.132-141
301. Salonen, J.T. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease / J.T. Salonen, R. Salonen // *Arterioscler Thromb.* – 1991. – 11. – P.1245–1249.
302. Sandrock, M. Sequentially based analysis versus image based analysis of intima media thickness in common carotid arteries studies—do major IMT studies underestimate the true relations for cardio- and cerebrovascular risk? / M. Sandrock [et al.] // *Cardiovascular Ultrasound.* – 2008. – vol. 6. – article 32.
303. Satpathy, C. Diagnosis and management of diastolic dysfunction and heart failure / C. Satpathy [et al.] // *Amer. Fam. Physician.* – 2006. – № 73. – P. 841-846.
304. Schiffrin, E.L. Vascular Remodeling in Hypertension : Mechanisms and Treatment / E.L. Schiffrin // *Hypertension.* – 2012. – №59. – P. 367-374.
305. Schlaich, M.P. Impact of aldosterone on left ventricular structure and function in young normotensive and mildly hypertensive subjects / M.P. Schlaich, H.P. Schobel, K. Hilgers, R.E. Schmieder // *Am J Cardiol.* – 2000. – 85. – P.1199–1206.
306. Schmieder, R.E. Comparison of therapeutic studies on regression of left ventricular hypertrophy / R.E. Schmieder, M.P. Schlaich // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1997. – Vol. 432. – P. 191–198.
307. Seravalle, G. Sympathetic Nervous System, Hypertension, Obesity and Metabolic Syndrome/ G. Seravalle, G. Grassi // *High Blood Press Cardiovasc*

- Prev. – 2016. – №23(3). –P.175-179.
308. Shah, N.K. Carvedilol reduces aortic wave reflection and improves left ventricular / vascular coupling: a comparison with atenolol (CENTRAL Study) /N.K. Shah [et al.] // J Clin Hypertens (Greenwich). –2011. –13(12). –P.917–924.
 309. Shah, P.K. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture /P.K. Shah [et al.] // Circulation. – 1995. –92. –P.1565–1569.
 310. Sharifi, A.M. Effects of enalapril and amlodipine on small-artery structure and composition, and on endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats / A.M. Sharifi, J.S. Li, D. Endemann, E.L. Schiffrin // J Hypertens. –1998. –16(4). –P.457-66.
 311. Shirwany, A. Extracellular matrix remodeling in hypertensive heart disease / A.Shirwany [et al.] // J Am Coll Cardiol. –2006. –Vol. 48, No.1. –P.97-98.
 312. Simon, G. Pathogenesis of structural vascular changes in hypertension / G. Simon // J Hypertens. –2004. –22. –P.3-10.
 313. Simpson, P. Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an alpha 1 adrenergic response / P. Simpson // J. Clin. Invest. – 1983. – №72. – P. 732–738.
 314. Sitia, S. From endothelial dysfunction to atherosclerosis / S. Sitia [et al.] // Autoimmun Rev. – 2010. – 9(12). – P.830-834.
 315. Souders, C.A. Cardiac fibroblast: the renaissance cell / C.A. Souders, S.L. Bowers, T.A. Baudino // Circ Res. – 2009. –105. –P.1164–1176.
 316. Spinale, F.G. Myocardial Matrix Remodeling and the Matrix Metalloproteinases: Influence on Cardiac Form and Function / F.G. Spinale // Physiol Rev. –2007–.87. –P.1285–1342.
 317. Sparrenberger, F. Does psychosocial stress cause hypertension? A systematic review of observational studies / F. Sparrenberger // Journal of Human Hypertension. – 2009. – Vol. 23. – P. 12–19.

318. Spruill, M. Chronic Psychosocial Stress and Hypertension / M. Spruill // *Curr Hypertens Rep.* – 2010. – Vol. 12(1). – P.10–16.
319. Starling, M.R. Left ventricular–arterial coupling relations in the normal human heart / M.R. Starling // *Am Heart J.* – 1993. – 125. – P.1659–1666.
320. Stegemann, J.P. Mechanical, biochemical, and extracellular matrix effects on vascular smooth muscle cell phenotype / J.P. Stegemann, H. Hong, R.M. Nerem // *JApplPhysiol.* – 2005. – 98. – P.2321–2327.
321. Stelling, C. Experimentelle Untersuchungen uber den Einfluss des Nervus depressor auf die Herzthatigkeit und den Blutdruck. Dorpat: Laakmann.1867.
322. Stumpe, K.O. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study / K.O. Stumpe [et al.] // *Ther Adv Cardiovasc Dis.* –2007. –1(2). –P.97–106.
323. Sunagawa, K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle / K. Sunagawa [et al.] // *Am J Physiol.* – 1983. – 245 (5 Pt 1). – P.773–780.
324. Swynghedauw, B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling / B. Swynghedauw // *Physiol. Rev.* – 1999. – Vol. 79. – P. 215–262.
325. Taggart, P. Heart–brain interactions in cardiac arrhythmia / P. Taggart, H. Critchley, P.D. Lambiase // *Heart.* – 2011. – №97. –P. 698–708.
326. Takato, T. Effects of aging and sex on progression of carotid intima-media thickness: a retrospective 6-year follow-up study/ T. Takato, N. Yamada, T. Ashida// *Geriatrics and Gerontology International.* –2008. –vol. 8. –P. 172–179.
327. Terpstra, W.F. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial) / W.F. Terpstra [et al.] // *J. Hypertens.* – 2004. – №22(7). – P.1309-1316.
328. Treasure, C.B. Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels / C.B. Treasure [et al.] // *Circulation.* – 1993. – 87(1). – P.86-93.

