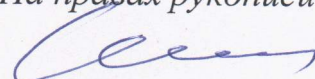


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Калинкина Татьяна Владимировна

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ЛЕВОГО
ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ: ПАТОГЕНЕЗ,
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ
КОРРЕКЦИИ**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Наталья Викторовна Ларёва

Чита-2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	16
1.1. Роль диастолической дисфункции левого желудочка в развитии сердечной недостаточности при гипертонической болезни.....	16
1.2. Взаимосвязь диастолической дисфункции и показателей деформации левого желудочка у больных гипертонической болезнью.....	29
1.3. Влияние нарушения функции эндотелия на развитие диастолической дисфункции левого желудочка.....	35
1.4. Особенности развития сердечной недостаточности при изменении процессов фиброзирования миокарда у больных гипертонической болезнью.....	52
1.5. Влияние полиморфизмов РААС на течение гипертонической болезни...	59
1.6. Вклад нарушения вариабельности ритма сердца в развитие осложнений гипертонической болезни.....	65
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	73
2.1. Методы исследования.....	74
2.2. Дизайн исследования.....	87
2.3. Характеристика контрольной группы.....	88
2.4. Статистическая обработка полученных данных.....	88
ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований.....	90
3.1.1. Клинические характеристики пациентов с гипертонической болезнью..	90
3.1.2. Особенности нарушения обмена липопротеинов у больных гипертонической болезнью.....	97
3.2.1. Показатели деформации левого желудочка в зависимости от наличия его диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью.....	99
3.2.2. Показатели деформации левого желудочка в зависимости от наличия его гипертрофии у больных с гипертонической болезнью.....	108
3.3.1. Изменение количества нитратов и нитритов у больных гипертонической болезнью.....	111
3.3.2. Изменение количества циркулирующих эндотелиоцитов у больных гипертонической болезнью.....	112
3.4.1. Некоторые показатели уровня матриксных металлопротеиназ у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия диастолической дисфункции.....	115
3.4.2. Корреляционные связи уровня металлопротеиназ и продольной деформации левого желудочка.....	117
3.4.3. Расчет объемной фракции интерстициального коллагена у больных гипертонической болезнью.....	117
3.5.1. Ассоциация полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с наличием диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью.....	125

3.5.2. Полиморфизмы гена NOS3-786 у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия диастолической дисфункции левого желудочка.....	142
3.5.3. Полиморфизмы гена эндотелина EDN1 у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия диастолической дисфункции левого желудочка.....	147
3.6.1. Показатели вариабельности сердечного ритма у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия диастолической дисфункции левого желудочка.....	151
3.6.2. Показатели вариабельности ритма сердца в зависимости от параметров деформации миокарда левого желудочка.....	155
3.7. Клинические особенности заболевания у пациентов с гипертонической болезнью	157
3.8. Ремоделирование левого желудочка у больных гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией на фоне терапии периндоприлом.....	161
3.9. Взаимосвязи между лабораторно-инструментальными показателями у больных гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка.....	166
ГЛАВА 4. Обсуждение полученных результатов.....	170
ВЫВОДЫ.....	184
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	186
Клинические примеры.....	188
Перспективы дальнейшей разработки темы исследования.....	194
Список сокращений.....	193
Список литературы.....	197

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Артериальной гипертонией страдает 25% взрослого населения; по данным Фреймингемского исследования, у 90% людей, достигших 55-65 лет, уже есть или вскоре появится артериальная гипертония [49, 55, 59]. Течение артериальной гипертонии часто осложняется развитием гипертрофии левого желудочка, которая обнаруживается у 30% больных с любой артериальной гипертонией и у 90% лиц с тяжелой формой заболевания [78, 86, 97]. В настоящее время известно, что развитие диастолической дисфункции и ремоделирования левого желудочка сопровождается увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий [1, 2, 91, 92, 142, 143]. Нарушение расслабления миокарда левого желудочка и его гипертрофия служит мощным независимым предиктором заболеваемости и смертности, способствующим развитию сердечной недостаточности, желудочковых аритмий, мерцательной аритмии, инфаркта миокарда [94, 163]. Гипертоническая болезнь является одной из причин появления нарушений диастолической функции левого желудочка [77].

Гипертоническое сердце – основная причина развития сердечной недостаточности при сохранной фракции выброса левого желудочка [18, 20, 22, 167]. Недавние эпидемиологические и популяционные исследования убедительно показали, что сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса – это заболевание не менее тяжёлое, чем систолическая недостаточность: пятилетняя выживаемость при ней составляет 50%, а риск повторных госпитализаций превышает 50% за первые 6 месяцев после выписки [143, 174]. Более того, у больных с сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса, в отличие от больных с систолической недостаточностью, прогноз на протяжении двух последних десятилетий не улучшается, что связано с отсутствием эффективных средств лечения этого заболевания [171]. Несмотря на то, что артериальная гипертония уже давно приобрела характер пандемии, до сих пор нет единой концепции структурно-функциональных особенностей развития диастолической

дисфункции левого желудочка. Нарушение расслабления миокарда, являясь наиболее ранним проявлением ремоделирования сердца, может появляться у части больных без гипертрофии левого желудочка [2, 29, 52].

Таким образом, в настоящее время нет единого понимания процесса развития диастолической дисфункции левого желудочка при гипертонической болезни.

Степень разработанности темы

Диастолическая дисфункция является предтечей развития ХСН, а постепенно нарастающая степень тяжести диастолической дисфункции, ограничивающая приток крови в левый желудочек, лишает сердце возможности мобилизовать основной механизм компенсации – адекватное растяжение миофибрилл (закон Старлинга) [1, 52, 144, 155, 156, 167, 172, 177, 368]. В этом случае для достижения устойчивой компенсации возникает умеренная гипертрофия миокарда, а затем дилатация ЛЖ [61, 62, 139]. Её основу представляет активация металлопротеиназ, разрушающих межклеточные связи, что приводит к снижению механического сопротивления волокон и их растяжению [140]. В настоящее время известно, что металлопротеиназы (ММР) – группа протеолитически зависимых от цинка ферментов, активно участвующих в процессах ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса, разрушающих его компоненты, такие как коллаген, эластин и т.д. Матриксная металлопротеиназа-1 (ММР-1, коллагеназа) осуществляет деградацию сложно расщепляемых коллагенов путем гидролиза некоторых пептидных связей протеинов. Активность ММР-1 контролируется тканевым ингибитором матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМР-1). Согласно данным некоторых исследований, ТИМР-1 может выступать в качестве сывороточного маркера фиброза миокарда и, вероятно, фиброзных изменений в сосудистой стенке [139, 164].

Важное значение в деградации экстрацеллюлярного матрикса отводится ММР-2 и ММР-9, которые, облегчая проникновение моноцитов через эндотелий и

их накопление, способствуют активации тромбоцитов и каскаду их коагуляции [130]. Уровень ММР-9 тем выше, чем больше объем поражения коронарного русла. При анализе образцов крови, взятых из аорты и большой вены сердца в пределах 12 часов от начала инфаркта миокарда, выявлено достоверное повышение уровня ММР-9 по сравнению с таковыми у здоровых лиц [77]. Также в ряде исследований показано достоверное повышение уровня ММР-2 у больных с нестабильной стенокардией [77]. Регуляция экспрессии ММР-2 и ММР-9 происходит прежде всего на транскрипционном уровне, в промоторном регионе гена и зависит от влияния эндотелиальных факторов роста и цитокинов [24, 35, 84]. Выявлен функциональный полиморфизм ММР-9 *C/T* в области промотора в позиции -1562, причем наличие в генотипе минорного аллеля *T* обеспечивает высокую транскрипционную активность гена [158].

В регуляции функции сердечно-сосудистой системы ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) занимает одно из центральных мест. Её участие в механизмах развития гипертрофии миокарда (ангиотензин II) и развитии интерстициального фиброза (альдостерон) было доказано в ряде исследований [23, 164, 166]. В генетических исследованиях выявлены полиморфизмы специфического нуклеотида (single nucleotide polymorphism – SNP), коррелирующие с ишемическим инсультом [157].

Таким образом, по данным литературы, в изучении развития диастолической дисфункции при ГБ остается открытым вопрос о механизмах формирования данной проблемы.

Цель диссертационной работы: на основании изучения ряда клинических, генетических, биохимических параметров, маркеров дисфункции эндотелия, фиброза миокарда, нарушений глобальной и сегментарной деформации миокарда, разработать способы прогнозирования структурно-функциональных нарушений левого желудочка у больных гипертонической болезнью и медикаментозной коррекции его скрытой систолической дисфункции.

Задачи:

1. Изучить факторы кардиоваскулярного риска у больных с гипертонической болезнью и оценить их роль в генезе диастолической дисфункции левого желудочка у данной категории обследуемых.
2. Исследовать признаки нарушения глобальной и сегментарной деформации левого желудочка у больных гипертонической болезнью в связи с нарушением его диастолической функции и наличием гипертрофии миокарда.
3. Оценить состояние вегетативной регуляции сердечной деятельности у больных гипертонической болезнью и установить характер взаимосвязей выявленных изменений с диастолической дисфункцией и показателями миокардиальной деформации левого желудочка.
4. Исследовать некоторые маркеры нарушения эндотелиальной функции (количество циркулирующих эндотелиальных клеток и субпопуляций эндотелиоцитов в сыворотке крови, уровень нитритов, нитратов) у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия нарушения диастолического расслабления левого желудочка.
5. Определить значение изменения концентрации металлопротеиназ 1, 2 и 9 типов, тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа и объемную фракцию коллагена для прогнозирования фиброза миокарда у больных гипертонической болезнью с диастолической дисфункцией левого желудочка.
6. Оценить роль полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии диастолической дисфункции левого желудочка и их ассоциативные связи с глобальной деформацией у данной категории пациентов.

7. Проспективно изучить динамику клинических особенностей диастолической дисфункции левого желудочка через 6 и 12 месяцев у больных с гипертонической болезнью.
8. Оценить воздействие периндоприла на ранние признаки ремоделирования левого желудочка у больных с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка.
9. Разработать способы прогнозирования диастолической дисфункции левого желудочка у больных с гипертонической болезнью.

Научная новизна

Впервые установлено, что у больных гипертонической болезнью изменяются показатели продольной и радиальной деформации миокарда левого желудочка, более выраженные при сочетании гипертонической болезни с нарушением диастолы левого желудочка, что может свидетельствовать о скрытой систолической дисфункции у этой категории больных.

Выявлено, что дисфункция эндотелия, проявляющаяся снижением содержания нитратов и нитритов, а также увеличением количества десквамированных эндотелиоцитов, у пациентов с гипертонической болезнью, носителей гетерозиготных полиморфизмов гена синтазы оксида азота (*C786T*) и гена эндотелина (*G5665T*), связана с диастолической дисфункцией левого желудочка. Данные изменения взаимосвязаны со снижением глобального продольного стрейна миокарда левого желудочка у больных с гипертонической болезнью с нарушением диастолы.

Впервые, на основании методики расчета объемной фракции интерстициального коллагена, определена группа пациентов с высоким риском развития сердечной недостаточности.

Новыми являются данные, что при развитии диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью носительство *СС* генотипа гена ангиотензина (*T704C*) в 3 раза увеличивает вероятность нарушения расслабления

миокарда, носительство *СС* генотипа гена рецептора 1 типа к ангиотензину-2 (*A1166C*) увеличивает вероятность развития диастолической сердечной недостаточности в 2 раза.

Получены данные, свидетельствующие, что полиморфизм гена ангиотензина (*T704C*) в сочетании с нарушением функции эндотелия, опосредованного однонуклеотидной заменой в гене синтазы оксида азота (*C786T*), приводит к возникновению диастолической дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью.

Новыми являются данные, что у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с нарушением диастолы левого желудочка, снижены показатели общей вариабельности ритма сердца, в том числе вагусные влияния, усилены симпатические и центральные эрготропные влияния. У этих больных наблюдается скрытая систолическая миокардиальная дисфункция, более выраженная у пациентов с наличием диастолической дисфункции левого желудочка и связанная с изменением вариабельности ритма сердца.

Впервые получены данные у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка, свидетельствующие о положительном влиянии терапии периндоприла на показатели радиального стрейна в базальном сегменте левого желудочка через 6 месяцев лечения, в медиальном сегменте - через 12 месяцев.

Теоретическая и практическая значимость работы

Раскрыта взаимосвязь нарушений сегментарной сократимости левого желудочка с формированием глобальной диастолической дисфункции миокарда у больных гипертонической болезнью, а также влияние симпатикотонии, эндотелиальной дисфункции и однонуклеотидных полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, функции эндотелия, металлопротеиназ в развитии структурных и функциональных нарушений миокарда левого желудочка. В результате проведенного исследования определена необходимость

определения частоты генов-кандидатов генов синтазы оксида азота, ассоциированных с развитием нарушения диастолического расслабления левого желудочка у данной категории пациентов.

При анализе полиморфизмов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы показано неблагоприятное влияние определенных генотипов на развитие диастолической дисфункции. Выявлены комбинации неблагоприятных, по развитию нарушения диастолы левого желудочка, генотипов. Показана необходимость комплексного определения однонуклеотидных полиморфизмов генов обмена ангиотензина и использование их в качестве маркеров-предикторов развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных с гипертонической болезнью.

Выделены показатели вариабельности ритма сердца, ассоциированные с нарушением глобальной деформации левого желудочка у больных гипертонической болезнью, осложненной нарушением расслабления левого желудочка.

Разработан метод подсчета объемной фракции интерстициального коллагена, позволяющий выявить фиброзирование миокарда левого желудочка у пациентов, не имеющих симптомы сердечной недостаточности. В ходе исследования создана база данных, на основании которой разработаны и зарегистрированы программы для ЭВМ, позволяющие рассчитать вероятность развития диастолической дисфункции и объемную интерстициального коллагена у больных с гипертонической болезнью.

Установленные предикторы развития диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью позволяют определить группу риска по утяжелению гипертонической болезни, появлению скрытой систолической дисфункции миокарда левого желудочка и развитию симптомной сердечной недостаточности, что позволит формировать программы по кардиореабилитации и проводить профилактику хронической сердечной недостаточности у данной категории пациентов. Показана необходимость комплексного обследования, включающего изучение вариабельности ритма сердца, эндотелиальной функции,

глобальной продольной и радиальной деформации дополнительно к оценке диастолической функции миокарда левого желудочка у больных с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка.

Показана необходимость включения в терапию пациентов с гипертонической болезнью при сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка периндоприла с целью улучшения показателей радиального стрейна.

Методология и методы исследования

В одномоментное поперечное исследование включались пациенты, направленные на стационарное обследование в Клиническую больницу "РЖД-медицина" на станции Чита-2" с 2015 по 2019 гг. по поводу повышения артериального давления, согласно приказу Министерства транспорта № 428 "Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров на железнодорожном транспорте". Было тщательно обследовано 344 пациента, из которых всем требованиям отбора соответствовали 307 человек. В исследование включены 307 обследуемых с гипертонической болезнью 1 и 2 стадии заболевания. Диагноз устанавливали в соответствии с рекомендациями ЕОК/ЕОАГ 2018г. Были выделены группы обследуемых:

1 группа - пациенты с ГБ без диастолической дисфункции левого желудочка (125 человек)

2 группа - пациенты с ГБ в сочетании с диастолической дисфункцией (96 обследуемых)

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ЧГМА 31 января 2017 года (протокол № 83), получено добровольное информированное согласие пациентов.

Контрольную группу составили 86 человек без вредных привычек и признаков сердечно-сосудистых и других заболеваний.

Для выполнения фрагмента работы, направленного на изучение клинических особенностей течения гипертонической болезни с диастолической дисфункцией левого желудочка, проводилось проспективное, продольное, открытое исследование.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка в большинстве случаев имеется бессимптомная систолическая дисфункция по данным исследования деформации левого желудочка, взаимосвязанная с нарушением эндотелиальной функции и вариабельности ритма сердца.
2. Путем комплексной оценки массы миокарда левого желудочка, индекса массы тела и амплитуды QRS, характеризующих процессы миокардиального фиброза, можно рассчитать показатель объемной фракции интерстициального коллагена. У пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией имеются признаки фиброза миокарда, такие как увеличение объемной фракции коллагена миокарда на фоне повышения уровня тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа.
3. Полиморфизмы генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в ассоциациях влияют на развитие диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью, особенно во взаимосвязи с однонуклеотидными заменами в гене синтазы оксида азота.
4. Прогнозирование развития диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью возможно на основании комплексного анализа индекса массы тела, липидограммы, а также носительства генетических полиморфизмов гена ангиотензина AGT:704 и гена синтазы оксида азота.

5. На фоне лечения периндоприлом улучшаются показатели деформации и объемы левого желудочка на сегментарном уровне в течение 12 месяцев, что свидетельствует о положительных сдвигах ремоделирования левого желудочка у больных с гипертонической болезнью.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах пропедевтики внутренних болезней, терапии стоматологического и педиатрического факультетов, ФГБОУ ВО "Читинская государственная медицинская академия", в практическую работу отделения кардиологии ЧУЗ "Клиническая больница "РЖД-медицина"" г. Читы.

Достоверность результатов работы

Достоверность результатов достигалась размером выборки больных (307 обследованных лиц), широким спектром представленных методов исследования, включая биохимические, молекулярно-генетические, инструментальные, клинические и статистические. Анализ и обработка результатов проведены с помощью программы Statistica 10.0, а наиболее значимые данные включались в нейронную сеть, которая и легла в основу обучения конфигурации многослойного персептрона. В этом случае использовалась программа IBM SPSS Statistics 25.0, США.

Апробация работы

Результаты исследования представлены на IV, V, VI Съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2016, 2018); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2018); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины» (Чита, 2018); Российском национальном конгрессе кардиологов с международным участием «Кардиология 2020— новые вызовы и новые решения» (Казань, 2020); Европейском кардиологическом конгрессе (Амстердам, 2020); Национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность-2021» (Москва, 2021); Национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность-2023» (Москва, 2023).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 13 статей, из них 11 в рецензируемых научных журналах, входящих в список, определенный Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 4 в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования SCOPUS; 1 публикация в иностранном журнале, 4 публикации в сборниках материалов российских и международных конференций. Получено 2 свидетельства о регистрации программы для ЭВМ, 1 свидетельство о регистрации базы данных.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 250 страницах машинописного текста и состоит из введения, одиннадцати глав, выводов, практических рекомендаций, клинических примеров, списка сокращений и списка литературы. Данные проиллюстрированы 33 таблицами, 13 рисунками. Библиографический указатель включает 417 источника, из них 175 отечественных и 242 зарубежных.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1. Роль диастолической дисфункции левого желудочка в развитии сердечной недостаточности

Распространенность сердечной недостаточности в популяции жителей Российской Федерации достигает 7%, что и обуславливает внимание ученых к этой проблеме с целью ее своевременного выявления и профилактики. Есть данные о количестве пациентов, имеющих очевидные симптомы ХСН и близкую к нормальной (более 50%) фракцию выброса левого желудочка, позволившие сформулировать представления о сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией ЛЖ. В отечественной популяции до 56,8% всех больных ХСН имеют ФВ более 50% [63, 64, 97, 109, 213, 369]. Также имеются определенные сложности интерпретации ультразвуковых характеристик трансмитрального потока для оценки наполнения левого желудочка, а кроме этого, в классификации имеется указание на 1 функциональный класс хронической сердечной недостаточности, при котором нет признаков ХСН в покое, что приводит к сложностям постановки диагноза и назначения терапии [5, 236]. Поэтому ученых интересует внедрение эхокардиографического исследования в клиническую практику, которое позволило бы практическим врачам помимо сведений о структуре сердца и его сократительной функции получить более глубокие представления о сердечной механике, в частности диастолической функции. Проспективное исследование, включавшее более 6 тыс. здоровых лиц, позволило выявить повышенный риск внезапной смерти, ишемического инсульта, недостаточности кровообращения и фибрилляции предсердий у лиц с дилатацией левого предсердия [98, 99]. Однако обследование спортсменов показало, что превышение нормативного значения объема левого предсердия зачастую не сопровождается повышением давления наполнения ЛЖ [68]. Другим примером может явиться идентичная форма трансмитрального потока при «супернормальном» наполнении ЛЖ у молодых лиц и рестриктивном

типе диастолической дисфункции (3 степень) у больных с тяжелой сердечной недостаточностью. В подобных ситуациях основным диагностическим маркером, при отсутствии тканевой доплерографии, является возраст пациента и признаки ремоделирования сердца. Сам по себе термин «дисфункция» применительно к сердечной механике в диастолу является не вполне корректным, поскольку мы лишь описываем изменения, характеризующие ремоделирование диастолического наполнения при различных патологических процессах, будь то гипертрофия миокарда левого желудочка при гипертонической болезни или поражение миокарда при ишемической болезни сердца [100, 384]. Таким образом, диастолическую дисфункцию можно определить как ремоделирование сердечной механики, характеризующее повышенное давление наполнения ЛЖ. В соответствии с рекомендациями [361], под сердечной недостаточностью следует понимать нарушение структуры или функции сердца, в результате которого оно не способно удовлетворять потребности организма в кислороде при нормальном давлении наполнения сердца. Для диагностики сердечной недостаточности как синдрома необходимо выявление симптомов и клинико-инструментальных признаков при исключении внесердечных причин задержки жидкости в организме. Все данные о неблагоприятном прогнозе у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, получены у больных с ее величиной не более 50% [6, 235, 291, 345, 346], при нормальных значениях данного показателя 53% и более [7, 381]. То есть у этих больных, пусть и незначительно, была снижена систолическая функция миокарда. Вторым важным аргументом являются показатели диастолической функции миокарда у здоровых лиц [20] в различных возрастных категориях. Выявлено, что закономерное ремоделирование трансмитрального потока проявляется с возрастом и не всегда имеет причинную связь с симптомами и признаками, характеризующими сердечную недостаточность. Таким образом, диастолическая дисфункция – это ремоделирование сердечной механики, и прежде всего, трансмитрального кровотока в ответ на повышение давления наполнения левого желудочка при различных заболеваниях, а также ее физиологическое изменение с

возрастом. Выявление диастолической дисфункции свидетельствует о наличии хронической сердечной недостаточности.

При анализе прогрессирования ХСН усиливается интерес к изучению диастолической функции левого желудочка. С физиологической точки зрения, быстрое и полное расслабление является важным условием для адаптации сердечного выброса к изменению преднагрузки [16, 26]. Эти изменения являются, по мнению отдельных авторов [15, 18, 217, 218], наиболее ранними. Поэтому ранняя диагностика диастолической дисфункции (ДД) будет способствовать выявлению группы пациентов, у которых наиболее велика вероятность последующего развития систолической сердечной недостаточности.

По данным Фремингемского исследования, артериальная гипертензия (АГ) относится к наиболее распространенным предвестникам хронической сердечной недостаточности. У 91% больных с клинически выраженным синдромом сердечной недостаточности в анамнезе регистрируется АГ [1, 85]. Формирование диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) происходит на ранних этапах нарушений внутрисердечной гемодинамики у больных с гипертонической болезнью [219]. Диастолические расстройства ЛЖ нередко предшествуют гипертрофии ЛЖ, снижению его систолической функции и могут развиваться при отсутствии симптомов сердечной недостаточности [136]. Распространенность диастолической дисфункции ЛЖ у больных гипертонической болезнью колеблется от 30 до 87% [4, 9, 304, 382, 383]. Показано, что диастолическая дисфункция ЛЖ имеет самостоятельное прогностическое значение, поскольку ее прогрессирование сопровождается увеличением сердечно-сосудистого риска на 80% [31, 290]. Однако процессы, которые являются наиболее уязвимыми и имеют важное патогенетическое значение для формирования нарушения диастолической функции при гипертонической болезни, до сих пор не до конца изучены, что служит причиной проведения новых исследований.

Диастолическая дисфункция – это неспособность ЛЖ заполняться объемом крови, необходимым для поддержания адекватного сердечного выброса при нормальном среднем давлении в легочных венах (не более 12 мм рт.ст.) [26]. Из

целого ряда детерминант заполнения ЛЖ основными являются его активное расслабление и податливость камеры [27]. Изменение любого из этих компонентов может привести к возрастанию сопротивления наполнению левого желудочка и нарушению диастолы [236]. Возможности регуляции активного расслабления включают скорость актин-миозиновой диссоциации, активный транспорт Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум (СР) с помощью SERCA2, сродство тропонина С к кальцию, транспорт Ca^{2+} за пределы клетки $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменником [65]. Процесс переноса Ca^{2+} в СР против градиента концентрации, возможно, и является тем самым слабым звеном, которое инициирует ДД в связи с его значительной энергоемкостью. Пассивные свойства миокарда начинают определять заполнение ЛЖ уже в период ранней диастолы [69]. В систолу волоконный каркас, деформируясь, накапливает значительную потенциальную энергию сжатия миокарда. За счет её высвобождения, в фазу быстрого наполнения диастолы, изменение объема ЛЖ опережает поступление в него крови, и она «засасывается» им. Максимально эластические свойства миокарда влияют в позднюю диастолу, так как дальнейшее расширение желудочков кровью встречает их возрастающее сопротивление, которое тем сильнее, чем жестче миокард. Гипертрофия и фиброз уменьшают податливость сердечной мышцы [68]. Жесткость миокарда определяется, в основном, соотношением эластина и коллагена во внеклеточном пространстве, которое снижено при гипертрофии ЛЖ [53, 279]. Активация симпато-адреналовой системы и РААС при гипертонической болезни усиливают процессы клеточной гипертрофии и фиброз миокарда [54]. Ангиотензин-I стимулирует продукцию коллагена с относительным повышением коллагена I типа, являющегося главной детерминантой диастолической жесткости. Кроме того, ангиотензин-II достоверно снижает активность металлопротеиназы-1, участвующей в деградации интерстициального коллагена. Существенна роль альдостерона в развитии фиброза. Одним из доказательств того, что в развитии ДД у больных с гипертонической болезнью велика роль фибротических процессов, служит опыт по интраартериальному введению коллагеназы [49]. Говоря о развитии ДД у больных гипертонической

болезнью, невозможно не упомянуть закон Франка-Старлинга, который объясняет увеличение силы сокращений при увеличении длины кардиомиоцитов. Компенсация постнагрузки затруднена в связи со снижением эластичности миокарда [69]. Конечным результатом этого будет создание основы для нередко стремительного роста легочно-венозного давления, что объясняет характерную для пациентов с ДД на фоне гипертонической болезни, опасность в виде острого развития отека легких при гипертоническом кризе после приема соленой пищи [1,33].

Существует два основных критерия, по которым врач может заподозрить изолированную диастолическую дисфункцию: наличие клинических признаков ХСН (одышка, влажные хрипы в легких) и нормальная или незначительно сниженная сократительная способность миокарда [50, 51, 292]. Однако ДД часто остается диагнозом исключения, особенно у коморбидных пациентов. В этом случае нельзя полагаться только на клинические критерии, необходимо лабораторное и инструментальное подтверждение. В настоящее время в арсенале клиницистов есть биологические маркеры, которые успешно применяются в диагностике нарушений диастолы. Среди них известны натрийуретические пептиды (мозговой натрийуретический пептид BNP и N-концевой прогормон BNP NT-proBNP), которые широко используются в обследовании пациентов с одышкой на фоне сохраненной систолической функции [51, 60]. В рамках мультинационального исследования The Breathing Not Properly обследованы 1586 пациентов, находящихся в отделении с одышкой. Показано, что измерение BNP с пороговым значением 100 пг/мл повышает точность диагноза в совокупности с клинической оценкой до 92% [261]. При артериальной гипертензии возрастает риск диастолической сердечной недостаточности, который связан с большей частотой гипертрофии ЛЖ у гипертоников. В свою очередь, гипертрофия кардиомиоцитов является доказанным стимулом для высвобождения натрийуретических пептидов [205, 326, 344]. Поэтому логично ожидать повышенного уровня натрийуретических пептидов у пациентов с диастолической дисфункцией на фоне АГ. О ценности исследования уровня BNP у пациентов с

диастолической дисфункцией при АГ свидетельствуют данные другого исследования [241]. В 1 группу включены 294 пациента с диастолической дисфункцией на фоне АГ, контрольную группу составили пациенты с АГ без диастолической дисфункции. Уровень BNP был достоверно выше у пациентов с ДД, чем в группе больных без ДД. Получены данные о том, что уровень BNP повышается у всех пациентов, независимо от степени тяжести ДД [342]. В рамках международной эпидемиологической программы BOZMONIKA была исследована подгруппа участников исследования MONIKA Augsburg study с целью выявления связи между асимптомной диастолической дисфункцией и уровнем BNP [341]. Важно, что уровень BNP был выше у пациентов с диастолической дисфункцией и гипертрофией ЛЖ, чем у пациентов как группы контроля, так и пациентов с ДД без гипертрофии, у которых уровень BNP сравним с контрольной группой [113]. На основе данных ROC-анализа можно говорить о том, что применение BNP в качестве скринингового теста снижает процент пациентов, нуждающихся в проведении ЭхоКГ для подтверждения ДД, до 38% [204, 275]. В последние годы получены данные о возможности применения галектина-3 в качестве нового маркера сердечной недостаточности. Галектин-3 – растворимый β -галактозид – связывающий белок семейства лектинов, который играет важную регуляторную роль в процессе фиброза и ремоделирования сердца [41]. Обнаружено, что пациенты с ХСН и уровнем галектина-3 выше и равно 17,8 пг/мл имеют более высокий риск неблагоприятного исхода, включая смертность и госпитализацию, по сравнению с пациентами, у которых его уровень ниже 17,8 пг/мл [120].

Изменения в сосудистом звене в значительной степени определяют ослабление пролиферативно-регенераторного потенциала эндотелиоцитов, формирование дисбаланса синтезируемых и секретируемых ими медиаторов, клинически реализующегося системной вазоконстрикцией [118, 21]. В интерстиции сердечной мышцы происходит накопление жира, коллагена, эластина и липофусцина, перестройка ее геометрии вследствие гипертрофии отдельных участков [124]. Прогрессирование АГ сопровождается развитием

поражений органов-мишеней, среди которых наиболее прогностически значимым признается гипертрофия миокарда левого желудочка, ведущая к повышению его жесткости, развитию миокардиальной дисфункции. Нарушения сердечной деятельности первоначально диагностируются в виде диастолической либо систолической дисфункции ЛЖ, а в случаях дальнейшего прогрессирования заболевания – как их сочетание [69]. При анализе эхо- и доплеркардиографических параметров пожилых больных ХСН, развившейся на фоне АГ, выявлена тенденция их ухудшения по мере прогрессирования ФК ХСН. Наиболее выраженные негативные изменения установлены по показателям КДО ЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ, ФВ ЛЖ и скорости раннего диастолического наполнения ($p < 0,001$). У 70 % больных АГ диагностированы ДДЛЖ, сформировавшаяся на фоне гипертрофии и ремоделирования миокарда, снижения его эластичности, сочетанный вариант миокардиальной дисфункции, развившийся за счет присоединения к диастолической дисфункции систолического компонента в виде снижения ФВ менее 40%, выявлен у 79% больных АГ с ХСН III функционального класса. Гипертрофическая трансформация вследствие длительной гемодинамической перегрузки на фоне АГ с ХСН II функционального класса подтверждена значительным утолщением МЖП ($1,2 \pm 0,03$ см), задней стенки ЛЖ ($1,25 \pm 0,05$ см), повышенным ИММЛЖ ($p < 0,05$), что можно расценить как его компенсаторную реакцию на постнагрузку [40]. Установлено, что наиболее неблагоприятным типом ремоделирования миокарда ЛЖ с точки зрения развития функциональных нарушений кровообращения следует признать концентрический тип ремоделирования ЛЖ, выявленный у большинства пациентов с III функциональным классом ХСН.

Нарушение внутриклеточного обмена кальция и повреждение сократительных белков изменяет контрактильные процессы, приводят к ригидности диабетического миокарда. Ремоделирование сердца, нарушение коронарной микроциркуляции на фоне генерализованной дисфункции эндотелия, автономная нейропатия имеют пагубные последствия при СД [128]. Вследствие метаболических нарушений при СД развивается и систолическая, и

диастолическая дисфункция миокарда, которая начинается субклинически, а затем прогрессирует, формируя полную картину застойной сердечной недостаточности.

Также было проведено исследование, показавшее достоверно более высокую распространенность у пациентов с метаболическим синдромом (МС) прогностически неблагоприятных вариантов ремоделирования ЛЖ и нарушений диастолической функции ЛЖ, ассоциирующихся с большей частотой модифицируемых и немодифицируемых факторов риска. Оба типа ремоделирования ЛЖ определяют высокий риск сердечно-сосудистых событий у большинства больных МС. Диастолическая дисфункция левого желудочка наблюдается при всех изученных типах ремоделирования сердца среди пациентов с АГ и МС, наиболее часто – при эксцентрической и концентрической ГЛЖ [132, 366]. Эксцентрический тип ГЛЖ характеризуется большей частотой формирования диастолической дисфункции ЛЖ II типа.

У больных с артериальной гипертензией в сочетании с клиническим гипотиреозом сравнительный анализ морфометрических параметров миокарда ЛЖ не выявил достоверной динамики линейных и объёмных показателей при использовании комбинированной антигипертензивной терапии. Вместе с тем, оценка доплерографических показателей диастолической функции ЛЖ выявила положительную динамику показателей трансмитрального кровотока у пациентов обеих групп. Так, у больных первой группы, принимавших амлодипин и индапамид, обнаружены достоверное повышение скорости раннего наполнения ЛЖ на 5,2% ($p=0,04$), достоверное уменьшение скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ на 11,4% ($p=0,001$), а также достоверное увеличение отношения пиковых скоростей раннего и позднего наполнения на митральном клапане на 19,7% по сравнению с исходными значениями ($p=0,001$), что свидетельствует об улучшении диастолической функции ЛЖ. Однонаправленно изменились параметры диастолической функции при использовании комбинации лизиноприла с индапамидом. Отмечены повышение скорости раннего наполнения ЛЖ на 7,0% ($p=0,01$) и достоверное увеличение

отношения пиковых скоростей раннего и позднего наполнения на митральном клапане на 13,9% по сравнению с исходными значениями ($p=0,04$), что свидетельствует об улучшении диастолической функции ЛЖ под влиянием терапии [300].

Существуют данные о том, что силовые нагрузки и повышение артериального давления способствуют развитию ГЛЖ. Степень повышения среднесуточного систолического АД и пульсового АД в большей степени, чем стаж силовых нагрузок, определяет развитие ГЛЖ. Показана тесная взаимосвязь размера ЛП и показателей среднесуточного САД, а также клинического САД [11, 365]. По результатам этого исследования, размеры левого предсердия были больше в группе спортсменов с АГ. Корреляционные связи между размерами ЛП и показателями среднесуточного, среднедневного и ночного САД оказались сильнее в группе гипертоников, что позволяет сделать вывод о том, что АГ вносит дополнительный вклад в процессы ремоделирования сердца у атлетов. АГ является наиболее частой причиной развития диастолической дисфункции, нарушение релаксации встречается у 69-79% пациентов с гипертонической болезнью II стадии, при I стадии заболевания изменения трансмитрального кровотока определяются от минимальных до выраженных [329, 387]. Обычно появление диастолической дисфункции связывают с формированием гипертрофии стенок ЛЖ, хотя некоторые авторы показали, что ДДЛЖ у гипертоников может быть и без гипертрофии. Особенностью показателей трансмитрального кровотока, по данным доплерографии, у части спортсменов является увеличение скорости и снижение времени раннего диастолического наполнения, что создает ложное представление о псевдонормальном типе ДДЛЖ, поэтому обязательно исследование кровотока в легочных венах и использование тканевой доплерографии фиброзного кольца митрального клапана [4]. Рядом авторов была продемонстрирована тесная корреляция между процессами наполнения ЛЖ и ИММЛЖ, при этом концентрический тип гипертрофии ЛЖ ассоциирован с более выраженным нарушением функции диастолы [12, 266, 285, 286]. ДД ЛЖ не была выявлена в группе атлетов-нормотоников, среди которых

были лица с ГЛЖ, развитие нарушения процессов релаксации ЛЖ в группе гипертоников наиболее вероятно связаны именно с АГ [269, 311, 335, 336, 405].

Наибольший вклад в ремоделирование сердца вносит артериальная гипертензия, развитие которой у пациентов с сахарным диабетом II типа, имеющих ожирение, приводит к значимому увеличению частоты развития диастолической дисфункции и ремоделирования левого желудочка. Рост частоты выявления концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка ассоциируется с увеличением степени ожирения и нарушения углеводного обмена [234, 261, 404]. Об этом свидетельствует большее количество случаев концентрической гипертрофии миокарда у пациентов со II степенью ожирения по сравнению с больными с I степенью ожирения и без ожирения как при наличии артериальной гипертензии (41,2% vs 26,3% vs 20%, соответственно), так и при ее отсутствии (66,7% vs 20% vs 40%, соответственно).

По данным тканевой доплерографии медиальной и латеральной частей фиброзного кольца МК, у лиц с АГ было значимое снижение Sm медиальной части по сравнению с Sm латеральной части, и более чем двукратное увеличение E/Em медиальной части, по сравнению с контролем, и полуторакратное, по сравнению с E/Em латеральной части. В исследовании [274] также были продемонстрированы по данным тканевой доплерографии у больных АГ регионарные нарушения диастолической функции миокарда в виде значимого снижения пиковой скорости Em в области межжелудочковой перегородки и боковой стенки ЛЖ, регистрировались нарушения не только диастолической, но и регионарной систолической функции миокарда, особенно в области нижней стенки еще до структурно-геометрических изменений. Увеличение показателя $E/Em > 10$ в любой области митрального кольца может быть предиктором развития хронической сердечной недостаточности.

Алгоритм установления диастолической дисфункции включает в себя, наряду с наличием соответствующих клинических и лабораторных данных, оценку ЭхоКГ-показателей. Главная роль среди них принадлежит определению соотношений скорости кровотока в раннюю фазу диастолы и скорости раннего

диастолического смещения фиброзного кольца митрального клапана (E/E_m) [3, 264]. Считается, что золотым стандартом диагностики ДД является катетеризация полостей сердца, позволяющая получить значение конечного диастолического давления левого желудочка, среднего легочного капиллярного давления заклинивания, константу активного расслабления и жесткость камеры [260]. Однако она имеет ограничения, свойственные всем инвазивным процедурам, поэтому первостепенное значение приобретает ЭхоКГ-исследование. В основе оценки диастолической функции ЛЖ в режиме импульсно-волнового доплера лежит измерение скорости потока крови через митральный клапан в период наполнения ЛЖ. Получаемый трансмитральный диастолический спектр отражает все гемодинамические процессы в диастолу [5]. На картине монитора мы увидим отражение периода изоволюмического расслабления (IVRT), продолжительность которого определяется скоростью релаксации миокарда ЛЖ. Затем будет регистрироваться пик Е, отражающий изменение градиента давления между ЛП и ЛЖ в период быстрого наполнения. Определяя время замедления диастолического наполнения (DT), мы получим информацию о скорости снижения градиента давления в системе ЛП-ЛЖ при наполнении ЛЖ [5]. Оканчивается диастола систолой предсердий, ее вклад отражает пик А. Выделяют 3 типа нарушений наполнения ЛЖ, для каждого из которых характерна своя ЭхоКГ-картина. Они выявляют замедление релаксации, псевдонормальное наполнение ЛЖ и рестриктивный тип трансмитрального диастолического спектра [43, 386]. Для дифференциальной диагностики нормального трансмитрального диастолического спектра и псевдонормального применяется доплер-ЭхоКГ потока в легочных венах, проведение пробы Вальсальвы и оценка диастолической функции ЛЖ тканевым доплером с использованием отношения E/E_m . Пик E_m , регистрируемый с помощью тканевого доплера, показывает, насколько быстро движется миокард во время ранней диастолы, т.е. его податливость. Пик A_m , при этом, свидетельствует о реальной скорости движения миокарда во время систолы предсердий. Даже если произойдет псевдонормализация трансмитрального диастолического потока, показатели

тканевого доплера все равно будут свидетельствовать о нарушении диастолы [84, 250, 371, 372, 373].

Кроме того, в настоящее время с позиции контрактильности рассматривают 2D-деформацию миокарда [206, 245, 385, 389]. В 80-е годы XX столетия была сформулирована концепция деформации миокарда применительно к использованию свойств жесткости миокарда [246, 280]. Strain – деформация мышечного волокна в систолу относительно его первоначальной длины, выраженная в процентах. Strain-rate отражает скорость изменения длины мышечного волокна. В каждом сердечном цикле сердце подвергается трехмерной деформации (в продольном, радиальном, поперечном направлении, а также по окружности) [247, 367, 402, 403]. Субэндокардиально расположенные слои миофибрилл обеспечивают продольную деформацию, субэпикардиальные – укорочение по окружности (циркумферентное укорочение) и эффект "скручивания" ЛЖ [246]. Стрейн в процентах отражает общую деформацию во время сердечного цикла по отношению к начальной длине. Продольное и циркулярное систолическое укорочение приводит к отрицательному стрейну, а радиальное систолическое – к положительному стрейну. Для двухмерных объектов деформация не ограничивается удлинением или укорочением в одном направлении [5, 368]. Деформация формы заключается в относительном смещении граней двухмерного объекта. Поэтому для двухмерного стрейна существуют 4 компоненты линейной деформации и 2 деформации формы. Линейные стрейны обусловлены силами, которые действуют перпендикулярно поверхности виртуального цилиндра, расположенного в пределах стенки миокарда, приводя к его сокращению или растягиванию без асимметричного изменения объема. Скорость, с которой происходит деформация миокарда в одном измерении, называется скоростью стрейна (strain-rate) [4, 225, 310]. Продольная деформация оценивается из верхушечного доступа, циркулярная деформация – по короткой оси левого желудочка. Значение локального конечного систолического стрейна отражает локальную фракцию выброса, а глобального конечного систолического стрейна – фракцию выброса левого желудочка. Для оценки

сократимости миокарда используют разнообразные показатели, и степень сократимости этими показателями различна [272].

В исследовании у 16 пациентов с гипертонической болезнью не отмечалась гипертрофия ЛЖ [263]. При сравнении показателей деформации глобальный продольный стрейн был сниженным у гипертоников без гипертрофии ЛЖ. Отмечали уменьшение диастолического стрейн-рейта в фазу ранней диастолы. Примечательно, что при оценке параметров диастолической функции стандартной ЭхоКГ достоверные отличия по сравнению с группой контроля не регистрировались. Схожие результаты были продемонстрированы и в других исследованиях [273, 310, 312, 331, 332, 333, 334]. У 70 пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска и нормальной фракцией выброса ЛЖ оценивали систолическую и диастолическую функции продольных, радиальных и окружностных волокон ЛЖ с последующим вычислением деформации миокарда. На основании данного анализа можно предположить, что наиболее ранним и надежным маркером доклинических нарушений сократимости и релаксации ЛЖ является изменение продольной деформации миокарда, поскольку из трех направлений движения миокарда нарушения выявляются прежде всего в продольном направлении. Таким образом, исследование деформации миокарда в разных направлениях движения позволяет выявлять изменения как систолической, так и диастолической функции ЛЖ [287, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359].

Таким образом, несмотря на многолетнее изучение диастолической дисфункции и накопленные представления о механизмах ее развития, значительное количество проблем остается неразрешенными. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для выяснения, какие из большого числа механизмов ДД являются наиболее значимыми и могут быть использованы в качестве мишеней для терапии.

1.2. Взаимосвязь диастолической дисфункции и показателей деформации левого желудочка при гипертонической болезни

Повышение артериального давления – одна из наиболее распространенных причин изменения геометрии левого желудочка с развитием его гипертрофии [288]. Нагрузка давлением приводит к реализации многих компенсаторных механизмов. В настоящее время появилась возможность использования показателей деформации миокарда в качестве признаков субклинического изменения миокарда при артериальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка [5, 264, 265, 319, 324]. Поскольку ГЛЖ скорее ассоциирована с диастолической дисфункцией ЛЖ, а нарушения глобальной сократительной способности ЛЖ, как правило, отсутствуют, при изучении роли метаболических нарушений в развитии доклинических морфофункциональных изменений миокарда особое внимание должно уделяться более чувствительным методам диагностики снижения систолической функции ЛЖ [338, 398]. Прогностическое значение изменения деформации ЛЖ, оцененное по спекл-трекинг эхокардиографии, а также поиск эффективных профилактических стратегий у молодых лиц с АГ и предгипертонией, остаются предметом активной научной дискуссии. “Золотым стандартом” оценки деформации миокарда в динамике остается магнитно-резонансная томография (МРТ) с мечеными молекулами, однако ее применение в широкой практике ограничено стоимостью и низкой доступностью. Технология 2D-спекл-трекинг, валидированная по МРТ, позволяет точно оценить глобальную и регионарную сократительную функцию миокарда с помощью анализа пространственного смещения пятен, которые генерируют ультразвуковой луч и волокна миокарда. В данной популяции необходим поиск ориентиров, позволяющих определить дебют морфофункциональных нарушений, обусловленных АГ, предпочтительно до развития ГЛЖ — одного из независимых факторов неблагоприятного прогноза среди лиц с диагностированной АГ. В качестве одного из таких параметров может рассматриваться оценка глобальной продольной деформации ЛЖ, оцененная при спекл-трекинг эхокардиографии.