329. Trindade, M. Evaluation of Clinical Variables Associated with Increased Carotid Intima-Media Thickness in Middle-Aged Hypertensive Women /M. Trindade [et al.] // Int J Hypertens. – 2012. –257501. –P.6.
330. Touboul, P.-J. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011) / P.-J. Touboul [et al.] // Cerebrovasc Dis. –2012. – Vol.34. –P.290–296.
331. Tsamis, A. Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review/ A. Tsamis, J. T. Krawiec, D. A. Vorp// J R Soc Interface.– 2013.– Vol.10(83) . – P.1-22.
332. Tyagi, S.C. Proteinases and restenosis in the human coronary artery: extracellular matrix production exceeds the expression of proteolytic activity / S.C. Tyagi [et al.] // Atherosclerosis. – 1995. – Vol.116. –P.43– 57.
333. Ulphani, J.S. Quantitative analysis of parasympathetic innervation of the porcine heart/J.S Ulphani [et al.]//Heart Rhythm.–2010.–Vol.7(8). – P.1113-1119.
334. Vaudo, G. Arterial wall thickening at different sites and its association with left ventricular hypertrophy in newly diagnosed essential hypertension / G. Vaudo [et al.] // Am J Hypertens. –2000. –13(4 Pt 1). –P.324-331.
335. Verdecchia, P. Regression of left ventricular hypertrophy and prevention of stroke in hypertensive subjects / P. Verdecchia [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2006.–Vol.19(5). –P.493-499.
336. Verdecchia, P. Intensive Blood Pressure Lowering and Regression of Left Ventricular Hypertrophy / P. Verdecchia, F. Angeli, G. Reboldi // Circulation.– 2017.–136(5) .–P.451-453.
337. Wagenseil, J.E. Reduced vessel elasticity alters cardiovascular structure and function in newborn mice / J.E.Wagenseil [et al.] // Circ. Res. – 2009. – Vol.104. – P.1217–1224.
338. Wagenseil, J.E. Vascular extracellular matrix and arterial mechanics/ J.E.Wagenseil, R.P. Mecham // Physiol. Rev. –2009. – Vol.89. –P.957–989.

339. Wang, B. Correlation between aortic/carotid atherosclerotic plaques and cerebral infarction /B. Wang [et al.] // Experimental and therapeutic medicine. – 2013. –№6. –P.407-410.
340. Weber, K.T. Contractile mechanics and interaction of the right and left ventricles / K.T. Weber [et al.] //Am. J. Cardiol. – 1981. – Vol.47. – P.685.
341. Weber, K. T. Extracellular matrix and fibrosis in cardiac hypertrophy. In Sheridan DJ (ed) Left Ventricular Hypertrophy Edition 1. / K.T. Weber [et al.]. – London, UK: Churlchill Ltd, 1998. – 44p.
342. White, M. Age-related changes in betaadrenergic neuroeffector systems in the human heart /M. White [et al.] // Circulation. – 1994. – Vol.90(3). –P.1225-1238.
343. Williams, B. Central aortic pressure and clinical outcomes / B. Williams, P.C. Lacy // J. Hypertens. — 2009. — Vol. 27, № 6. — P. 1123–1125.
344. Van Bortel, L.M. Applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures / L.M. Van Bortel [et al.] // Am. J. Hypertens. — 2002. — Vol. 15. — P. 445–452.
345. Yanagisawa, H. Fibulin-5 is an elastin-binding protein essential for elastic fibre development in vivo / H. Yanagisawa [et al.] // Nature. – 2002. – 415.–P.168–171.
346. Yu, Y. Does aldosterone upregulate the brain renin-angiotensin system in rats with heart failure? / Y. Yu [et al.] // Hypertension. –2008. – Vol. 51. –P.727–733.
347. Zanchetti, A. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. PHYLLIS study group / A. Zanchetti [et al.] // J Hypertens. –2001. –19(1). –P.79–88.
348. Zanchetti, A. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial / A. Zanchetti [et al.] // Circulation. – 2002. –106(19) –P.2422-7.

349. Zanchetti, A. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS—a randomized double-blind trial / A. Zanchetti [et al.] // *Stroke*. –2004. – 35(12). –P.2807–2812.
350. Zervoudaki, A.J. Plasma levels of active extracellular matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with essential hypertension before and after antihypertensive treatment / A. J. Zervoudaki [et al.] // *HumHypertens*. –2003. – 17. –P.119–124.
351. Zhang, Z.H. Aldosterone acts centrally to increase brain renin-angiotensin system activity and oxidative stress in normal rats / Z.H. Zhang [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2008. – №294. – P.1067–1074.
352. Zile, M.R. Effects of autonomic modulation: more than just blood pressure / M.R Zile. W.C. Little // *Journal of the American College of Cardiology*. –2012.– Vol. 59, N.10.– P. 910-912.
353. Zile, M.R. Biomarkers of diastolic dysfunction and myocardial fibrosis: application to heart failure with a preserved ejection fraction. / M.R. Zile, C.F. Baicu// –2013–6(4). –P.501-515.
354. Zile, M.R. Treatment and prognosis of diastolic heart failure [Электронный ресурс] / M.R. Zile, W.H. Gaasch // Official reprint from UpToDate. – 2014. [http:// www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).