Показано, что у молодых пациентов при наличии АГ по сравнению с нормотониками (средний возраст 14 и 11 лет) при понральной фракции выброса левого желудочка снижается глобальная продольная деформация ЛЖ в группе ГБ [274]. При снижении показателя продольной деформации ЛЖ происходит утолщение стенок ЛЖ ввиду сохранения циркулярной деформации ЛЖ и данные изменения коррелировали с радиальным стрейном [175, 275, 347]. В когорте молодых лиц с АГ и высоким нормальным АД отмечалась высокая частота как инсулинорезистентности, метаболических нарушений, так и ранних признаков ремоделирования ЛЖ и субклинического снижения его систолической функции.

При исследовании глобальной деформации левого желудочка у больных артериальной гипертензией выявлено статистически значимое снижение данного показателя по сравнению со здоровыми лицами [343]. При этом прогностическая ценность отрицательного результата была на уровне 33%. Снижение сегментарной деформации базального сегмента межжелудочковой перегородки у лиц с АГ может быть обусловлено высоким региональным напряжением из-за максимального радиуса ЛЖ на этом уровне. Небольшую гипертрофию ЛЖ наблюдали у спортсменов. Для физиологической гипертрофии у спортсменов характерна сохранность глобальной и сегментарной продольной деформации ЛЖ [237]. Утолщение ЛЖ регистрируют не только при гипертрофии кардиомиоцитов, но и при инфильтрации межклеточного пространства, в том числе амилоидом. Рекомендуемые критерии: при АГ 95%-й ДИ базальной продольной деформации варьирует в области 15-14%; E/e' – 7-9. У лиц с АГ параллельно гипертрофии кардиомиоцитов в ответ на повышенную нагрузку происходит повышение содержания коллагена с формированием интерстициального фиброза. Прогрессирование фиброза приводит к сердечной недостаточности [239]. При АГ значение глобальной продольной деформации коррелирует с уровнем тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1, являющимся продуктом метаболизма коллагена [30]. При трансплантации сердца, постинфарктном кардиосклерозе и гипертрофической кардиомиопатии величина глобальной продольной деформации зависит от площади фиброза, установленной

гистологически и по результатам магнитно-резонансной томографии [80, 110, 134, 160, 189]. У пациентов с этой патологией наблюдается ухудшение продольного стрейна ЛЖ, что позволяет применять данный показатель для постановки диагноза на ранней стадии заболевания. Продольная функция может быть нарушена даже до формирования выраженной гипертрофии миокарда у родственников с соответствующей генетической мутацией [189]. Использование данного метода позволяет дифференцировать ГКМП от поражения сердца вследствие гипертонической болезни, и величина глобального продольного стрейна $\geq 10\%$ свидетельствует в пользу ГКМП [101, 102, 303]. А также позволяет также дифференцировать поражение сердца при гипертонической болезни от физиологической гипертрофии ЛЖ у спортсменов, и снижение стрейна $\geq 16\%$ будет свидетельствовать о гипертонической болезни как причине гипертрофии ЛЖ [93]. Анализ стрейна ЛЖ дает дополнительные возможности в диагностике амилоидоза сердца. Особенности инфильтрации сердечной мышцы амилоидными массами обуславливают базально-верхушечный градиент стрейна, когда стрейн базальных сегментов ЛЖ значительно снижен в сравнении с верхушечными сегментами. При оценке продольного стрейна ЛЖ показано важное дифференциально-диагностическое значение его региональных особенностей. Соотношение суммы величин продольного стрейна апикальных сегментов ЛЖ с суммой величин стрейна $1 \geq$ сегментов средних и базальных отделов ЛЖ позволяло с чувствительностью 93 % и специфичностью 82 % дифференцировать амилоидоз сердца с ГКМП и гипертрофией ЛЖ при гипертонической болезни. Было проведено исследование, в котором сравнили сегментарный стрейн межжелудочковой перегородки у пациентов с амилоидозом сердца и другими заболеваниями с концентрической гипертрофией ЛЖ — болезнью Фабри, гипертонической болезнью, атаксией Фридрейха [157, 323]. Было установлено, что величина стрейна базального сегмента межжелудочковой перегородки у пациентов с амилоидозом была значительно снижена по сравнению с таковой при других причинах гипертрофии ЛЖ на фоне отсутствия существенной разницы в деформации апикального сегмента перегородки между

группами. Авторами в качестве диагностического критерия было предложено соотношение величины деформации апикального сегмента с базальным сегментом межжелудочковой перегородки, а предложенная ими величина разграничения $> 2,1$ обладала высокой чувствительностью и специфичностью (соответственно 88 и 85 %) для дифференциальной диагностики амилоидоза сердца и других нозологий с концентрической гипертрофией ЛЖ [158, 242]. Многочисленные исследования подтверждают важную роль изучения показателей деформации ЛЖ в диагностике дисфункции миокарда у больных ишемической болезнью сердца. Это обусловлено возможностью оценки продольного стрейна ЛЖ, характеризующей функцию наиболее подверженных ишемии субэндокардиальных волокон миокарда. Перспективным может быть выявление факта снижения систолического стрейна на фоне нагрузочной пробы в ишемизированных сегментах миокарда — регионального стрейна [148, 232, 317, 318]. Такой подход обеспечивает дополнительный количественный критерий для выявления участков миокарда в бассейне кровоснабжения стенозированных коронарных артерий. В то же время известно, что величина регионального стрейна может отличаться при анализе на ультразвуковых сканерах разных производителей [145, 316]. Следует отметить, что нормативы параметров регионального стрейна, в отличие от глобального, оцениваемых с помощью изучения показателей деформации ЛЖ, являются предметом продолжающихся научных исследований и остаются окончательно не решенными. В нескольких исследованиях было показано, что значительный стеноз коронарной артерии может вызвать нарушение продольной функции ЛЖ в состоянии покоя, которая может остаться незамеченной при визуальной оценке сократимости в В-режиме, но может быть выявлена при изучении показателей деформации ЛЖ [144, 294, 295]. Изучается возможность применения стрейна для дифференциации жизнеспособного миокарда и рубцовой ткани [151, 296]. В качестве потенциальных критериев рассматривается снижение глобального продольного стрейна и сегментарного радиального стрейна. Оценка локальной сократимости вместе с анализом стрейн-рейта миокарда позволяет более точно предсказать

эффективность реваскуляризации миокарда по сравнению с определением только локальной сократимости. Так, чувствительность метода стресс-ЭхоКГ с добутамином для предсказания функционального восстановления сегмента увеличивается с 73 до 82 %, если параллельно с локальной сократимостью анализировать показатели стрейна и стрейн-рейта [148]. Была проведена оценка жизнеспособности миокарда, с применением фармакологической стресс-ЭхоКГ с левосименданом вместе со стрейном. Критерием жизнеспособности считали улучшение локальной сократимости через 8 месяцев после реваскуляризации. Так, чувствительность фармакологической стресс-ЭхоКГ с левосименданом для предсказания жизнеспособности составила 75 %, а специфичность — 80 %, в то время 0,29 при введении левосимендана специфичность показателя роста стрейн-рейта 93 % [306]. Оценка стрейна миокарда является чувствительным методом выявления нарушений сократимости миокарда у лиц с сохраненной фракцией выброса ЛЖ [193]. У больных с хронической сердечной недостаточностью отмечается снижение стрейна миокарда в продольном, радиальном и циркулярном направлениях, что может быть обусловлено изменением ориентации волокон на фоне ремоделирования миокарда [202]. Обнаружено, что более выраженное нарушение стрейна миокарда наблюдается у пациентов с ХСН III–IV функциональных классов NYHA. Показано, что ухудшение глобального радиального стрейна, радиального и циркулярного стрейн-рейта может служить ранним неинвазивным маркером отторжения трансплантата [228, 230]. Снижение продольного стрейна ЛЖ $\geq 15,5$ % с чувствительностью 85,7 % и специфичностью 81,4 % позволяет выявлять раннее отторжение трансплантата [227, 253, 375]. С этой целью также может быть полезным измерение продольного стрейна правого желудочка, и его снижение ≥ 17 % должно вызывать настороженность [5]. Изменения в структуре и функции сердца при различных сердечно-сосудистых заболеваниях могут приводить к появлению участков с ранним или поздним сокращением миокарда, так называемой механической диссинхронии. Одним из эффективных способов лечения ХСН является сердечная ресинхронизирующая терапия, позволяющая уменьшить электромеханическую неоднородность

миокарда желудочков и связанную с ней внутрисердечную диссинхронию [239, 244, 248, 249]. На сегодняшний день существует множество эхокардиографических методик выявления внутрисердечной диссинхронии у больных с ХСН [44, 416]. В то же время результаты многоцентровых исследований не дают оснований использовать их в качестве надежного критерия отбора пациентов для сердечной ресинхронизирующей терапии. Определенные надежды в плане выявления внутрисердечной диссинхронии связывают с применением стрейна. В исследовании STAR было установлено, что асинхронность показателей радиального и циркулярного стрейна позволяет спрогнозировать успешность сердечной ресинхронизирующей терапии [341]. Позднее эти результаты были подтверждены исследованиями MUSIC и MADIT-CRT. При этом увеличение уровня глобального продольного стрейна ассоциировалось со снижением смертности пациентов [239]. Данные исследований свидетельствуют о том, что оценка диссинхронии миокарда с помощью стрейна является более надежной и воспроизводимой, чем традиционные эхокардиографические подходы. Исследование деформации миокарда может использоваться для оценки функции миокарда у больных с клапанной патологией, особый интерес представляют бессимптомные пациенты [322, 348, 375, 408]. У лиц с тяжелым аортальным стенозом и нормальной фракцией выброса ЛЖ нарушение продольного стрейна пропорционально степени клапанного стеноза. У симптомных пациентов с тяжелым аортальным стенозом, являющихся кандидатами к оперативному лечению, снижение продольного стрейна служит важным прогностическим фактором, превосходящим по значимости шкалу EuroScore, анамнез ИБС, величину ФВ ЛЖ [340]. Снижение глобального продольного стрейна ЛЖ отмечается при выраженной бессимптомной аортальной недостаточности [341], умеренной или тяжелой степени митральной регургитации и может быть чувствительным маркером для раннего выявления нарушения сократительной способности миокарда. Незначительный прирост глобального продольного стрейна ($< 2\%$) при проведении стресс-ЭхоКГ у пациентов с первичной тяжелой бессимптомной

митральной регургитацией может прогнозировать появление дисфункции ЛЖ после оперативного лечения [223].

Таким образом, в настоящее время нет единого мнения о применении показателей стрейна для диагностики нарушения расслабления миокарда.

1.3. Влияние нарушения функции эндотелия на развитие диастолической дисфункции левого желудочка

В патогенезе и клинике сосудистых осложнений артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, атеросклерозе и аортальном стенозе и других заболеваниях играет роль нарушение структурно-функциональной организации сосудистого эндотелия [10, 14, 11, 9, 35, 49, 251, 320, 321, 374]. Многочисленными исследованиями установлено, что эндотелий регулирует сосудистую проницаемость, выделяя вазоактивные вещества [13, 36], т.е. эндотелиоциты выполняют важнейшую метаболическую функцию, участвуют в регуляции сосудистого тонуса, адгезии лейкоцитов, тромбоцитов, роста сосудов, иммунобиологических свойств. Формируется «порочный круг», когда увеличение напряжения сосудистого сдвига приводит к вазоконстрикции. Последняя, в свою очередь, способствует увеличению уровня артериального давления, нарастанию гипертрофии левого желудочка и формированию атеросклеротической бляшки [9]. Этот процесс сопровождается выраженными нарушениями сигнальных функций клеток эндотелия [101]. Торможение экспрессии и активности eNOS при гипертонической болезни, сопровождающееся ДЭ, может вызвать ряд факторов: гипоксия, TNF, интерлейкин 1 β , ЛПНП, активные формы кислорода, эндогенные ингибиторы NOS и др. Может иметь место и генетическая природа снижения экспрессии eNOS, о чем свидетельствуют структурные изменения eNOS-гена у больных гипертонической болезнью еще до начальных проявлений болезни [77].

У больных гипертонической болезнью выявляется эндотелиальная дисфункция, в которой основную роль играет образующийся пероксинитрит,

продолжает поддерживаться и другими патогенетическими взаимодействиями. В связи с этим, ранняя диагностика дисфункции эндотелия будет способствовать выявлению группы больных гипертонической болезнью, у которых есть вероятность нарушения деформации и расслабления левого желудочка с последующим развитием сердечной недостаточности.

Эндотелий осуществляет ряд важнейших функций: модулирование тонуса сосудов, регуляцию транспорта растворенных веществ в клетки сосудистой стенки, рост этих клеток, формирование внеклеточного матрикса, защиту сосудов от возможного неблагоприятного действия циркулирующих клеток и субстанций, регуляцию хемотаксических, воспалительных и репаративных процессов в ответ на локальное повреждение [46, 67, 378]. Эти функции эндотелий сосудов осуществляет путем синтеза и выделения ряда биологически активных соединений. Среди них наибольшее значение имеет оксид азота (NO), оказывающий различного рода биорегуляторные влияния на структуру и функции сосудов, а также клеток крови [62]. Вместе с тем, NO обладает рядом свойств, имеющих важное значение для физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы, что объясняет большой интерес к этой молекуле с точки зрения развития дисфункции эндотелия — ведущего патогенетического фактора многих заболеваний сердца и сосудов.

В последнее время в литературе значительное внимание уделяется качественному и количественному составу циркулирующих эндотелиальных клеток, который рассматривают как биомаркер (диагностический и прогностический) сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь - атеросклероза. Количество циркулирующих эндотелиоцитов отражает соотношение между процессами повреждения и восстановления сосудистой стенки [39, 97, 224].

Результаты экспериментальных и клинических исследований последних лет подтвердили концепцию о важной причинно-следственной взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией (ЭД) и прогрессированием и/или развитием артериальной гипертонии [91, 222]. Уменьшение продукции NO в эндотелиальных клетках и их дисфункция при различных заболеваниях ССС, и в

частности при АГ, может быть результатом торможения NOS. Последнее сопровождается существенными изменениями сигнальных функций клеток эндотелия [84]. Торможение экспрессии и активности eNOS при гипертонической болезни, сопровождающееся ДЭ, может вызвать ряд факторов: гипоксия, туморнекротизирующий фактор, интерлейкин 1β , липопротеиды низкой плотности (ЛПН), реактивные формы кислорода, снижение уровня кофакторов eNOS, эндогенные ингибиторы NOS и др. В некоторых случаях может иметь место и генетическая природа снижения экспрессии eNOS, о чем свидетельствуют структурные изменения eNOS-гена у больных эссенциальной гипертонией японцев [64, 252], а также снижение синтеза NO в сосудах и их эндотелийзависимой дилатации у подростков с первичной АГ задолго до начальных проявлений болезни. Существуют многочисленные подтверждения того, что ЭД играет важную роль в развитии осложнений АГ. Так, показано, что ЭД может способствовать развитию атеросклероза путем повышения агрегационных способностей моноцитов и тромбоцитов, модуляции гиперкоагуляции и нарушения окисления ЛНП. Окисленные ЛНП увеличивают тонус сосудов, их сократимость за счет подавления действия эндотелийзависимых вазодилататоров и повышения экспрессии эндотелина, стимулируют пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, пролиферацию и инфильтрацию моноцитов в субэндотелии (с последующим превращением их в макрофаги), увеличивают выработку эндотелиальными клетками адгезивных молекул, хемотаксисного белка, стимулируют агрегацию и прилипание к клеткам эндотелия лейкоцитов и тромбоцитов, образование последними тромбоцитарного фактора роста, повышают коагуляционную активность эндотелия, индуцируя выделение им тканевого фактора (TF) и подавляя фибринолиз; повышают образование реактивных форм кислорода, увеличивают апоптоз и др. [59]. Помимо ростковых факторов процессу ремоделирования способствует повышенное артериальное давление (АД): длительное воздействие повышенного АД на стенку сосудов приводит к ДЭ, в результате чего возрастает тонус гладких мышц сосудов и запускается процесс сосудистого ремоделирования, одним из

проявлений которого является утолщение мышечного слоя сосуда, и, соответственно, уменьшение диаметра просвета. Повышение сосудистого сопротивления — один из ключевых факторов становления и прогрессирования АГ. К настоящему времени имеются многочисленные подтверждения того, что ЭД может быть связана с первичным генетическим дефектом. Также исследовали генотип ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) у больных АГ и показали, что уровень фактора Виллебранда и ЭД встречались достоверно выше у больных с *DD* генотипом АПФ, чем у пациентов с *I/D* генотипом [127]. Современная эндотелиология отводит ведущее место в патогенезе ЭД оксиду азота. Точнее, нарушению той функции, которую NO выполняет в здоровом эндотелии [2]. Угнетение эндотелий — зависимого расслабления сосудов в значительной степени связано с абсолютным или относительным дефицитом эндотелиального NO, который проявляется снижением концентрации нитритов и нитратов в плазме крови и моче [203]. Дефицит NO при гипертензии может быть обусловлен снижением активности NOS, разрушением или захватом NO свободными радикалами и/или ослаблением действия NO на гладкую мышцу. Стимулирование эндогенного синтеза NO при гипертензии в значительной степени нормализует эндотелий — зависимое расслабление и снижает АД [80].

Среди медиаторов, синтезируемых эндотелием, выделяют вазоконстрикторы (эндотелин I, ангиотензин II) и вазодилататоры (эндотелиальный гиперполяризующий фактор, простациклин и оксид азота [37, 191, 236]. Дисбаланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами с преобладанием последних приводит к так называемой эндотелиальной дисфункции [47]. Основное внимание исследователей в последние годы привлекает молекула оксида азота, являющаяся вазодилатирующим фактором. В нормально функционирующем эндотелии низкие уровни NO постоянно высвобождаются [12, 37]. Он образуется из условно незаменимой аминокислоты L-аргинина при участии NO-синтаз (NOS). Существуют три изоформы фермента NOS, две из которых постоянно функционирующие или конститутивные ферменты: нейрональная (NOS 1 или nNOS) и эндотелиальная (NOS 3 или eNOS)

NO-синтазы [26]. Эти изоформы постоянно экспрессируются в нейронах и эндотелиальных клетках (ЭК), для их активации необходимы ионы Ca^{2+} и кальмодулин [71]. Индуцибельная NOS (NOS 2 или iNOS) – это фермент, который экспрессируется и функционирует в ответ на действие эндотоксинов и провоспалительных цитокинов, бактериальных липополисахаридов, для ее активации практически не требуются ионы Ca^{2+} [7]. NO-синтазы осуществляют присоединение молекулярного кислорода к атому азота из терминальной гуанидиновой группы L-аргинина. В этой ферментной реакции участвует ряд вспомогательных факторов, включая никотиновые и флавиновые коферменты, тетрагидробиоптерин, ионы кальция, кальмодулин. NO образуется в организме при восстановлении неорганических нитратов и нитритов. Проникая из эндотелиальных клеток в гладкомышечные клетки (ГМК) сосудистой стенки, он активирует гем, содержащий фермент-растворимую гуанилатциклазу, в результате в ГМК повышается уровень циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и, соответственно, цГМФ-зависимых протеинкиназ, снижается концентрация Ca^{2+} и происходит расслабление сосудов [5]. Период полураспада для оксида азота исчисляется несколькими секундами в условиях *in vitro* и сотыми долями секунды *in vivo*.

Ключевым звеном формирования эндотелиальной дисфункции считают снижение уровня биологически активного NO, продуцируемого сосудистым эндотелием, или снижение его биодоступности. Важнейшим звеном в цепи механизмов, ведущих к развитию дефицита NO и ЭД при многих патологиях, в том числе и при сахарном диабете (СД), является дефицит концентрации L-аргинина, которая колеблется в зависимости от возраста и диеты. В норме концентрация этой аминокислоты составляет 45–150 мкмоль/л в сыворотке крови [181]. Количество проникающего в эндотелиальные клетки аргинина зависит от активности мембранно-связанной транспортной системы, активности аргиназы и других факторов. Повышение концентрации L-аргинина в эндотелиальных клетках сопровождается усиленным образованием промежуточного продукта метаболизма аргинина – NG-гидрокси-L-аргинина, облегчающего процесс

окисления аргинина NO-синтазой, а также тормозящего активность аргиназы [6, 161, 198]. С другой стороны, аргинин увеличивает секрецию инсулина [281, 300, 377], повышает синтез NO, активность eNOS, вызывая эндотелийзависимую вазодилатацию. Поступление L-аргинина в ЭК подвержено негативному влиянию окисленных липопротеинов низкой плотности и лизофосфатидилхолина, продукта реакции, катализируемой фосфолипазой, ассоциированной с липопротеинами низкой плотности [211, 216, 233]. ЛНП тормозят высвобождение NO эндотелиальными клетками и уменьшают эндотелийзависимую вазодилатацию [22, 104].

Второй причиной низкой биодоступности NO может быть повышенный уровень в плазме крови ассиметричного диметиларгинина – эндогенного конкурентного ингибитора eNOS, который препятствует нормальной продукции NO и может стать причиной развития дисфункции эндотелия и сосудистой инсулинорезистентности. Еще один механизм снижения продукции NO связан с повышенной продукцией активных форм кислорода и способностью NO взаимодействовать с ними. Это касается и сниженного уровня продукции NO при СД [45]. В некоторых случаях может иметь место и генетическая природа снижения экспрессии eNOS, о чем свидетельствуют структурные изменения (полиморфизм) eNOS-гена у больных эссенциальной артериальной гипертензией, а также снижение уровня экспрессии NO-синтазы и эндотелийзависимой вазодилатации у подростков с первичной артериальной гипертензией задолго до ее клинических проявлений [48].

Известно, что метаболизм L-аргинина в клетках протекает двумя путями [29]. L-аргинин посредством аргиназы гидролизует в орнитин и мочевины. Другой путь превращения L-аргинина в оксид азота и цитруллин катализируется NO-синтазой. Ферменты аргиназа и NO-синтаза конкурируют между собой за общий субстрат – L-аргинин [4, 15, 17, 240, 246].

По данным ряда современных авторов, повышение активности фермента цикла синтеза мочевины – аргиназы – наблюдается при многих патологиях, таких как СД, бронхиальная астма, гломерулонефриты, псориаз [134]. Рядом

исследований установлено, что ингибирование этого фермента способствует увеличению продукции оксида азота и предотвращению дисфункциональных нарушений в эндотелии [135].

Дефицит оксида азота вызывает снижение эффектов эндотелийзависимых вазодилататоров и повышение вазоконстрикторных влияний, изменение системной и региональной гемодинамики, повышение артериального давления, нарушение функционального состояния миокарда, увеличение экспрессии адгезивных молекул эндотелия и другие изменения [3, 151, 238, 327]. В результате экспериментов с блокадой NO-синтазы с помощью L-NAME происходило развитие артериальной гипертензии. Кроме того, развивающийся дефицит оксида азота проявлялся увеличением коэффициента эндотелиальной дисфункции, снижением концентрации стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови, гипертрофией миокарда, мышечного слоя сосудистой стенки. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, такие как гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, гипергомоцистеинемия, ожирение, гиподинамия, сопровождаются нарушением эндотелийзависимой вазодилатации [47]. При длительном воздействии повреждающих факторов происходит постепенное нарушение функционирования эндотелия [11, 133]. Способность эндотелиальных клеток освобождать релаксирующие факторы уменьшается, тогда как образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается, т. е. формируется состояние, определяемое как «дисфункция эндотелия». Происходят патологические изменения сосудистого тонуса (общего сосудистого сопротивления и артериального давления), структуры сосудов (структурной сохранности слоев сосудистой стенки, проявления атерогенеза), иммунологических реакций, процессов воспаления, тромбообразования, фибринолиза [9, 142, 289].

Ряд авторов приводит более «узкое» определение эндотелиальной дисфункции — состояния эндотелия, при котором имеется недостаточная продукция NO [38], поскольку NO принимает участие в регуляции практически

всех функций эндотелия и, кроме того, является фактором, наиболее чувствительным к повреждению.

Выделяют 4 механизма, через которые опосредуется эндотелиальная дисфункция [314, 315, 388]:

1) нарушение биодоступности NO вследствие:

снижения синтеза NO при инактивации NO-синтазы;

уменьшения плотности на поверхности эндотелиальных клеток мускариновых и брадикининовых рецепторов, раздражение которых в норме приводит к образованию NO;

увеличения деградации NO — разрушение NO наступает прежде, чем вещество достигнет места своего действия (во время оксидативного стресса);

2) повышение активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) на поверхности эндотелиальных клеток;

3) усиление выработки эндотелиальными клетками эндотелина-1 и других вазоконстрикторных веществ;

4) нарушение целостности эндотелия (деэндотелизация интимы), в результате чего циркулирующие вещества, непосредственно взаимодействуя с гладкомышечными клетками, вызывают их сокращение.

Таким образом, дисфункция эндотелия является универсальным механизмом патогенеза артериальной гипертензии, атеросклероза, цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности [38, 417]. Причем эндотелиальная дисфункция как сама способствует формированию и прогрессированию патологического процесса, так и основное заболевание нередко усугубляет эндотелиальное повреждение [119, 120].

При артериальной гипертензии у человека была доказана эндотелиальная дисфункция для периферической, коронарной микро- и макроциркуляции и почечного кровотока [220]. Хроническое ингибирование NO синтазы в эксперименте быстро приводит ко всем органическим последствиям тяжелой и

продолжительной артериальной гипертензии, включая атеросклероз и сосудистые органические поражения [231]. Эти экспериментальные данные подтверждают вовлечение NO в регуляцию АД, следовательно, его недостаток может приводить к гипертензии. Специфическая инактивация гена эндотелиальной NO-синтазы сопровождается увеличением среднего АД примерно на 15–20 мм рт.ст. [101]. Доказано, что пациенты, страдающие гипертонией, имеют меньший вазодилатирующий ответ на интраартериальное введение ацетилхолина по сравнению с контрольной нормотензивной группой [38]. Установлено наличие поражения эндотелийзависимой вазодилатации при эссенциальной гипертонии, которая, по-видимому, обусловлена нарушением синтеза и освобождением NO [40, 128]. Есть данные о связи повреждений системы L-аргинин–NO с увеличением вазоконстрикторных простагландинов. Доказано, что увеличение вазоконстрикторных простагландинов и свободных радикалов вызывает уменьшение активности NO. Однако еще остается множество вопросов о роли NO, механизмах его влияния на формирование и течение артериальной гипертонии [49]. Однако изменения эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у больных артериальной гипертонией далеко не однозначны. Существуют различные точки зрения на вопрос первичности эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертонии [234, 411]. По данным некоторых авторов, наблюдаемая при АГ дисфункция эндотелия является, скорее, следствием заболевания, чем его причиной, представляя преждевременное старение кровеносных сосудов из-за хронического воздействия высокого АД [221, 415].

Другие исследователи считают, что нарушение эндотелийзависимой вазодилатации при АГ является первичным феноменом, так как, во-первых, обнаруживается у потомков пациентов с эссенциальной гипертонией без повышенного артериального давления, во-вторых, отсутствует четкая корреляция с величиной АД, в-третьих, не нормализуется при снижении [220].

NO и сосудистое ремоделирование

Эндотелий освобождает вещества, которые поддерживают баланс между ингибированием и стимуляцией факторов роста. NO относится к факторам, ингибирующим рост. Дисфункция эндотелия с дефицитом NO, повышением экспрессии факторов роста, локальных вазоактивных веществ, протеинов и протеиназ матрикса может привести к сосудистому ремоделированию, повреждению структуры сосуда [9, 102].

Гипертензивные сосуды имеют утолщение средней оболочки, уменьшение просвета и увеличение внеклеточного матрикса. Увеличение массы гладкомышечных клеток повышает степень вазоконстрикции в ответ на нейрогормоны, приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления и таким образом способствует стабилизации и усугублению артериальной гипертензии [56]. В крупных артериях гипертрофия клеток и изменение внеклеточного матрикса уменьшают податливость и эластичность сосудистой стенки. Утолщение сосудистой стенки, лейкоцитарное пропитывание предрасполагает сосуды к развитию и прогрессированию атеросклероза [56]. Изменение структуры сосудов с нарушением функции ведет к таким осложнениям, как ишемия миокарда, инсульт, почечная недостаточность и т.д. [56, 57].

Эндотелиальная дисфункция и инсулинорезистентность

Наличие тесной взаимосвязи между метаболическими нарушениями и кардиоваскулярными заболеваниями не вызывает сомнения. Существует множество исследований, рассматривающих тонкие механизмы влияния инсулинорезистентности и гиперинсулинемии на уровень АД [58,59,60]. Установлено, что симпатическая нервная система и путь L-аргинина–NO играют главную роль в посредничестве действия инсулина на сердечно-сосудистую систему [129].

В настоящее время установлен и тот факт, что инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция, в том числе продукция NO, являются тесно

ассоциированными состояниями. Однако четко проследить причинно-следственные связи этих процессов пока не удастся.

Инсулин обладает сосудистым протективным эффектом за счет активации фосфатидил-инозитол-3-киназы в эндотелиальных клетках и микрососудах, что приводит к экспрессии гена эндотелиальной NO-синтазы и высвобождению NO эндотелиальными клетками и инсулин-обусловленной вазодилатации. Инсулин также содействует повреждающим сосудистым эффектам через митоген-активированную протеинкиназу за счет стимуляции различных факторов роста, что ведет к пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, продукции ими активатора плазминогена-1 и усилению процессов сосудистого ремоделирования и атеросклероза [60, 61, 62, 63, 64, 299].

При инсулинорезистентности показано уменьшение инсулин-опосредованной и поражение эндотелийзависимой вазодилатации. Представленные данные дают основание полагать, что эндотелиальная дисфункция является интегральным аспектом синдрома инсулинорезистентности и способствует ее усугублению, увеличению реактивности сосудов, что ведет к кардиоваскулярным осложнениям [58, 60].

Дискутируется вопрос о причинно-следственных взаимосвязях синдрома инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции. Несомненно, инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция, в том числе продукция NO, тесно связаны друг с другом и формируют порочный круг, приводящий к метаболическим и кардиоваскулярным заболеваниям.

Таким образом, эндотелий является новой терапевтической мишенью при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. И одним из путей коррекции эндотелиальной дисфункции является фармакологическая стимуляция эндотелийзависимого высвобождения монооксида азота [65, 158]. Нефармакологические вмешательства (диета, физические нагрузки, отказ от курения) влияют на эндотелиальную дисфункцию [69].

В экспериментальных исследованиях было выявлено, что диета с высоким содержанием жира приводит к развитию гипертонии за счет повышенного

образования свободных радикалов кислорода (супероксид анионов), инактивирующих NO [70].

Установлено, что благоприятный эффект на функцию сосудистого эндотелия оказывают полиненасыщенные жирные кислоты, антиоксидантные витамины (особенно токоферол и аскорбиновая кислота), фолиевая кислота, а также L-аргинин. Они улучшают эндотелийзависимую вазодилатацию как у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, так и у здоровых без факторов риска [9,10,69]. Высокое потребление соли подавляет действие NO в периферических резистивных сосудах на моделях АГ у животных [71]. В клинических исследованиях у пациентов с сольчувствительной АГ показано снижение продукции NO [72].

Физические упражнения вызывают увеличение NO, как у нормотоников, так и у пациентов с АГ [73, 74]. В экспериментальных исследованиях на животных выявлено, что после физических нагрузок происходит повышение эндотелиальной NO-синтазы, увеличение продукции NO. Также на фоне физических нагрузок было выявлено существование обратной связи: увеличение эндотелиального NO стимулировало экспрессию супероксиддисмутазы, которая защищает NO от разрушения свободными радикалами кислорода [75].

Курение является одним из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и вызывает повреждение эндотелиальной функции [9, 76]. Доказано нарушение вазомоторной активности эндотелия коронарных артерий у курильщиков с длительным стажем курения. Эндотелиальная дисфункция коронарных артерий курильщиков восстанавливалась при назначении L-аргинина, являющегося субстратом синтеза NO [77]. При гиперхолестеринемии длительное курение усиливает эндотелиальную дисфункцию за счет увеличения окисления ЛПНП [78]. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, вызванное курением, может быть обратимым у начинающих курильщиков [79]. Пассивное курение также повышает сердечно-сосудистый риск [9, 80]. В

эксперименте показано, что эндотелиальная дисфункция, вызванная пассивным курением, уменьшалась при применении L–аргинина [80].

У пациентов с артериальной гипертензией и СД 2 типа выявлена зависимость диастолической дисфункции и состояния эндотелиальной функции от длительности СД. Проба сокклюзионной гиперемией демонстрировала увеличение диаметра плечевой артерии, которое было получено только в группе пациентов, получающих эксенатид, хотя улучшение показателей углеводного обмена достигнуто в обеих группах. Таким образом, можно сказать, что в основе улучшения эндотелиальной функции лежит не только улучшение углеводного обмена, но и дополнительное вазопротективное действие аналогов ГПП-1, рецепторы которых обнаружены в эндотелии сосудов, сердце и во многих других органах и тканях. Вместе с тем в группе пациентов, получающих эксенатид, определены показатели, свидетельствующие и об улучшении диастолической функции у пациентов с СД 2 типа. Так, было отмечено увеличение соотношения Е/А, что позволяет говорить о кардиопротективном эффекте препарата уже в ходе шестимесячного курса лечения.

Гипертрофия левого желудочка является одним из наиболее распространенных осложнений, встречающихся у пациентов с артериальной гипертензией, и связанной с повышенной заболеваемостью и смертностью. Увеличение напряжения стенки ЛЖ является основным механическим фактором в развитии ГЛЖ. Однако недавние исследования показывают, что некоторые другие факторы, в том числе эндотелиальная дисфункция, могут играть значительную роль в развитии и поддержании ГЛЖ [104, 130]. Это может свидетельствовать о том, что эндотелиальная дисфункция предшествует измеримой ГЛЖ и что изучение методов лечения, направленных на нормализацию функции эндотелия, может ограничить развитие ГЛЖ. Распространенность данного осложнения у пациентов с артериальной гипертензией составляет от 40% до 55% [27, 36]. Резистентная артериальная гипертензия представляет собой экстремальный фенотип гипертензии,

характеризующийся высоким неконтролируемым артериальным давлением, несмотря на продолжительную терапию по меньшей мере тремя различными классами антигипертензивных препаратов, включая мочегонное средство. Недавние исследования показывают, что высокая восприимчивость пациентов с этим заболеванием к ремоделированию левого желудочка может быть связана с их худшим эндотелиальным статусом [114, 201, 406].

Из-за тесной взаимосвязи между эндотелиальными аномалиями и ГЛЖ у пациентов с артериальной гипертензией все большее число исследований было сосредоточено на значении параметров эндотелиальной дисфункции в диагностике и лечении гипертрофии сердца [12, 58, 376]. Механизмы десквамации эндотелиальных клеток от стенок сосудов включают их механическое повреждение и/или апоптоз, протеолиз белков субэндотелиального матрикса или дефицит якорных белков [89]. Было обнаружено, что повышенное количество десквамированных эндотелиоцитов связано с повышенным сердечно-сосудистым риском, а также с ухудшением сердечно-сосудистых исходов [43, 298].

Признаки поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии включают ГЛЖ на ранних стадиях и дилатацию с дисфункцией левого желудочка на поздних стадиях декомпенсации [25, 407]. И то, и другое было связано с увеличением частоты желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [43]. Увеличение толщины стенки левого желудочка является механизмом адаптации к хронической перегрузке давлением при артериальной гипертензии, который позволяет левому желудочку поддерживать объемный выброс при повышенном систолическом давлении. Гипертрофия является фактором риска заболеваемости и смертности при артериальной гипертензии – наличие ГЛЖ ухудшает прогноз у пациентов с артериальной гипертензией [2, 49]. Это означает, что более раннее распознавание, а также лучшее понимание гипертрофии сердца могут привести к более эффективным терапевтическим стратегиям в отношении этого фактора сердечно-сосудистого риска.

Оксид азота играет центральную роль в функции эндотелия. Экспериментальные исследования установили, что NO, высвобождаемый эндотелиальными клетками, оказывает несколько специфических эффектов на функцию миокарда, аналогично эндотелиальной регуляции функции сосудистой стенки [55, 81, 293]. В частности, к ним относятся избирательное усиление расслабления миокарда, диастолическая функция ЛЖ и снижение потребления O₂ миокардом [5]. Более того, следует учитывать, что эндотелиальные клетки выделяют другие факторы вазодилатации и сосудосуживания, которые модулируют сердечную деятельность, а их дисбаланс способствует патологическому ремоделированию сердца [107]. Соответственно, повреждение и/или дисфункция эндотелия оказывают большое влияние на нарушение расслабления миокарда и прогрессирование сердечной недостаточности [96, 396, 397, 410, 413]. В этом контексте параметры эндотелиальной дисфункции могут быть признаны потенциальными диагностическими и прогностическими биомаркерами процесса ремоделирования сердца у лиц с артериальной гипертензией, даже несмотря на то, что в крупных клинических исследованиях недостаточно доказательств.

Лишь несколько исследований демонстрируют взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией и ГЛЖ у пациентов с артериальной гипертензией. Так, у пациентов с артериальной гипертензией с ГЛЖ наблюдалась повышенная концентрация биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции, таких как молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), белок адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1) и Е-селектин [108]. Более того, повреждение эндотелия было независимо связано с возникновением ГЛЖ у пациентов с артериальной гипертензией [64]. Однако все ранее проанализированные параметры эндотелиальной дисфункции не являются высокоспецифичными, и их уровень подвержен вариабельности внутри пациента, а также сильно зависит от функции почек. Есть сведения, что большее количество десквамированных эндотелиоцитов, отражающих повреждение эндотелия, уже встречается у пациентов с артериальной гипертензией без ГЛЖ и продолжает расти у пациентов

с этим заболеванием с ГЛЖ. Есть результаты исследования [231, 309, 395], где показали, что пациенты с артериальной гипертензией имеют нарушенную функцию эндотелия, однако более выраженные нарушения у пациентов с гипертрофией левого желудочка. Эти наблюдения позволяют предположить, что повреждение эндотелия может произойти до развития ГЛЖ и внести значительный вклад в ремоделирование сердца. Более того, исследования показывают, что участие эндотелиальной дисфункции в гипертрофии сердца может быть механизмом, который обычно встречается при различных клинических типах гипертензии. Важный вопрос заключается в том, ограничивается ли нарушение эндотелия коронарным кровообращением или, скорее, распространяется в периферическом кровеносном русле. Имеются данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с неишемической сердечной недостаточностью, включая ГЛЖ, чаще наблюдается коронарная, а не системная эндотелиальная дисфункция [90, 391]. Было доказано, что нарушение коронарного эндотелия тесно связано со снижением экспрессии и активности NO-синтазы в сердечной ткани, что приводит к ухудшению сократимости сердца, ремоделированию сердца и фиброзу [43, 201]. Определяемое повышенное количество десквамированных эндотелиоцитов говорит о системном характере эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией, в том числе с ГЛЖ. Другие исследователи выявили периферическую эндотелиальную дисфункцию при ишемической, а также неишемической сердечной недостаточности [15]. Интересные результаты были в исследовании, которые продемонстрировали, что более низкий сосудо-расширяющий ответ на ацетилхолин и нитропруссид натрия, который отражает периферическую эндотелиальную дисфункцию, является ранним проявлением прогрессирования дисфункции левого желудочка и может даже предшествовать симптомам сердечной недостаточности [19]. Предполагается, что различные факторы, такие как ангиотензин II, альдостерон, катехоламины и цитокины, высвобождаемые поврежденными тканями, активируют стволовые клетки костного мозга, которые подвергаются дифференцировке и мобилизации. Однако в кровообращении

количество циркулирующих эндотелиоцитов регулируется другими механизмами, связанными с апоптозом [1,66]. Описанные механизмы могут также объяснить положительную взаимосвязь между десквамированными эндотелиальными клетками и параметрами гипертрофии левого желудочка, регистрируемыми на ЭКГ [109]. Исследования показали, что на количество эндотелиоцитов могут влиять возраст и пол [151]. Другие данные говорят о том, что на количество СЕРС могут влиять возраст и пол [108, 325, 393, 394]. Эта гипотеза основана на наблюдениях, свидетельствующих о том, что частота сердечно-сосудистых заболеваний ниже у женщин, занимающихся велоспортом, но после 45-54 лет она резко возрастает, достигая уровня мужчин соответствующего возраста в течение 10 лет после менопаузы [23]. Это явление, вероятно, связано с защитным действием эндогенных эстрогенов на сосудистую сеть. Влияние эстрогенов и других промоторов на эндотелий, включая уровень и функцию СЕРС, стало возможным механизмом этого [18, 214, 254, 401]. Среди мужчин с резистентной артериальной гипертензией наибольшее повышение циркулирующих эндотелиоцитов, указывающее на наиболее тяжелое повреждение эндотелия, наблюдалось у пациентов с осложнением ГЛЖ. Эти наблюдения подтверждают некоторые гендерные, возрастные, а также генетические различия в функции эндотелия [22, 255, 256, 257, 258, 259, 262, 380]. Этот процесс сопровождается нарушением регенерации эндотелия до возникновения ГЛЖ и имеет важные клинические последствия в плане развития сердечной недостаточности. Они дают представление о возможном биологическом механизме, лежащем в основе нарушения расслабления, и повышают шансы на разработку эффективной терапии для ее лечения. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для выяснения механизма, лежащего в основе влияния дисфункции эндотелия в патогенез нарушения диастолы ЛЖ.

1.4. Особенности развития сердечной недостаточности при изменении процессов фибрирования миокарда у больных гипертонической болезнью

Длительное течение АГ является одним из главных механизмов, лежащих в основе структурно-функционального ремоделирования. Этот процесс заключается в медленной прогрессирующей трансформации сердечной мышцы посредством молекулярных, метаболических и ультраструктурных изменений кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса, что приводит к повышенному отложению соединительной ткани и фиброзу [1, 49, 228, 297]. Такая структурная и затем функциональная модификация миокарда возникает из-за активации окислительного повреждения, увеличения пре- и постнагрузки, а также нейрогуморальных сдвигов, приводящих к развитию компенсаторной гипертрофии и последующему нарушению расслабления левого желудочка [201]. Непропорциональный рост массы миокарда сопровождается нарушением расслабления ЛЖ – диастолической дисфункцией левого желудочка. В свою очередь, фиброз приводит к снижению сократительной способности левого желудочка, к изменению проводимости и возбудимости, т.е. к нарушению электрофизиологических свойств [13, 305]. Также миокардиальный фиброз на фоне повышения артериального давления способствует снижению коронарного резерва даже при интактных артериях, увеличивается чувствительность сердца к ишемии, увеличивается потребность миокарда в кислороде и снижается перфузионное давление [14, 55]. Именно этими факторами можно объяснить появление жизнеугрожающих аритмий у пациентов с артериальной гипертензией.

Способность регулировать широкий спектр биологических реакций и нарушение баланса активности MMP обуславливают их участие в ряде патологических процессов: воспалительных, аутоиммунных, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых, инфекционных и онкологических заболеваниях [2, 14, 161, 379]. Изменение продукции MMP в различных тканях выявлено при болезнях Альцгеймера и Паркинсона, рассеянном склерозе, амиотрофическом латеральном склерозе, острых и хронических заболеваниях

почек, остеоартрите и остеопорозе, ревматоидном артрите, атопическом дерматите, псориазе, парадонтите, диабетической нефропатии, хроническом гломерулонефрите, первичной открытоугольной глаукоме, HTLV-1-ассоциированной миелопатии, вирусном и бактериальном менингитах, хроническом фолликулярном конъюнктивите, вызванном *Chlamydia trachomatis*, стафилококковом септическом артрите, туберкулезе, анафилактоидной пурпуре, респираторном дистресс-синдроме. Согласно исследованиям последних лет, важный вклад в становление артериальной гипертензии дают гены матриксных металлопротеиназ (MMP) [76, 349, 350, 412]. Эти ферменты имеют широкий спектр различных биологических функций, некоторые из них влияют на гидролиз некоторых компонентов внеклеточного матрикса, а также участвуют во многих патологических процессах сердечно-сосудистого континуума [104, 409].

Матриксные металлопротеиназы, являясь протеолитическими ферментами, которые продуцируются в миокарде, могут оказывать выраженное влияние на процессы ремоделирования левого желудочка. В настоящее время показано, что коллагеназа (матриксная металлопротеиназа 1 типа) влияет на деградацию именно наиболее сложно расщепляемых волокон коллагена путем гидролиза определенных пептидных связей в молекулах протеинов. С помощью тканевого ингибитора 1 типа контролируется активность фермента MMP1. Изменение уровня металлопротеиназы 1 типа и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа, возможно, может явиться маркером фиброза миокарда, а также и маркером фиброза сосудистой стенки [4, 139]. Критерием поражения органов-мишеней может быть увеличение значения пульсового артериального давления, связанного со снижением эластичности сосудистой стенки у больных с гипертонической болезнью [74]. При воздействии повышенного артериального давления постепенно утолщается средний слой стенки артерий, уменьшается их просвет и увеличивается содержание внеклеточного матрикса интерстициального коллагена. При этом может наблюдаться повышение систолического артериального давления и уменьшение диастолического возврата крови, что может привести к снижению диастолического артериального давления. В связи с этим

объяснима положительная корреляционная связь уровня TIMP-1, тормозящего металлопротеиназу 1 типа и утилизацию коллагена, со значением пульсового артериального давления, которое отражает степень жесткости сосудистой стенки и накопление коллагеновой ткани в сосудах, а также возможно наличие отрицательной корреляции между уровнем TIMP-1 и величиной диастолического артериального давления. Показателем, отражающим величину нагрузки давлением на органы-мишени, является гипертонический индекс времени и нормированный индекс площади [8], так как более точно, чем средние суточные значения артериального давления, отражают нагрузку давлением [91]. В исследовании было выявлено, что повышение значения индекса нагрузки давлением тесно коррелирует со снижением уровней MMP-1, что, возможно, обусловлено также и снижением деградации коллагена в миокарде левого желудочка сердца. В настоящее время многочисленные исследования показали, что степень выраженности органных изменений при артериальной гипертензии положительно коррелирует с вариабельностью уровня артериального давления в независимости от его средних величин [89, 351, 352]. Положительная связь значений вариабельности систолического артериального давления, пульсового давления с уровнями TIMP-1 может указывать также на то, что увеличение вариабельности АД связано со снижением деградации коллагена вследствие усиления ингибирования коллагеназы и увеличением жесткости миокарда. По данным исследования, уровень TIMP-1 положительно коррелирует с возрастом, мужским полом, индексом Кетле [10]. Однако в нашем исследовании подобных данных получено не было. Такая разница в результатах может быть объяснена тем, что во Фремингемском исследовании уровень TIMP-1 изучался в основном у здоровых людей, а в нашем исследовании — у больных АГ. Результаты немногочисленных зарубежных исследований свидетельствуют о том, что у больных АГ по сравнению со здоровыми людьми содержание в крови MMP-1 снижено, а уровень TIMP-1 повышен [11, 112]. Это позволило предположить, что снижение активности MMP-1 и повышение активности TIMP-1 свидетельствует о снижении внеклеточной утилизации у больных гипертонической болезнью (ГБ)

миокардиального коллагена. Это косвенно подтверждается тем, что у больных с гипертрофией ЛЖ имелось еще более значимое снижение содержание ММР-1 по сравнению с группой без гипертрофии ЛЖ. В большинстве исследований, изучавших уровень TIMP-1 у больных АГ, была обнаружена положительная корреляция концентраций TIMP-1 с ММЛЖ [10, 112]. Однако в другом исследовании, при обследовании 32 больных с гипертонической болезнью подобной корреляции обнаружено не было [328]. Возможно, что такое различие результатов обусловлено отличающимся контингентом больных и их количеством, а также особенностями статистической обработки материала. Выявленное повышение уровня TIMP-1 у больных с увеличенным ИММЛЖ свидетельствует о том, что масса миокарда увеличивается как за счет гипертрофии, так и вследствие увеличения содержания фиброзной ткани. В проведенном исследовании была выявлена положительная корреляционная связь между уровнями TIMP-1 и толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу. Однако, не было обнаружено корреляционных связей между уровнем содержания ММР-1 и TIMP-1 с ТЗС ЛЖ, что, возможно, обусловлено неоднородностью развития гипертрофии и фиброза в различных участках миокарда ЛЖ. По-видимому, утолщение межжелудочковой перегородки в большей степени было связано с фиброзными процессами. Известно, что характер гипертрофии ассоциируется с неодинаковым прогнозом жизни у больных. Больные с концентрической ГЛЖ имеют самый высокий сердечно-сосудистый риск, с эксцентрической ГЛЖ и концентрическим ремоделированием ЛЖ — промежуточный риск, больные с нормальной геометрией ЛЖ — наименьший риск. Данные литературы свидетельствуют о том, что наличие у больных концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ ассоциируется с достоверно более высоким содержанием ингибитора протеазы, которая в норме обеспечивает распад коллагена в миокарде. В опубликованных работах имеются противоречивые данные о наличии связи между содержанием в крови протеазы и ее ингибитора с ДД ЛЖ. Установлено, что в группе больных с наличием ДД ЛЖ содержание ингибитора протеазы выше, хотя и недостоверно (778 и 727 нг/мл, $p >$

0,05), чем у больных, не имеющих нарушения диастолической функции (по-видимому, из-за относительно небольшого количества больных). Фиброз является предиктором таких заболеваний, как гипертонической болезни, ХСН, фибрилляции предсердий и ИБС. В связи с этим возрастает интерес к неинвазивным способам определения фиброзных изменений в интерстициальном пространстве миокарда на фоне артериальной гипертензии с помощью специальных программных пакетов, которые послужат основой для оценки прогноза заболевания [268]. Процессы увеличения накопления коллагена в экстрацеллюлярном матриксе и диастолическая дисфункция – это механизмы развития сердечной недостаточности у пациентов с гипертонической болезнью [2]. Основным путем, реализующим профиброгенный эффект у больных гипертонической болезнью, является воздействие ангиотензина II на систему металлопротеиназы-1 и ее тканевого ингибитора [18]. Матриксные металлопротеиназы (ММП) являются эндопептидазами, которые непосредственно участвуют в расщеплении коллагена. При этом активированные ММП могут быть полностью заблокированы тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ (TIMP) [123].

При АГ происходит ремоделирование ЛЖ, финалом которого является нарушение диастолической и систолической функций, развитие синдрома застойной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, увеличение желудочковой эктопической активности с развитием фатальных аритмий. Перестройка коллагеновой сети при АГ характеризуется интерстициальной и периваскулярной аккумуляцией коллагена I типа, основного фибриллярного коллагена, за счет пролиферации фибробластов и увеличения синтеза коллагена в них, а также вследствие нарушения процессов деградации синтезированного коллагена. Это способствует развитию интерстициального, реактивного фиброза миокарда с повышением его жесткости и изменением геометрии ЛЖ [18, 132, 139]. Проведение прижизненной биопсии миокарда с определением объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК), безусловно, является золотым стандартом в диагностике миокардиального фиброза. Как посмертная, так и

прижизненная биопсия миокарда показала, что наряду с неравномерным увеличением массы миокарда происходит увеличение объемной фракции интерстициального коллагена миокарда у пациентов с гипертензией в сравнении с нормотензивными пациентами. Более того, гистологические признаки фиброза, такие как локальные скопления, эндокардиальный или интерстициальный фиброз, были выявлены на начальных этапах гипертензии у пациентов со средней степенью гипертрофии миокарда ЛЖ [139, 160]. Однако прижизненная эндомиокардиальная биопсия является травматичным методом диагностики и не может широко использоваться в клинической практике. Кроме того, данные биопсии могут объективно отражать состояние всего миокарда лишь в том случае, если биоптаты взяты как минимум из пяти участков левого желудочка. Установлено, что существуют значимые отличия показателей ОФИК миокарда по данным двух биопсий из одного желудочка. Так, значение диаметра волокон варьировало от 18,6 до 28,9 %, а ОФИК – от 18,6 до 80,4 % [113]. Показано, что профиброгенный эффект ангиотензина II реализуется посредством воздействия на систему матриксных металлопротеиназ и тканевого ингибитора. Считается, что при АГ дисбаланс комплекса MMP-1–TIMP-1 происходит в сторону повышения содержания TIMP-1 и снижения содержания MMP-1, что приводит к чрезмерному накоплению коллагена и формированию реактивного фиброза миокарда [27, 139, 267, 271, 339, 340, 360, 362, 363, 364]. В литературе широко представлены данные исследований, посвященных изучению информативности определения сывороточных маркеров нарушения обмена коллагена в диагностике миокардиального фиброза у больных АГ. Большой интерес представляет исследование, в котором установлена связь количества терминального пропептида проколлагена I типа с миокардиальным фиброзом у пациентов с АГ. В исследование было включено 26 пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, которым была произведена эндомиокардиальная биопсия межжелудочковой перегородки для определения ОФИК [139]. Также исследовались данные биопсии 10 лиц с нормальным АД. У всех пациентов с АГ отмечалось достоверное повышение ОФИК в сравнении с нормотензивными

пациентами. Уровень терминального пропептида проколлагена I у гипертензивных пациентов с выраженным миокардиальным фиброзом (ОФИК – $7,60 \pm 0,44$ %) составил 140 ± 13 мг/л, у гипертензивных пациентов со слабо выраженным фиброзом (ОФИК $4,08 \pm 0,21$ %) – 108 ± 6 мг/л, у лиц с нормальным АД (ОФИК $1,95 \pm 0,07$ %) – 70 ± 5 мг/л. Были исследованы 84 пациента пожилого возраста, страдающих артериальной гипертонией II стадии, в результате чего обнаружены достоверные различия между практически здоровыми и больными АГ пожилого возраста, наиболее выраженные по уровню сывороточных маркеров TGF- β 1 и TIMP-1 [88, 139, 200]. Таким образом, экспериментальные и клинические исследования позволяют сделать вывод, что компенсаторное снижение сывороточного уровня и активности MMP-1 и увеличение активности TIMP-1 при повышении артериального давления способствуют упрочению коллагеновой интерстициальной сети для противостояния повышенному функциональному напряжению миокарда, приводя в последующем к ремоделированию сердца и формированию диастолической дисфункции.

1.5. Влияние полиморфизмов РААС на течение гипертонической болезни

В последние годы проводятся исследования, которые посвящены влиянию полиморфизмов различных генов при гипертонической болезни для оценки их взаимосвязи. На рецептор I типа ангиотензина II воздействует ангиотензин II, который суживает просвет сосудов, что, в свою очередь, влияет на повышение АД. Также известно, что рецептор II типа ангиотензина II, действует противоположно и расширяет сосуды, а также снижает уровень артериального давления. Рецептор I типа ангиотензина II может регулироваться различными механизмами [16, 173, 199, 207, 276, 277, 313, 330, 370, 399]. На экспрессию данного рецептора могут влиять глюкокортикоиды, инсулин, альдостерон, эстроген, ЛПНП, натрий, а также прогестерон. Во многих исследованиях показано, что гиперхолестеринемия, особенно повышение сывороточного уровня ЛПНП, играет фундаментальную роль в патогенезе как артериальной гипертензии, так и атеросклероза. Чувствительность к ангиотензину II повышается посредством влияния повышенного уровня ЛПНП на матриксную РНК [145, 230, 337]. Сосудосуживающий эффект ангиотензина II также реализуется через рецептор I типа. В связи с этим, количество данного рецептора и определяет уровень эффективности ангиотензина II. Существуют четыре основных варианта регуляции рецептора I типа ангиотензина II. Первый реализуется с помощью активации AGTR1 ангиотензином II, что уменьшает количество данного рецептора в мембране клетки. Второй путь - когда длительное воздействие ангиотензином II ведет к уменьшению продуцирования ангиотензина II посредством протеинкиназ. И третий вариант - неоднородное сплайсирование м РНК в структуре рецептора I типа может видоизменить трансляцию белка рецептора I типа. И, в-четвертых, эти механизмом может стать регулирование экспрессии гена AGTR1 [16, 283, 284]. Принимая во внимание факт, что AGTR1 участвует в прогрессировании атеросклероза и находится в коронарных сосудах, были изучены взаимосвязи между генами AGTR1 и ACE и

риском развития острого ишемического повреждения миокарда. Эта работа показала, что полиморфизм *A1166C* гена *AGTR1* может явиться генетическим предиктором развития ОИМ, а конкретно носители генотипа *AGTR1CC* имели этот высокий риск ОИМ [34]. Также была показана регуляция этого рецептора гормонами эстрогенами [169]. Показано, что женщины в менопаузе меньше подвержены риску сердечно-сосудистых катастроф, а в период после наступления менопаузы риск резко возрастает. Такой эффект эстрогенов на развитие сердечно-сосудистых заболеваний связан с их воздействием на липидный обмен и снижение экспрессии гена *AGTR1*. Частота встречаемости *CC* генотипа *AGTR1* наблюдалась выше у женщин с повышенным артериальным давлением, по сравнению с женщинами без ГБ, а у мужчин такая закономерность не наблюдалась [46]. Генотипы *AC* и *CC* ассоциированы с более высокими цифрами артериального давления, по сравнению с генотипом *AA* у женщин. Это может быть связано с тем, что есть компоненты РААС у женщин, которые регулируются эстрогенами, потому что эстроген является промотором гена ангиотензиногена. Повышение уровня инсулина в крови также может действовать на повышение активности рецептора I типа ангиотензина II [127]. Кроме того, полиморфизмы гена *AGTR1* могут способствовать развитию артериальной гипертензии у пациентов с высоконормальными показателями артериального давления [15].

Полиморфизм гена *AGTR1* также является важным предиктором развития не только АГ, но и метаболического синдрома (МС) [42]. Показано, что носители генотипа *AGTR1CC* имели повышенный риск развития артериальной гипертензии по сравнению с носителями *AGTR1AA* генотипа. А пациенты, которые имели генотип *AGTR1CC* имели на 60% выше риск развития артериальной гипертензии по сравнению с пациентами с генотипом *AGTR1AA*. Также у носителей генотипа *AGTR1CC* увеличивался риск развития метаболического синдрома, причиной которого была повышенная склонность набора веса, а повышение АД ухудшало самочувствие пациентов. Также получены данные, что в чилийской популяции мужчин *AGTR1AA* генотип rs5186 гена ассоциирован с

повышенным риском развития метаболического синдрома по сравнению с женщинами данной выборки [20]. Есть сведения, что аллель *T* гена *AGTR1* и *T* аллель гена *CYP11B2* могут увеличивать риск артериальной гипертензии среди афроамериканцев, но не среди популяции латиноамериканцев [192]. Это может быть вызвано неравномерным сцеплением различных гаплотипов в генах ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а это, в свою очередь, может использоваться для понимания развития артериальной гипертензии в различных этнических группах. В различных этносах влияние полиморфизмов этих генов не одинаково. По результатам рассмотрения японской популяции больных артериальной гипертензией, полиморфизм *A1166CC* гена *AGTR1* не является генетически предрасполагающим фактором. Однако, *A1166CC* генотип встречается реже у азиатов по сравнению с кавказскими народами. При изучении китайской популяции выявили *rs12695895* и *Har5 (AGGAT)* гена *AGTR1* может быть генетическим предиктором артериальной гипертензии и могут быть связаны с развитием ГБ в китайской популяции больных [39, 390]. Полиморфизмы *A1166C* генотипа *AGTR1* чаще проявлялся у женщин по сравнению с мужчинами. Проведены исследования, которые были направлены на выявление связи между генами РААС, факторами гемостаза, липидного обмена, а также генами, отвечающими за дисфункцию эндотелия и повышение артериального давления, осложненного ОНМК [2,45,209]. По этим данным, полиморфизмы *A1166CC* гена *AGTR1* чаще встречаются у пациентов с артериальной гипертензией, осложненной ОНМК и были ассоциированы не только с параметрами гемодинамики, но и метаболического статуса, которые и определяли риск развития различных сердечно-сосудистых осложнений у данных пациентов с АГ. При изучении АГ в польской популяции больных, была выявлена ассоциация между полиморфизмами *G1675A* гена *AGTR2* и параметрами жесткости артериальной стенки, однако эта связь была независима от величины артериального давления. Также были проведены исследования, в которых участвовали пациенты из разных этнических групп и выявили, что полиморфизмы *A1166C* гена *AGTR1* не всегда являются предиктором развития

АГ [28]. Ангиотензиноген синтезируется в печени и является сывороточным глобулином, предшественником ангиотензина. Эстроген является промотором гена ангиотензина. Ген AGT контролирует синтез ангиотензиногена, который является сывороточным α -глобулином, молекулярная масса которого около 65 кДа. Ангиотензин синтезируется адипоцитами жировой ткани печени, под контролем эстрогенов, тиреоидных гормонов и глюкокортикоидов. Ренин, как протеолитический фермент влияет на превращение AGT в неактивный ангиотензин-I. Под действием ангиотензин-превращающего фермента также участвуют катепсина G, химаза, тонина и различных сериновых протеаз, ангиотензин-I превращается в ангиотензин-II, который и реализует сосудистый эффект через ангиотензиновые рецепторы [15, 170]. Этот ген находится в локусе 1q42-q43, он содержит 6 экзонов [18]. Показано, что ангиотензин является биопептидом с различными физиологическими спектрами действия. Они выделяются не только вазопрессорным эффектом, но и регулируют уровни артериального давления и почечной фильтрации, показатели водно-солевого обмена, также участвуют в регуляции стрессорных воздействий. Ангиотензин способен воздействовать также и на гладкомышечные клетки сосудов, что вызывает вазоконстрикторные реакции; изменяет продукцию оксида азота эндотелия сосудов и эндотелинов; воздействует на миокард, ангиотензин усиливает его сокращения и др. [19]. В гене ангиотензина выявлено более 40 точечных мутаций, которые расположены в основном в промоторных областях [20, 21]. Для подробного изучения механизма взаимосвязи между уровнем ангиотензина в плазме крови и полиморфизмами гена AGT, была секвенирована область гена AGT протяженностью почти 14,4 килобаз и проведена идентификация 44 однонуклеотидных полиморфизмов [220]. Наиболее исследованы варианты, взаимосвязанные с заменой цитозина (C) на тимина (T) в положении 704 (*T704C*), что приводит к замене метионина на аминокислоту треонин (*M268T*, *M235T*, rs5051) и C на T, соответственно, в положении 521 (*C521T*) и последующей замене аминокислот треонина на метионин (*T207M*, *T174M*, rs4762) [3, 250]. Был изучен полиморфизм промоторной области генов –

замена аминокислот гуанина на аденин в положении -6 (-6G/A). Данный полиморфизм сцеплен с полиморфизмом *M235T*, что может объяснить возможное значение его в изменении уровня экспрессии AGT и концентрации в плазме крови [26]. При исследовании полиморфизма *M235T (T704C)* гена ангиотензина было установлено, что наличие различных полиморфных аллелей может приводить к выраженному повышению уровня ангиотензина-I в плазме крови, что может сопровождаться увеличением уровня ангиотензина-II, в связи с этим данный полиморфизм считается ассоциированным с АГ [27]. При полиморфизме *M268T* у лиц с генотипом *TT* риск возникновения АГ не выявлен, у лиц с генотипом *TC* – повышен, у лиц с генотипом *CC* – высокий [28]. Получены данные, что наличие патологических аллелей в полиморфизме *T207M (C521T)* и *M235T* ведет к увеличению экспрессии AGT. Данные полиморфизмы наиболее часто встречаются у пациентов с артериальной гипертонией, а также могут быть ассоциированы с повышенным пульсовым давлением и другими сердечно-сосудистыми патологиями [10, 12, 29, 234]. Вместе с тем метаанализ результатов наблюдательных исследований в эпидемиологии, включающий огромное количество научных публикаций, размещенных в PubMed, Embase, OVID, библиотеках Cochrane, CNKI, базе данных WanFand, когда был использован чек-лист Newcastle-OttawaScale, не выявил взаимосвязь полиморфизма *M235T* с гипертрофической кардиомиопатией в европейских популяциях, в то время как в азиатских популяциях выявлена связь со спорадической формой гипертрофической кардиомиопатии [25, 36]. Были работы, анализировавшие полиморфизмы *M235T* гена AGT вместе с полиморфизмами *I/D* гена ACE. Было установлено, что риск развития инфаркта миокарда у гомозигот по аллелю *D* может быть повышен в 4-5 раз, у гомозигот по аллелю *235T* в 2 раза, у носителей генотипов *DD*, *TT* в 11 раз [37, 38]. ГЛЖ больше ассоциирована с диастолическим расслаблением ЛЖ, а нарушения показателей глобальной сократительной способности ЛЖ, могут отсутствовать. Рядом исследователей был предпринят анализ влияния полиморфизма гена AGT на поражение органов-мишеней при АГ, развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

Таким образом, значение полиморфизмов в системе генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при артериальной гипертонии в сочетании с гипертрофией левого желудочка несомненно. Однако, их основная роль в патогенезе развития диастолической дисфункции левого желудочка при эссенциальной артериальной гипертензии до сих пор остается не ясной. На сегодняшний день, однозначной интерпретации многочисленных данных нет и необходимы дальнейшие исследования.

1.6. Вклад нарушения вариабельности ритма сердца в развитие осложнений гипертонической болезни

В настоящее время имеется достаточно большой опыт изучения вариабельности ритма сердца у больных с различной сердечно-сосудистой, неврологической, эндокринной и другой патологией. В последние годы большое внимание многими исследователями уделяется роли вегетативной нервной системы в патогенезе различных заболеваний [1, 214, 392]. Известно, что хроническая гиперактивность симпатического звена и/или снижение активности парасимпатического отдела ВНС увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений [2, 3, 89, 126]. Синдром вегетативной дистонии очень часто встречается при различных ситуациях, в том числе и при сердечной недостаточности [16]. Оценка состояния ВНС представляет собой непростую задачу. На сегодняшний день одним из наиболее информативных способов оценки состояния ВНС и ее регулирующего влияния на сердечный ритм является метод исследования вариабельности ритма сердца [14]. К числу несомненных преимуществ оценки ВРС следует отнести его простоту, доступность, неинвазивность и высокую информативность [3]. На сегодняшний день существует довольно большое количество визуальных и количественных методик анализа ВРС: методы временного анализа (статистические и геометрические), методы частотного анализа (оценка ритмограммы по Д.И. Жемайтисе и спектральный анализ), нелинейные методы (показатели скаттерограммы, энтропия сердечного ритма и др.) и вариационная пульсометрия по Р.М. Баевскому [57]. Временной анализ основывается на статистической оценке изменений длительности последовательных интервалов RR между синусовыми сокращениями с вычислением различных коэффициентов. Ряд параметров позволяет оценить быстрые (в течение 2-5 секунд) изменения ЧСС – rMSSD, pNN50%. Полагают, что значение этих показателей определяется

преимущественно ответом на воздействие парасимпатического отдела ВНС и являются в основном отражением синусовой аритмии, связанной с дыханием [301]. Ряд других показателей позволяет оценить более медленные колебания частоты синусового ритма. Самым распространенным из них является SDNN – это стандартное отклонение от средней длительности всех изучаемых синусовых интервалов RR. Значение SDNN – интегральный показатель, который характеризует ВРС в целом, а также зависит от ответа на воздействия как парасимпатического, так и симпатического отделов ВНС.

Мощность в диапазоне очень низких частот (VeryLowFrequency – VLF) – 0,003-0,04 Гц. Физиологическая природа этой составляющей спектра наименее изучена. Так, одни авторы считают, что мощность в этом диапазоне отражает активность ренин-ангиотензин -альдостероновой системы и терморегуляции [5]. Отношение мощности в диапазоне низких частот к мощности спектра в диапазоне высоких частот (LF/HF) является показателем баланса симпатической и парасимпатической активности. Данный метод применяется для ранней диагностики диабетической и алкогольной нейропатии [301], для оценки сохранности вегетативной регуляции сердечного ритма у больных хронической сердечной недостаточностью [1], артериальной гипертонией с ГЛЖ [3]. Однако максимальное количество исследований посвящено исследованию ВРС у пациентов с различными вариантами поражения сердца для стратификации риска жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти [15, 29, 34, 145]. Установлено, что снижение показателей ВРС является независимым предиктором смерти у пациентов с инфарктом миокарда и неблагоприятных исходов у больных как со стабильной, так и нестабильной стенокардией. Снижение ВРС является предиктором желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и внезапной смерти не только у больных с ИБС, но и с хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией [22]. Предполагается, что эпизоды внезапной смерти у больных АГ, особенно при наличии гипертрофии левого желудочка, связаны как с желудочковыми аритмиями, так и со снижением ВРС [3]. анализ спектральных, временных и геометрических показателей

вариабельности ритма сердца (BPC). LF, мс^2 - мощность в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц) – показатель симпатических механизмов регуляции; HF, мс^2 - мощность в диапазоне высоких частот (0,15-0,4 Гц) – маркер вагусных влияний; LF/HF – параметр баланса симпатической и парасимпатической активности; VLF, мс^2 - мощность в диапазоне очень низких частот (0,003-0,04 Гц) – маркер церебральной симпатико-адреналовой активности; Tr, мс^2 - общая мощность колебаний длительности интервалов R-R – интегральный показатель, характеризующий BPC в целом, отражает воздействие как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

Во временной плоскости оценивались следующие параметры: SDANN, мс – стандартное отклонение от средних длительностей синусовых интервалов R-R, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ; SDNN, мс – стандартное отклонение величин нормальных интервалов R-R – интегральный показатель баланса двух частей вегетативной нервной системы; SDNNindex, мс – средняя для стандартных отклонений от средних значений продолжительности синусовых интервалов R-R на всех 5-минутных участках записи ЭКГ; PNN50, % - доля последовательных интервалов N-N, различие между которыми превышает 50 мс; RMSSD, мс – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов N-N. Значения двух последних показателей определяются преимущественно влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Несмотря на то, что механизмы BCP все еще являются предметом изучения и обсуждения [13], на сегодняшний день преобладающей точкой зрения является то, что мощность в HF -спектре является одним из маркеров активности блуждающего нерва, в LF -спектре она указывает на выраженность симпатической модуляции BCP, в частности, система регуляции сосудистого тонуса, сосудодвигательного центра продолговатого мозга и оказывает модулирующее действие барорецепторов на последний, а в VLF -спектре это обусловлено влиянием надсегментарных (в первую очередь гипоталамических)

структур и отражает, по мнению большинства исследователей, состояние нейрогуморального и метаболического уровней регуляции [1, 13, 6, 210].

Основываясь на приведенных выше представлениях о физиологических корреляциях HF, LF и VLF, полученные данные (снижение HF, LF, VLF и TP) позволяют предположить, что по мере появления и нарастания тяжести артериальной гипертензии активность всех вышеперечисленных воздействий на ВСР снижается, и это снижение наиболее выражено у пациентов с артериальной гипертензией. Вышеупомянутые изменения, заключающиеся в преобладании центрального контура регуляции сердечного ритма над автономным, развиваются с возникновением и нарастанием тяжести артериальной гипертензии и достигают наибольшей выраженности у пациентов с гипертрофией левого желудочка сердца. Это изменение выраженности различных воздействий на ВСР по мере развития артериальной гипертензии в определенной степени отражает взаимосвязь различных факторов в патогенезе артериальной гипертензии [139]: начальный центральный очаг возбуждения, вызывающий повышение активности симпатического отдела ВНС, характерный для начальных стадий артериальной гипертензии и приводящий к подавлению активности блуждающего нерва не может привести к развитию стойкой и высокой артериальной гипертензии; для этого требуется усиление влияния нейрогуморальных систем, в первую очередь ренин-ангиотензин-альдостероновой, которая стабилизирует артериальное давление на более высоком уровне [208] и повышает энергоемкость реакций и процессов контроля [25].

Влияние артериальной гипертензии на изменения параметров ВСР было отмечено рядом авторов. Снижение ВСР было обнаружено у пациентов с артериальной гипертензией [109,307,308]. Они также обнаружили подавление симпатических и парасимпатических эффектов в сочетании с усилением гуморальных эффектов при гипертонии 2-й стадии по сравнению с гипертонией 1-й стадии [7]. Однако в этих исследованиях взаимосвязь ВСР с другими факторами гипертонии не изучалась. Имеются данные о прогрессирующем снижении как общей мощности

спектра, так и его компонентов по мере увеличения тяжести артериальной гипертензии [107].

На начальной стадии артериальной гипертензии, связанной с симпатической активацией, в некоторых случаях (в частности, при физической нагрузке) развивающаяся тахикардия способствует снижению как общей мощности, так и HF [1, 132]; при дальнейшем прогрессировании артериальной гипертензии снижение HF может быть объяснено прогрессирующим снижением барорефлекторной чувствительности [12].

BCP чаще всего исследуют у кардиологических пациентов с острым инфарктом миокарда, стенокардией, сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией [2, 114]. Исследования BCP у пациентов с артериальной гипертензией проводятся в основном в спектральной области. Многие авторы отмечают снижение показателей BCP при эссенциальной гипертензии [78, 257]. Крупномасштабное пятилетнее исследование выявило прямую корреляцию между снижением BCP и риском внезапной смерти при гипертонической болезни [44]. При изучении взаимосвязи BCP с артериальным давлением (АД) и длительностью артериальной гипертензии оказалось, что при легкой и умеренной артериальной гипертензии BCP была значительно ниже у пациентов с более высоким артериальным давлением и большей продолжительностью артериальной гипертензии [2]. Взаимосвязь между динамикой BCP и артериальным давлением в течение дня изучена недостаточно. Имеются данные о том, что у пациентов с артериальной гипертензией параметры, отражающие напряжение парасимпатической нервной системы (RMSSD, PNN50), обратно пропорциональны ночному уровню диастолического артериального давления, а уровень систолического артериального давления и нагрузка давлением имеют отрицательную взаимосвязь с мощностью вагусного компонента [41]. Другие авторы не обнаружили значимой взаимосвязи между показателями BCP и динамикой артериального давления в течение суток у пациентов с артериальной гипертензией разных возрастных групп [10, 270]. Во многих исследованиях состояние рефлексогенных зон изучается с использованием различных

функциональных тестов. Так, у пациентов с артериальной гипертензией было отмечено снижение ВСР, проявляющееся преобладанием симпатического компонента над парасимпатическим, а также нарушением адаптационной реакции на ортостаз [139, 190]. Гипертрофия миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией также связана с ВСР: пациенты с артериальной гипертензией и ГЛЖ имеют сниженную ВСР и нарушенный циркадный ритм по сравнению с нормотензивной контрольной группой [22]. Недостаточность блуждающего нерва лучше коррелирует со степенью ГЛЖ, чем с уровнем артериального давления или тяжестью гипертрофии сосудистой стенки [137]. При умеренной ГЛЖ у пациентов с артериальной гипертензией показатели ВСР оказываются сниженными значительно чаще, чем при начальных признаках ГЛЖ или ее отсутствии. Пациенты с артериальной гипертензией с ГЛЖ также имеют более высокую мощность низкочастотного спектра ВСР по сравнению с группой без признаков ГЛЖ [56]. При изучении суточных значений ВСР у пациентов с ГЛЖ выявлено статистически значимое снижение SDNN, RNN50, SDANN, Однако в других исследованиях с ГЛЖ не наблюдалось увеличения мощности низкочастотного компонента, а лишь снижение вагусного компонента, что привело к относительному преобладанию симпатической активности. В группе пациентов без ГЛЖ нормальная реакция на ортостатическую пробу проявлялась в виде повышенной симпатической активности, а при наличии ГЛЖ эта реакция почти исчезала. Особое значение имеет определение ВСР у пожилых пациентов с артериальной гипертензией [89]. При оценке соотношения парасимпатического и симпатического тонуса у пациентов с артериальной гипертензией оказалось, что у пациентов старше 60 лет мощность как низкочастотной, так и высокочастотной составляющих спектра ниже, чем у более молодых пациентов [28]. Гиперреактивность симпатической ВНС, выявляемая методом спектрального анализа ВСР у пациентов с артериальной гипертензией молодого и среднего возраста, отсутствует у пациентов пожилого возраста [31]. Выявленные изменения ВСР у пожилых пациентов с артериальной гипертензией указывают на дисбаланс симпатического и парасимпатического отделов ВНС с явлениями

вегетативной десинхронизации, что проявляется усилением симпатических влияний в ночное время [46]. У пожилых пациентов с лабильной артериальной гипертензией и в сопоставимой по возрасту группе без артериальной гипертензии изучали спектральные параметры ВСР в состоянии расслабленного бодрствования и интенсивного бодрствования после 15-минутной ортостатической нагрузки [96]. У пациентов с артериальной гипертензией по сравнению с контрольной группой наблюдалось значительное преобладание вклада VLF-волн и снижение LF- и HF-волн. В состоянии интенсивного бодрствования у пациентов с артериальной гипертензией наблюдалось меньшее. Было показано, что повышенная симпатическая и сниженная парасимпатическая активность, а также усиление центральных воздействий на ВСР связаны с неблагоприятным прогнозом, в частности, они тесно коррелируют с риском внезапной смерти и опасных для жизни аритмий [24], с обострением ишемической болезни сердца [3] и прогрессированием сердечной недостаточности [22], что свидетельствует об ухудшении прогноза по мере развития и нарастания тяжести артериальной гипертензии, а также подтверждает и дополняет существующие взгляды на этот вопрос.

Обратная зависимость ВСР от возраста была отмечена в ряде других исследований [8, 18]. Таким образом, выявленная корреляция возраста с HF в большей степени, чем с другими показателями, обусловлена тем, что активность парасимпатических влияний с возрастом снижается в большей степени, чем симпатических [42]. В работе [80] было обнаружено снижение зависимости ВСР с возрастом у пациентов с артериальной гипертензией по сравнению с нормотоническими пациентами, однако в литературе нет данных об уменьшении корреляции у пациентов с артериальной гипертензией по мере увеличения тяжести артериальной гипертензии. Это изменение характера взаимосвязи, которое, вероятно, может быть объяснено повышенной зависимостью ВСР от других факторов (которые, в свою очередь, подлежат дальнейшему изучению), подтверждает изложенный выше взгляд на проблему регуляции сердечного ритма

при артериальной гипертензии. По мере нарастания тяжести артериальной гипертензии изменений в сфере регулирования не происходит.

Получены данные свидетельствуют, что все наиболее выраженные изменения, рассмотренные выше в группе пациентов, в том числе на фоне новейшей антигипертензивной терапии, основных компонентов бета-адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), способствуют нормализации ВСР [24]. Это свидетельствует о качественных изменениях в системе регуляции сердечного ритма у пациентов с артериальной гипертензией, а также о недостаточной информации об осложнениях артериальной гипертензии с точки зрения ее влияния на ВНС.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

В одномоментное поперечное исследование включались пациенты, направленные на стационарное обследование в Клиническую больницу "РЖД-медицина" на станции Чита-2" с 2015 по 2019 гг. по поводу повышения артериального давления, согласно приказу Министерства транспорта № 428 "Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров на железнодорожном транспорте". Было тщательно обследовано 344 пациента, из которых всем требованиям отбора соответствовали 307 человек. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ЧГМА 31 января 2017 года (протокол № 83), получено добровольное информированное согласие пациентов.

Критерий включения в исследование: гипертоническая болезнь 1-2 стадии.

Критерии исключения:

- симптоматические артериальные гипертензии;
- сахарный диабет;
- сосудистые заболевания головного мозга (геморрагический, ишемический инсульт);
- заболевания сердца (стенокардия, инфаркт, реваскуляризация коронарных артерий);
- хронический алкоголизм;
- заболевания щитовидной железы;
- злокачественные новообразования;
- заболевания крови;
- воспалительные заболевания (острые и хронические в стадию обострения);
- ожирение при ИМТ более 40 кг/м².

2.1. Методы исследования

Общее клиническое обследование включало полный сбор анамнеза и физикальное исследование. Всем пациентам проводили комплексное инструментальное и лабораторное обследование: общий анализ крови и мочи, определение уровня креатинина, глюкозы крови, липидного спектра, ультразвуковое исследование почек и щитовидной железы, офтальмоскопия глазного дна, ЭКГ, рентгеноскопия органов грудной клетки.

Эхокардиографическое исследование

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Artida pro Toshiba (Япония) по методике Американской ассоциации эхокардиографии [282]. Измерения проводились в шести последовательных сердечных циклах с последующим усреднением полученных данных.

У всех пациентов оценивали следующие показатели:

- Конечный диастолический размер (КДР) левого и правого желудочков
- Конечный систолический размер (КСР) левого и правого желудочков
- индекс объема левого предсердия
- по методике Simpson рассчитывали конечный систолический и конечный

диастолический объемы левого желудочка (КСО и КДО, соответственно), а также ударный объем левого желудочка (УО ЛЖ):

- минутный объем сердца: $МО = УОЛЖ \times ЧСС$; толщина в диастолу межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка (ТМЖПд и ТЗСд, соответственно);
- относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ):

$ОТС\ ЛЖ = (ТМЖПд + ТЗСд) / КДР\ ЛЖ$; по формуле R. Devereux и N. Reichek рассчитывалась масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ):

$$ММЛЖ = 1,04 \times ((ТМЖПд + ТЗСд + КДР^3) - КДР^3) - 13,6;$$

- объем левого предсердия рассчитывался по формуле $[S1 \times S2 \times 8,5] / BNP$, где S1 – площадь левого предсердия в четырехкамерной позиции, S2 – площадь

левого предсердия в двухкамерной позиции, ВНР – верхне-нижний размер левого предсердия. Объем левого желудочка определяли в диастолу методом Симпсона в В-режиме.

систолическое укорочение: $\%FS = ((КДР\ ЛЖ - КСР\ ЛЖ) / КДР\ ЛЖ) \times 100\%$;

фракция выброса левого желудочка ($\%EF$):

$\%EF = ((КДО\ ЛЖ - КСО\ ЛЖ) / КДО\ ЛЖ) \times 100\%$.

Рассчитывались ММЛЖ, г и ИММЛЖ, г/м². Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) вычислялась по формуле R. Devereux и N. Reichek [145]: $ММЛЖ = 0,8 \times 1,04 \times [(КДР + ТМЖП + ТЗСЛЖ)^3 - КДР^3] + 0,6$, где КДР – конечный диастолический размер, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу. Все показатели индексировались к площади поверхности тела (ППТ). Площадь поверхности тела определялась по формуле: $ППТ\ (м^2) = 0,007184 \times P^{0,725} + B^{0,425}$, где P – рост, B – вес. 0,007184 – постоянный эмпирический коэффициент. Индекс массы миокарда левого желудочка рассчитывался как отношение ММЛЖ к ППТ. Гипертрофию ЛЖ констатировали при ИММЛЖ ≥ 115 г/м² у мужчин и ≥ 95 г/м² у женщин [145].

Для оценки трикуспидальной регургитации использовали четырёхкамерный срез сердца. Контрольный объем выставляли в пределах 2 - 3 мм. Угол между доплеровским лучом и направлением межжелудочковой перегородки был не более 30 градусов. Контрольный объем помещался непосредственно под створками трикуспидального клапана. Регургитация считалась значимой в случаях, когда обратный поток занимал не менее половины фазы систолы, а максимальная скорость кровотока составляла более 40 см/сек.

Определение наличия диастолической дисфункции левого желудочка по данным обычного и тканевого доплера

ДД ЛЖ оценивали с помощью импульсно-волнового режима доплеровской визуализации тканей на аппарате ArtidaproToshiba (Япония), проводили из апикального доступа на уровне четырех камер, доплеровский спектр регистрировали от медиального и латерального отделов фиброзного кольца

митрального клапана. Для получения максимальных значений скоростей при доплеровской визуализации тканей угол между направлением луча и продольным движением структур старались сделать минимальным. У всех пациентов оценивали ДД ЛЖ в соответствии с рекомендациями АОЭ/ЕАССВ-2016 г. [144, 361]. Для суждения о наличии ДД ЛЖ оценивали отношение $E/E_m > 14$, скорость медиальной части фиброзного кольца МК $E_m < 7$ см/с, латерального $E_m < 10$ см/с, индекс объема левого предсердия > 34 мл/м², максимальная скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с. Выявление 3 критериев и более расценивали как наличие ДД ЛЖ, при наличии 1 признака устанавливали нормальную ДД ЛЖ, обнаружение 2 из перечисленных критериев расценивали как неопределенный результат.

Определение деформации миокарда левого желудочка сердца

Систолическое сжатие (деформация миокарда) левого желудочка изучалось также на аппарате Artida pro Toshiba (Япония) методом двумерного серошкального В-модального изображения с помощью автоматической постобработки данных в программе 2D Wall Motion Tracking. Необходимым условием для визуализации являлось наличие адекватного и устойчивого сигнала ЭКГ с отчетливыми комплексами QRS и зубцом Р. Программное обеспечение обрабатывает изображение и даёт представление о движении стенки миокарда. Оценивались следующие параметры: конечный диастолический объем левого желудочка, конечный систолический объем левого желудочка и фракция выброса. Деформация исследовалась в базальном и медиальном отделах ЛЖ в 2D режиме, в глобальном аспекте и по шестисегментам (нижнему, заднем, латеральном, переднем, переднесептальном, септальном). В каждом отделе, кроме верхушечных сегментов, определяли среднее значение продольного, радиального и циркулярного стрейнов. Данные представлены в виде Ме [25;75]. Для изучения скрытой миокардиальной дисфункции изучены конечный систолический и диастолический (ESV и EDV, мл) объемы и фракция выброса (EF, %) на уровне медиального и базального сегментов. Данные показатели при гипертонической болезни ранее изучались только в глобальном аспекте.

Суточное мониторирование АД и ЭКГ

Суточное мониторирование АД и ЭКГ проводилось с целью верификации диагноза "Гипертоническая болезнь", параметры исследовали на системе "Кардиотехника" (Инкарт, Санкт-Петербург). Анализировали с помощью программы KTRResults 2 версия 2.4.

Средняя длительность мониторирования АД составила $22,4 \pm 2,04$ часа. Временной интервал между измерениями - 30 минут ночью и 15 минут днем. Обследуемые вели обычный образ жизни. Во время мониторирования пациенты указывали в дневнике наблюдений время бодрствования, время сна, физическую нагрузку. При этом, накануне исследования, за день, все наблюдаемые не принимали гипотензивные препараты. Эти данные впоследствии использовались для более корректной оценки полученных результатов. Нами рассчитывались следующие показатели:

- усредненные показатели систолического (САД), диастолического и среднего АД (ДАД), за все время наблюдений, отдельно за активный период бодрствования и пассивный период сна;
- максимальные и минимальные значения среднего АД, САД, ДАД за период наблюдения, а также за периоды бодрствования и сна;
- индекс времени— процент измерений АД, превышающих принятый за верхнюю границу нормы уровень в общем количестве регистраций, отдельно для САД и ДАД за 24 часа, периоды бодрствования и сна.

В качестве критериев АГ, в соответствии с рекомендациями Европейского общества по АГ [86], считали АД выше 140/90 мм рт.ст. и 125/75 мм рт.ст. в дневное и ночное время соответственной индекс времени выше более 30%.

Холтеровское мониторирование ЭКГ

По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ производился автоматизированный анализ спектральных, временных и геометрических показателей вариабельности ритма сердца (ВРС).

- LF, мс^2 - мощность в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц) – маркер симпатических механизмов регуляции;

- HF, мс^2 - мощность в диапазоне высоких частот (0,15-0,4 Гц) – маркер вагусных влияний;
- LF/HF – показатель баланса симпатической и парасимпатической активности;
- VLF, мс^2 - мощность в диапазоне очень низких частот (0,003-0,04 Гц) – маркер церебральной симпатико-адреналовой активности;
- Tr, мс^2 - общая мощность колебаний длительности интервалов R-R – интегральный показатель, характеризующий ВРС в целом, отражает воздействие как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

Временной анализ ВРС основан на статистическом анализе изменений длительности последовательных интервалов R-R между синусовыми сокращениями.

Во временной области оценивались следующие параметры:

- SDNN, мс – стандартное отклонение величин нормальных интервалов R-R – интегральный показатель баланса двух частей вегетативной нервной системы;
- SDANN, мс – стандартное отклонение от средних длительностей синусовых интервалов R-R, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ;
- SDNNindex, мс – средняя для стандартных отклонений от средних значений продолжительности синусовых интервалов R-R на всех 5-минутных участках записи ЭКГ;
- PNN50, % - доля последовательных интервалов N-N, различие между которыми превышает 50 мс;
- RMSSD, мс – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов N-N. Значения двух последних показателей определяются преимущественно влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Методика определения количества циркулирующих эндотелиоцитов

Фенотипическое окрашивание циркулирующих эндотелиальных клеток

Для определения количества циркулирующих эндотелиальных клеток в цельной крови и уровне экспрессии поверхностных маркеров проводили окрашивание клеток флуоресцентномечеными антителами к CD34, CD105, CD146, CD45. Для выявления живых и мертвых клеток использовали ионный краситель 7-AAD. Окрашивание проводили при +4°C в течение 15 мин. Во всех опытах использовали рекомендованное производителем количество антител. Для лизирования эритроцитов использовали коммерческий лизирующий/фиксирующий раствор OPTILYSE C (BeckmanCoulter). Окрашенные клетки не отмывали и подвергали цитофлуориметрическому анализу.

Проточная цитофлуориметрия

В работе использовали цитометр "Cytomics FC-500" фирмы BeckmanCoulter, укомплектованный лазером длиной волны 488 нм и стандартными фильтрами. На диаграмме малоуглового (FS) и бокового (SS) светорассеяния выделяли область событий, которые по значению этих параметров соответствовали живым лейкоцитам. CD45⁺CD146⁺-клетки, окрашенные флуоресцентномечеными антителами, а также долю экспрессирующих CD34 и CD105-клеток выявляли по уровню флуоресценции в соответствующих каналах. При каждом цитометрическом измерении анализировали не менее 500000 событий. Данные обрабатывали с помощью программ CXP Cytometer и Kaluza (BeckmanCoulter).

Определение концентрации эндотелина

Ход исследования: 20 мл концентрата промывочного буфера добавляли к 480 мл деионизированной или дистиллированной воды, чтобы получить 500 мл промывочного буфера. Раствор субстрата – красящие реагенты А и В – смешивали в равных объемах в течение 15 минут после использования. На одну лунку капали 200 мкл полученной смеси. Добавляли 5мл разбавителя калибратора RD5-48 (разбавленный 1:5) - к 20 мл деионизированной или дистиллированной воды,

чтобы получить 25 мл. Материалом клеточной культуры служила венозная кровь пациентов со средой для культивирования клеток 0,625 фмоль/мл. В качестве нулевого стандарта использовалась среда для культивирования клеток. Далее разбавляли супернатант клеточной культуры в соответствии с ожидаемой концентрацией культуральной средой. После этого вносили данные в программу, которая использовала стандартную кривую из стандартных значений. Концентрация эндотелина была оценена с использованием алгоритма 4PL.

Определение концентрации NO_2 и NO_3 в венозной крови

В основе методики лежит ферментативное превращение нитрата в нитрит нитратредуктазой. За реакцией следует колориметрическое определение нитрита в качестве азокрасителя, продукта реакции Грисса. Реакция Грисса основана на двухстадийной реакции диазотирования, в которой подкисленный NO_2 образует нитрозирующий агент, который вступает в реакцию с сульфаниловой кислотой с образованием иона диазония. Этот ион затем соединяется с N-(1-нафтил) этилендиамин с образованием хромофорного азопроизводного, которое поглощает свет при 540-570 нм. Реакция Грисса включает в себя окисление и нуклеофильную реакцию. Концентрации нитратов и нитритов, аналогичные тем, которые используются для стандартной кривой, добавляли как в буфер, содержащий предположительно мешающее соединение (соединения), так и в эквивалентный буфер, который не содержит предположительно мешающего соединения.

Ход исследования.

Забор крови проводили в специальный вакутейнер, используя ЭДТА, в качестве антикоагулянта. Центрифугировали 15 минут при 1000 g в течение 30 минут после сбора. Затем удаляли плазму и проводили анализ. Проводили 2-кратное разведение:

100 мкл отфильтрованной пробы + 100 мкл реакционного разбавителя. Рекомендованное 5-кратное разведение составляет 50 мкл отфильтрованной пробы + 200 мкл реакционного разбавителя. Затем добавляли 50 мкл образца в лунки. К нему добавляли 50 мкл реакционного разбавителя. Далее добавляли 50 мкл

реагента Грисса во все лунки. После перемешивания инкубировали 10 минут при комнатной температуре. Для определения концентрации нитратов в образце необходимо вычесть концентрацию эндогенного нитрита, измеренную с помощью анализа нитритов, из преобразованной концентрации нитритов. Добавляли 50 мкл реакционного разбавителя в пустые лунки. К нему добавляли 50 мкл нитратного стандарта в оставшиеся лунки. Добавляли 25 мкл NADH во все лунки. После этого полученный раствор смешивали с 25 мкл разбавленной нитратредуктазы во все лунки. Перемешивали и инкубировали в течение 30 минут при температуре 37°C. Затем добавляли 50 мкл реагента Грисса во все лунки. Создавали стандартную кривую, уменьшив данные с помощью компьютерного программного обеспечения, способного генерировать четырехпараметрическую логистическую (4-PL) подгонку кривой. Рассчитывали концентрацию нитрита, соответствующую среднему коэффициенту поглощения по стандартной кривой нитрита. А затем оценивали на наличие NO₂ - в анализе нитритов. Все образцы измерены ниже самого низкого стандарта, 3,12 мкмоль/л. Образцы также оценивали на наличие общего оксида азота (NO₂ -/NO₃ -) в анализе на восстановление нитратов.

Определение концентрации матричных металлопротеиназ и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа

Для изучения концентрации матричных металлопротеиназ и тканевого ингибитора применяли набор для иммуноферментного анализа на основе иммуносорбентов. Перед исследованием проводили центрифугирование при 1500×g в течение 10 минут при 2-8 °C для удаления остатков клеток. Затем осторожно встряхивали. Устанавливали 7 точек разведенного стандарта, таких как 10 нг /мл, 5 нг /мл, 2,5 нг /мл, 1,25 нг /мл, 0,625 нг /мл, 0,312 нг /мл, 0,156 нг/мл, и последние пробирки со стандартным разбавителем будут пустыми, как 0 нг. Добавляли по 100 мкл каждого разведения образцов в соответствующие лунки. Накрывали пластинчатым уплотнителем. Инкубировали в течение 1 часа

при температуре 37°C. Удаляли жидкость из каждой лунки. Добавляли 100 мкл рабочего раствора реагента обнаружения, закрывали лунки пластинчатым герметиком и инкубировали еще в течение 1 часа при 37°C. После промывания, добавляли 100 мкл рабочего раствора реагента. Микропланшет, входящий в этот набор, был предварительно покрыт антителом, специфичным к MMP1. Затем в соответствующие лунки микропланшета добавляли образцы с конъюгированным с биотином антителом, специфичным к MMP1, MMP2, MMP9. Затем в каждую лунку микропланшета добавляли авидин, конъюгированный с пероксидазой (HRP), и инкубировали. После добавления раствора субстрата, конъюгированное с биотином антитело и конъюгированный с ферментом авидин меняли цвет. Реакцию фермент-субстрат прекращали добавлением раствора серной кислоты, а изменение цвета измеряли спектрофотометрически при длине волны $450 \text{ нм} \pm 10 \text{ нм}$. Затем определяют концентрацию MMP1, MMP2, MMP9, TIMP1 в образцах путем сравнения образцов со стандартной кривой.

Определение концентрации альдостерона

Концентрация стандарта в исходном растворе составляет 10 нг/мл. В 7 пробирках, содержащих 0,5 мл стандартного разбавителя, проводили серию двойных разведений. Каждую пробирку тщательно перемешивали перед следующим этапом передач. Устанавливали 7 точек разведенного стандарта, таких как 10 нг /мл, 5 нг/мл, 2,5 нг /мл, 1,25 нг/мл, 0,625 нг /мл, 0,312 нг /мл, 0,156 нг/мл, и последняя пробирка со стандартным разбавителем будет пустой, как 0 нг/мл. Далее применяли 20 мл концентрата промывочного раствора (30×) 580 мл деионизированной или дистиллированной воды, чтобы приготовить 600 мл промывочного раствора. Строили стандартную кривую на графической бумаге log-log концентрация TIMP1 по оси y и поглощение по оси x с использованием программы curveexpert 1.30. Если образцы были разбавлены, то концентрацию, полученную по стандартной кривой, умножали на коэффициент разбавления.

Определение концентрации NP proBNP

После центрифугирования, к полученной плазме добавляли стандартный разбавитель, выдерживали 10 минут при комнатной температуре, затем встряхивали. Концентрация стандарта в исходном растворе составляла 20 000 пг/мл. В 7 пробирок, содержащих 0,5 мл стандартного разбавителя добавляли разбавленный стандарт для получения серии двойных разведений. Тщательно перемешивали каждый тубик перед следующим этапом. Устанавливали 7 точек разведенного стандарта, таких как 2500 пг/мл, 1250 пг/мл, 625 пг/мл, 312 пг/мл, 156 пг/мл, 78 пг/мл, 39 пг/мл, и последние пробирки со стандартным разбавителем будут пустыми, как 0 пг/мл. Разбавляли 20 мл концентрата промывочного раствора (30×) 580 мл дистиллированной воды, чтобы приготовить 600 мл промывочного раствора (1×). Результат оценивали вычислением средней нулевой стандартной оптической плотностью. Стандартную кривую на графической бумаге log-log с NT-концентрация proBNP по оси y и поглощение по оси x формировали с помощью программы curveexpert 1.30.

Полимеразная цепная реакция с электрофоретической детекцией

Определяли полиморфизмы в гене ACE (*AluIns/ DelI>D*), rs4646994, (SNP) в гене ангиотензиногена 1 AGT :521 C>T (*Thr 174 Met*), rs4762, в гене ангиотензиногена 2 AGT:704 T>C (*Met 235 Thr*), rs4762, в гене AGTR1(A1166C); A>C рецептора 1 типа ангиотензина-2, rs5186 и гена синтазы оксида азота, rs5370.

Исследуемым материалом для анализа является цельная венозная кровь. В пробирку типа «Эппендорф» с замком вносили 1000 мкл цельной крови. Центрифугировали со скоростью 3000 об/мин. при комнатной температуре в течение 5 мин. Пробирку выдерживали при –20°C (в морозилке) до полного замораживания форменных элементов (в течение 1 ч.). Полностью размораживали содержимое пробирки при комнатной температуре. Вносили в пробирку реактив «ДНК-экспресс-кровь». Его объем должен быть равен объему оставшихся в пробирке форменных элементов и плазмы (в примере объем

остатка равен ~550 мкл, суммарный объем остатка и реактива составил, таким образом, 1100 мкл). Содержимое пробирки в течение 10 сек. тщательно перемешивали на вортексе и капли осаждали на микроцентрифуге. Устанавливали пробирку в предварительно прогретый до 99°C термостат и выдерживали при 99°C в течение 25 минут и затем центрифугировали со скоростью 8000-14000 об/мин. при комнатной температуре в течение 1 минуты.

Полученный таким образом супернатант использовали в качестве исследуемого образца ДНК.

Ход исследования.

Подготавливали и маркировали пробирки для проведения амплификации вместимостью 0,2 мл в соответствии с количеством анализируемых проб плюс отрицательный контроль (К-). Для каждой пробы готовили 2 пробирки (1(Аллель 1) и 2(Аллель 2)).

Готовили амплификационную смесь из расчета на 1 пробу:

17,5 мкл разбавителя,

2,5 мкл реакционной смеси,

0,2 мкл Taq-полимеразы

Готовили 2 рабочие смеси: с реакционной смесью аллель1 и с реакционной смесью аллель 2. и перемешивали вортексированием и осаждали коротким центрифугированием.

Добавляли по 20 мкл соответствующей рабочей амплификационной смеси во все соответствующие пробирки, подготовленные для амплификации.

Добавляли во все пробирки по 1 капле (около 25 мкл) минерального масла и вносили по 5 мкл образца из обработанной анализируемой пробы в пробирку с рабочей амплификационной смесью аллель 1 и в пробирку с рабочей амплификационной смесью аллель 2 под слой масла.

В качестве отрицательного контрольного образца вносили разбавитель в объеме 5 мкл в оба типа реакционной смеси.

Пробирки закрывали и центрифугировали в течение 3-5 секунд при 1500–3000 об/мин при комнатной температуре на микроцентрифуге-вортексе. Общий объем реакционной смеси составляет 25 мкл.

Пробирки переносили в прогретый до температуры +94°C (установившаяся температура в режиме Пауза) программируемый термостат (амплификатор) и проводили амплификацию.

Разделение продуктов амплификации проводили методом горизонтального электрофореза

1. Заливали в аппарат для электрофореза ТАЕ буфер, приготовленный на дистиллированной воде разбавлением 50×ТАЕ в 50 раз (рН=8,3).
2. Приготавливали 3% агароза из расчета на 1 гель: к 1,5 гагарозы добавляется 1 мл 50×ТАЕ буфера и 55 мл дистиллированной воды .
3. Приготовленную смесь расплавляли в СВЧ-печи на небольшой мощности и добавляли к 50 мл расплавленной агарозы 5 мкл 1% раствора бромистого этидия. Перемешивали.
4. Расплавленную агарозу сразу же заливали в планшет для заливки геля. Для получения в агарозном геле карманов для нанесения образцов устанавливали на планшет гребенку, используя зажим типа «бульдог». После застывания агарозы осторожно вынимали гребенку из геля и переносили планшет с гелем в камеру для проведения электрофореза.
5. Вносили в карманы геля по 10-15 мкл амплификата в последовательности, соответствующей нумерации проб.
6. Подключали электрофоретическую камеру к источнику питания и задавали напряжение, соответствующее напряженности электрического поля 10-15 В/См геля (для камеры с расстоянием между электродами 27 см максимальное напряжение 150 В). Проводили электрофоретическое разделение продуктов амплификации в направлении от катода (-) к аноду (+). Контроль за электрофоретическим разделением осуществлялся визуально по движению полосы красителя. Полоса красителя должна пройти от старта 1,5-2 см (полосы

ампликонов будут опережать полосу красителя, оптимальное время разгонки—17 минут).

Визуализация результатов электрофореза

7. Вынимали гель из формы и переносили его на стекло УФ-трансиллюминатора.
8. Включали трансиллюминатор и анализировали результаты. Агарозный гель фотографировали в УФ-трансиллюминаторе с выводом данных на экран монитора компьютера. Фрагменты анализируемой ДНК проявляются в виде светящихся оранжево-красных полос под УФ-излучением с длиной волны 310 нм.

2.2. Дизайн исследования

Проводилось открытое, одномоментное, поперечное исследование. Фрагмент исследования с применением периндоприла - проспективное, продольное, открытое.

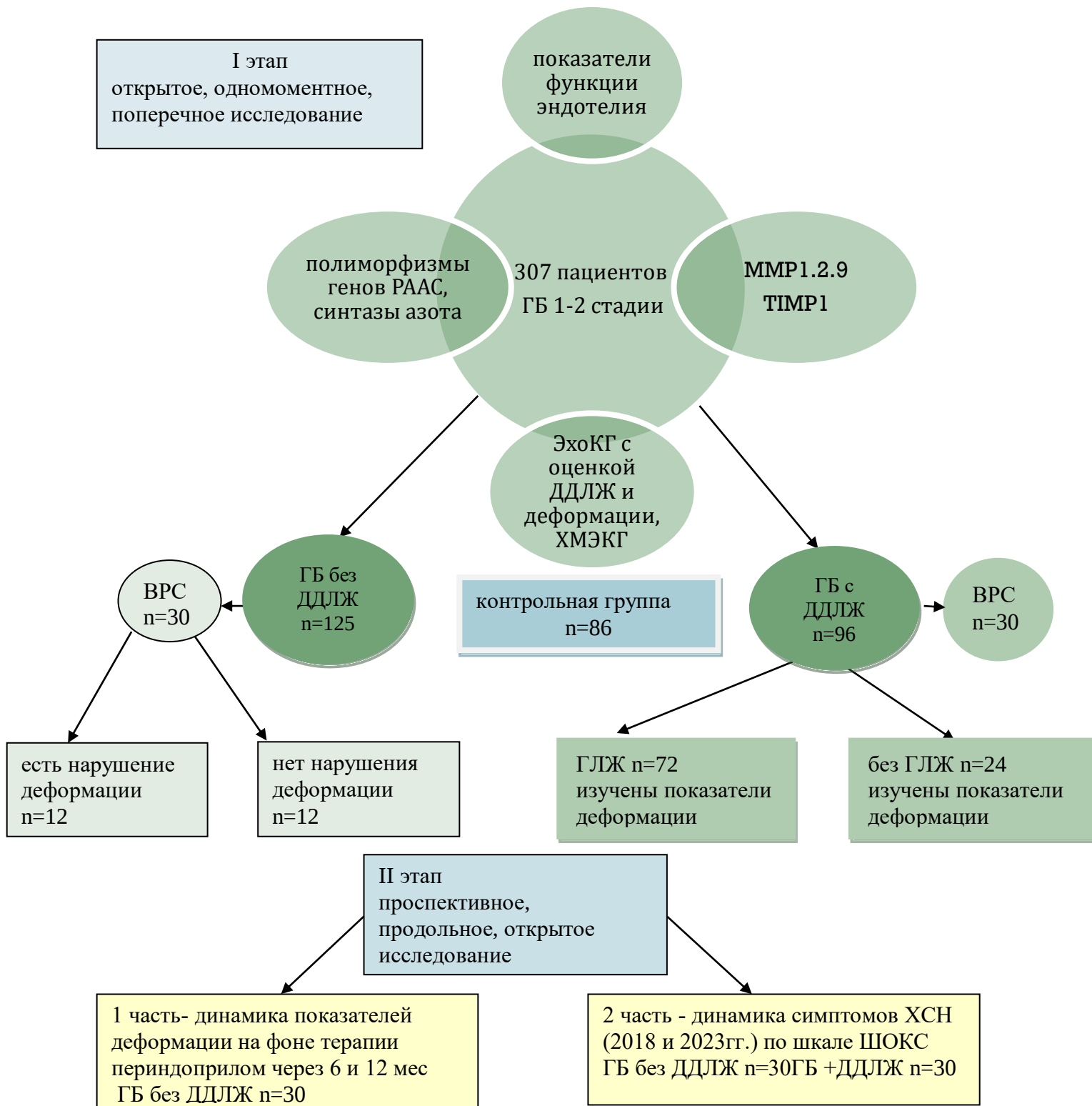


Рисунок 1. Дизайн исследования

2.3. Характеристика контрольной группы

Контрольную группу составили 86 человек без вредных привычек и признаков сердечно-сосудистых и других заболеваний, в возрасте от 38 до 45 лет (средний возраст составил $40,1 \pm 2,49$ лет у мужчин (54 человека) и $42,8 \pm 4,3$ у женщин (23 человека) и был сопоставим с пациентами 1 и 2 групп ($p=0,62$, $p=0,74$, соответственно). У лиц этой группы проводилось суточное мониторирование АД, холтеровское мониторирование ЭКГ, исследование полиморфизмов генов РААС, синтазы оксида азота, концентрации металлопротеиназ и тканевого ингибитора 1 типа, изучение эндотелиальной функции и эхокардиографическое исследование с тканевым доплером и оценкой деформации миокарда левого желудочка сердца.

2.4. Статистическая обработка полученных данных

При проведении статистического анализа мы руководствовались едиными требованиями для рукописей и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL).

Минимальный объем общей выборки исследования был рассчитан с учетом уровня значимости (0,05), уровня мощности исследования (0,8), размера генеральной совокупности (8000) и подтвержден при помощи номограммы Альтмана, а также путем использования методов Монте-Карло, в частности, модели подтверждающего факторного анализа. При определении объема выборки с помощью программы SPSS соблюдались три критерия: 1) остановка алгоритма происходила в случае отклонения значения более 10% для любого параметра в модели; 2) стандартное смещение ошибки для параметра, для которого оценивалась мощность, не превышала 5%; 3) оценка доверительных интервалов находилась в пределах от 0,91 до 0,98. При мощности исследования 0,9, стандартизированной разнице 0,3 для ординальных и 0,5 для непрерывных переменных, уровне значимости 0,05 минимальное число обследуемых составляет 280 человек. Минимальная численность исследуемых групп определена по формуле Лера и составила 25 человек.

Соответствие наблюдаемого распределения количественных величин нормальному закону оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка.

Учитывая распределение признаков изучаемых величин, данные в работе представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q₁;Q₃]. Все количественные признаки в нашем исследовании имели распределение отличное от нормального, поэтому для сравнения двух выборок непрерывных независимых данных применяли U-тест Манна-Уитни, скоррекцией полученных p-value с помощью теста Бенджамина-Хохберга, ввиду проведения процедуры множественного сравнения. Сравнение нескольких выборок (3 и более) данных непрерывного типа производили с помощью H-теста Крускала-Уоллиса. Корреляционный анализ проводился с помощью теста Спирмена, учитывающего ненормальный характер распределения выборок. Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей в исследуемой и контрольной группах использовали критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение таких данных происходило при помощи критерия χ^2 Пирсона, поправка Йейтса на непрерывность применялась в случаях, когда количество ожидаемых наблюдений хотя бы в одной из ячеек четырехпольной таблицы составляло менее 10. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Учитывая ретроспективный характер результативных и факторных признаков, оценка значимости происходила с помощью уравнения шансов. При этом статистическая значимость оценивалась, исходя из значений 95% доверительного интервала. После этого наиболее значимые данные были включены в базу данных, которая и легла в основу обучения конфигурации многослойного персептрона. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Statistica 10.0 (StatSoft, USA) и IBM SPSS Statistics 25.0 (International Business Machines Corporation, USA).

ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований

3.1.1. Клинические характеристики пациентов с гипертонической болезнью

В исследование включены 307 обследуемых. В наше исследование вошли пациенты с гипертонической болезнью 1 и 2 стадии заболевания. Диагноз устанавливали в соответствии с рекомендациями ЕОК/ЕОАГ 2018г. [86] на основании данных жалоб, наличия факторов риска, измерения АД в медицинском учреждении и суточного мониторингирования артериального давления в соответствии с пороговыми значениями: АД измеренное в медицинском учреждении дважды $\geq 140/90$ мм рт.ст., АД при суточном мониторингировании дневное (или в период бодрствования), среднее ≥ 135 и/или ≥ 85 мм рт.ст., ночное (или во время сна), среднее ≥ 120 и/или ≥ 70 мм рт.ст., среднее за 24 часа ≥ 130 и/или ≥ 80 мм рт.ст. Для определения стадии ГБ определяли наличие факторов сердечно-сосудистого риска и признаки поражения органов-мишеней.

Факторы сердечно-сосудистого риска у больных ГБ.

1. Демографические характеристики и лабораторные параметры:

- пол;
- возраст;
- курение;
- дислипидемия (принимался во внимание каждый из представленных показателей липидного обмена): ОХС $> 4,9$ ммоль/л и/или ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л и/или ХС ЛПВП у мужчин $< 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл), у женщин $< 1,2$ ммоль/л (46 мг/дл) и/или триглицериды $> 1,7$ ммоль/л;
- уровень мочевой кислоты (≥ 360 мкмоль/л у женщин, ≥ 420 мкмоль/л у мужчин);
- сахарный диабет;
- избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м²) или ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²);
- семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте;
- ранняя менопауза;
- малоподвижный образ жизни;

- психологические и социальные факторы;
- ЧСС в покое выше 80 ударов в минуту.

2. Поражение органов-мишеней:

- артериальная жесткость;
- каротидно-феморальная скорость пульсовой волны $> 10\text{ м/с}$;
- ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка (индекс Соколова-Лайона $> 35\text{ мм}$ или амплитуда зубца R в отведении AVL $> 11\text{ мм}$, корнелское произведение $> 2420\text{ мм}\cdot\text{мс}$ или корнелский вольтажный индекс $> 28\text{ мм}$ для мужчин и $> 20\text{ мм}$ для женщин);
- ЭхоКГ-признаки гипертрофии левого желудочка ($\text{ИММЛЖ} \geq 115\text{ г/м}^2$ у мужчин и $\geq 95\text{ г/м}^2$ у женщин);
- микроальбуминурия ($30\text{--}300\text{ мг/24ч}$);
- скорость клубочковой фильтрации $> 30\text{--}59\text{ мл/мин}$;
- лодыжечно-плечевой индекс $< 0,9$;
- ретинопатия.

3. Ассоциированные заболевания:

- цереброваскулярные заболевания: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака;
- ИБС: стенокардия, инфаркт миокарда;
- наличие атероматозных бляшек при визуализации;
- сердечная недостаточность;
- фибрилляция предсердий.

I стадию гипертонической болезни определяли при отсутствии поражения органов-мишеней и ассоциированных заболеваний. При этом у пациентов имелись факторы риска. II стадия ГБ устанавливалась при наличии поражения органов-мишеней ($\pm$ факторы риска), связанного с артериальной гипертензией и также при отсутствии ассоциированных заболеваний. Для достижения цели диссертации, пациенты с ГБ III стадии не включались в исследование. Также, в связи с этим, не изучали показатели пациентов с ГБ по стадиям.

Количество пациентов с I стадией болезни составило 102 человека (46,2%) и со II стадией – 119 больных (53,8%). Данная выборка обусловлена выполнением критериев исключения, поэтому пациенты с III стадией ГБ не вошли в исследование. Для достижения цели нашей работы мы выделили 2 группы больных с ГБ: 1 группа – пациенты с ГБ без диастолической дисфункции левого желудочка и 2 группа – пациенты с ГБ в сочетании с диастолической дисфункцией. Количество больных с ГБ без ДД – 125 человек (56,6%), 2 группу составили 96 обследуемых – 43,4% (рисунок 1). В нашем исследовании пациенты отбирались без проявлений сердечной недостаточности. ProBNP, показывающий на наличие сердечной недостаточности, был в пределах нормы.

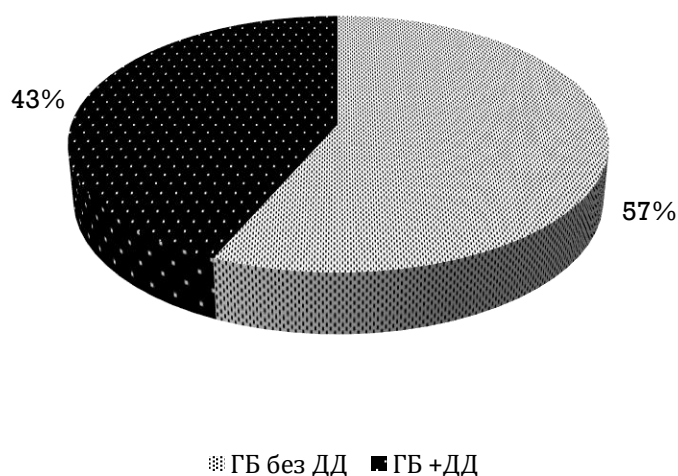


Рисунок 1. Распределение больных ГБ в зависимости от наличия диастолической дисфункции левого желудочка

Таблица 1 – Исходные характеристики обследуемых пациентов по факторам риска и поражению органов-мишеней

Характеристики	Исследуемые группы		Уровень значимости
	ГБ без ДД ЛЖ, n=125	ГБ+ДД ЛЖ, n=96	
Возраст, годы	42,8 [35,7; 49,2]	45,1 [38,3; 47,3]	p=0,74
Курение	32,0% (40/125)	63,5% (61/96)	p=0,001
Дислипидемия	78,0%(98/125)	81,0%(101/125)	p=0,067
Повышение уровня мочевой кислоты	7,0% (9/125)	8,0% (78/96)	p=0,56
Избыточная масса тела /ожирение	24% (30/125)	49% (47/96)	p=0,002
Семейный анамнез ССЗ	87% (109/125)	92% (88/96)	p=0,76
Тахикардия в покое	15% (19/125)	12% (12/96)	p=0,85
ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ	0,0% (0/125)	72% (69/96)	p<0,001
ЭхоКГ-признаки гипертрофии ЛЖ	0,0% (0/125)	70% (67/96)	p<0,001

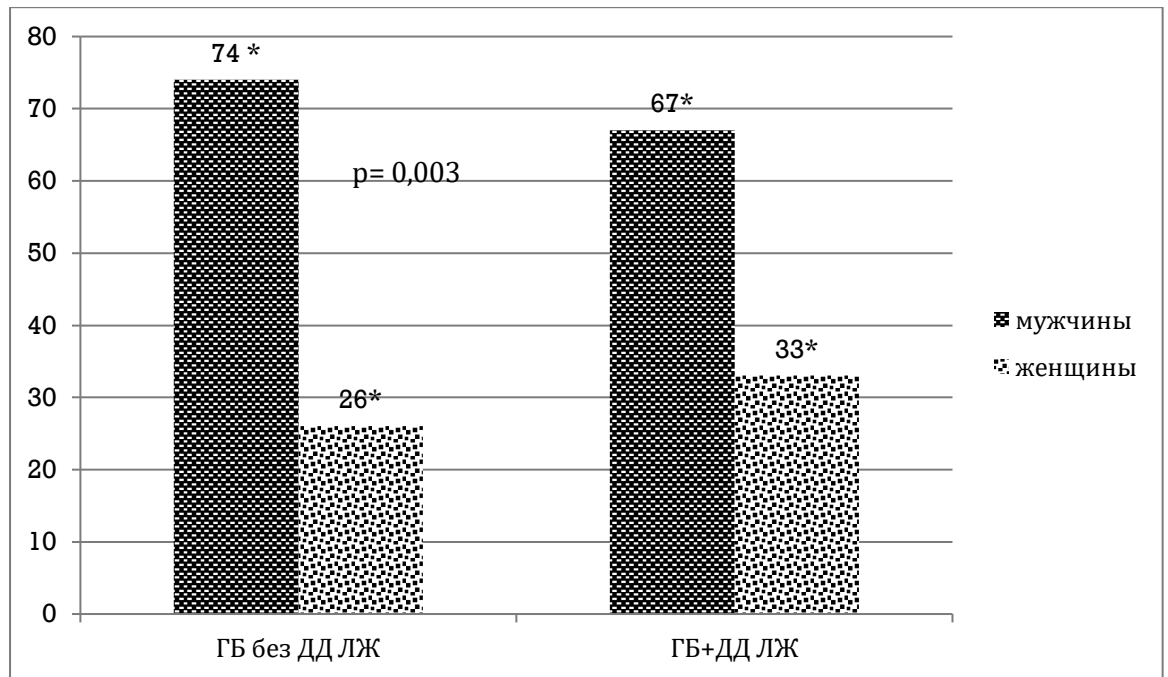
В исследование не вошли пациенты со сниженной СКФ и наличием альбуминурии. Эти показатели были в пределах референсных значений у всех обследуемых, т.к. критерием исключения являлись симптоматические гипертензии, в том числе ренальная. Нами было установлено, что среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний имело место различие в группах больных гипертонической болезнью по проценту курящих пациентов (на 32% выше во 2 группе, p=0,001), по наличию избыточной массы тела или ожирения (на 25% чаще во 2 группе, p=0,002), по наличию признаков ГЛЖ (ЭКГ- и ЭхоКГ-

признаки встречались только во 2 группе, $p < 0,001$), что было целенаправленным отбором и продиктовано задачами исследования. Причем, в 85% случаев ($n=61$) имела место гипертрофия межжелудочковой перегородки и только в 25% ($n=35$) – концентрическая гипертрофия левого желудочка.

Нами не установлены различия по другим признакам. Семейный анамнез, отягощенный сердечно-сосудистыми заболеваниями (АГ, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения у родственников первой степени родства), отмечали у 92,9 % больных (таблица 1).

Перед включением в исследование пациенты не получали гипотензивную терапию, т.к. направлялись с медкомиссии для уточнения диагноза "гипертоническая болезнь". Офисное АД составило в группе пациентов с гипертонической болезнью без ДДЛЖ 148,5[136,4;150,1], а в группе больных с гипертонической болезнью в сочетании с ДДЛЖ этот показатель составил 162,4[145,1;168,2] мм рт.ст. Среднесуточное АД (по данным СМАД) в группе пациентов с гипертонической болезнью 145,1[124,6;157,2], а в группе больных с гипертонической болезнью в сочетании с ДДЛЖ этот показатель составил 154,6[131,4;160,7] мм рт.ст. ($p=0,054$ и $p=0,075$, соответственно). Таким образом, группы были сопоставимы по уровню АД.

В нашей работе 87% пациентов с 1 стадией гипертонической болезни вошли в 1 группу (ГБ без ДД ЛЖ), остальные 13% - во 2 группу (ГБ+ ДД ЛЖ), куда также вошли все больные со II стадией гипертонической болезни.



Примечание: *-количество обследуемых

Рисунок 2. Распределение групп по полу

При анализе групп по половому составу выявлено преобладание пациентов мужского пола как в 1 группе 74%, так и во 2 группе 67% ($p = 0,003$ и $0,001$, соответственно). Это связано с особенностями обследуемых – работающие железнодорожники.

Возраст больных в 1 группе составил $42,8[35,7;49,2]$ года, причем возраст женщин и мужчин был сопоставим и составлял $43,8 [43,4; 46,2]$ и $41,0 [36,3;42,9]$ года, соответственно ($p=0,67$). Во 2 группе возраст составил $45,1 [38,3;47,3]$ года, при этом возраст женщин $44,7 [39,4;45,8]$ года, мужчин $45,4[40,1; 47,1]$ лет, $p=0,85$ (рисунок 3).

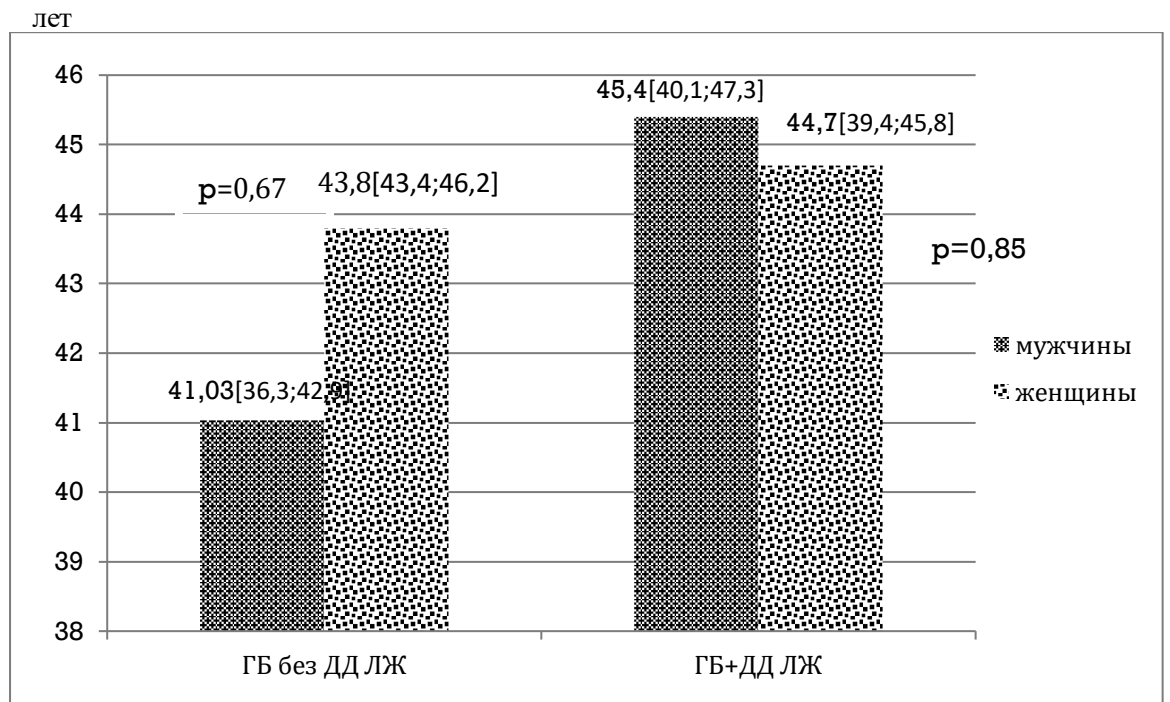
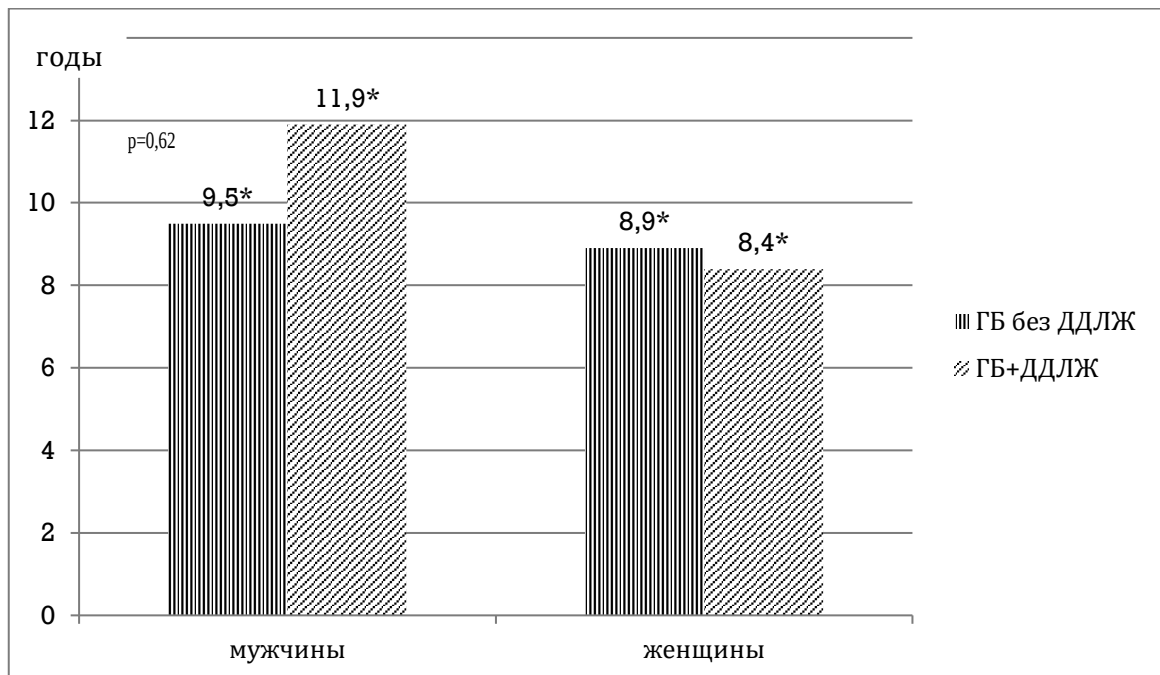


Рисунок 3. Распределение пациентов по возрасту

Группы пациентов с гипертонической болезнью и в сочетании с диастолической дисфункцией, а также контрольная группа сопоставимы по полу и возрасту.



Примечание: *-длительность заболевания, лет

Рисунок 4. Распределение пациентов по длительности заболевания

Длительность заболевания в 1 группе обследуемых составила 9,2[8,4;11,7] года, у мужчин – 8,9[7,1;10,4]; у женщин – 9,5[9,1;12,6] года, $p=0,51$ (рисунок 4). Во 2 группе этот показатель был выше на 13% и составил 10,4[8,5;12,1] в среднем. При этом у мужчин – 8,4[6,3;11,7]; у женщин – 11,9[8,9;12,8] года, $p=0,63$.

3.2. Особенности нарушения обмена липопротеинов у больных гипертонической болезнью

У больных гипертонической болезнью нами изучены показатели липидного спектра, включая липопротеины различной плотности. При исследовании, существенных различий в содержании общего холестерина в группах обследуемых не выявлено, но имелась тенденция к росту в группе пациентов ГБ+ДДЛЖ ($p=0,061$). Уровни ЛПНП и триглицеридов были выше по сравнению с контролем в обеих группах больных ($p=0,01$ и $p=0,0021$, соответственно). При анализе различий среди обследуемых с ГБ, имелась тенденция к повышению данных показателей у пациентов 2 группы ($p=0,074$). Концентрация ЛПВП у больных с ГБ была ниже по сравнению с контрольной группой на 1,1 раза, а у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ДДЛЖ этот показатель снижался в 1,5 раза ниже таковой у здоровых лиц ($p=0,005$ и $p=0,002$, соответственно).

Коэффициент атерогенности у больных с гипертонической болезнью в сочетании с ДДЛЖ был выше на 42% по сравнению с контрольной группой ($p=0,0001$) и на 17% по сравнению с таковой у пациентов с ГБ без ДДЛЖ ($p=0,0025$). Показатели липидного обмена у больных с гипертонической болезнью в зависимости от наличия нарушения расслабления левого желудочка представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Параметры липидного обмена у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия диастолической дисфункции левого желудочка

Показатель исследования	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа, n=85	Уровень значимости*
	ГБ без ДДЛЖ, n=125	ГБ с ДДЛЖ, n=96		
	1	2		
ОХС, ммоль/л	4,38 [3,58;5,98]	4,35 [3,85;5,34]	4,32 [3,64;5,07]	$p_{к-1}=0,08$; $p_{к-2}=0,07$; $p_{1-2}=0,054$.
ЛПНП, ммоль/л	3,9 [2,99;4,45]	3,5 [2,78;3,85]	2,8 [2,09;3,46]	$p_{к-1}=0,01$; $p_{к-2}=0,002$; $p_{1-2}=0,063$.
ЛПВП, ммоль/л	0,82 [0,67;1,05]	0,94 [0,65;1,2]	1,3 [1,19;1,4]	$p_{к-1}=0,005$; $p_{к-2}=0,002$; $p_{1-2}=0,09$.
Триглицериды, ммоль/л	2,05 [1,65;2,58]	1,68 [1,47;1,96]	1,34 [0,69;1,43]	$p_{к-1}=0,01$; $p_{к-2}=0,002$; $p_{1-2}=0,53$.
Коэффициент атерогенности, усл.ед.	4,38 [3,34;4,9]	3,67 [2,05;4,6]	2,61 [2,04;2,87]	$p_{к-1}=0,0001$; $p_{к-2}=0,0025$; $p_{1-2}=0,004$.

Примечание: *- оценивался, исходя из значения U критерий Манна-Уитни

3.2.1. Показатели деформации левого желудочка в зависимости от наличия его диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью

Особенностью деформации левого желудочка во время систолы является разнонаправленное укорочение миокардиоцитов в различных плоскостях движения. В настоящее время показано, что изучение этих показателей может выявить скрытую миокардиальную дисфункцию на этапе, когда сохранна глобальная систолическая функция и нет клинических проявлений сердечной недостаточности [25]. В случае наличия нарушения расслабления миокарда левого желудочка, происходит изменение скорости скручивания и восстановления саркомеровкардиомиоцитов [122, 215]. Поэтому нами проведено исследование показателей деформации ЛЖ у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия нарушения диастолы.

Таблица 3 – Показатели деформации левого желудочка миокарда у больных гипертонической болезнью

Показатели	Исследуемые группы		Контрольная группа (n=86)	Статистическая значимость*
	ГБ без ДД ЛЖ (n=125)	ГБ+ ДД ЛЖ (n=96)		
	1	2	к	
Продольная деформация, %	-16,9 [-14,2;-18,1]	-13,0 [-11,5;-14,8]	-21,0 [-18,3;-21,2]	$p_{1-k}=0,005$; $p_{2-k}=0,006$; $p_{1-2}=0,07$
Скорость продольной деформации, с ⁻¹	-0,71 [-0,2;-0,9]	-0,64 [-0,3;-0,8]	-0,74 [-0,5;-0,9]	$p_{1-k}=0,069$; $p_{2-k}=0,073$; $p_{1-2}=0,059$

Продолжение таблицы 3

Показатели	1	2	к	Статистическая значимость*
Радиальная деформация, %	19,9 [12,3;25,4]	14,3 [11,3;15,4]	22,5 [17,6;23,3]	$p_{1-k}=0,003$; $p_{2-k}=0,0001$; $p_{1-2}=0,09$
Скорость радиальной деформации, c^{-1}	1,8 [0,7;2,6]	1,1 [0,8;1,5]	1,9 [0,9;2,7]	$p_{1-k}=0,064$; $p_{2-k}=0,096$; $p_{1-2}=0,047$
Циркулярная деформация, %	-18,4 [-14,7;-22;3]	-16,8 [-14,2;-18,3]	-20,6 [-15,8;-23;7]	$p_{1-k}=0,082$; $p_{2-k}=0,071$; $p_{1-2}=0,052$
Скорость циркулярной деформации, c^{-1}	-1,4 [-1,1;- 2,0]	-1,8 [-0,9;-2,1]	-1,5 [-1,2;-2,3]	$p_{1-k}=0,056$; $p_{2-k}=0,084$; $p_{1-2}=0,061$

Примечание: *- оценивался, исходя из значения U критерий Манна-Уитни

Как показано в таблице 3, выявлены статистически достоверные отличия в группах больных гипертонической болезнью в показателях глобальной и продольной деформации.

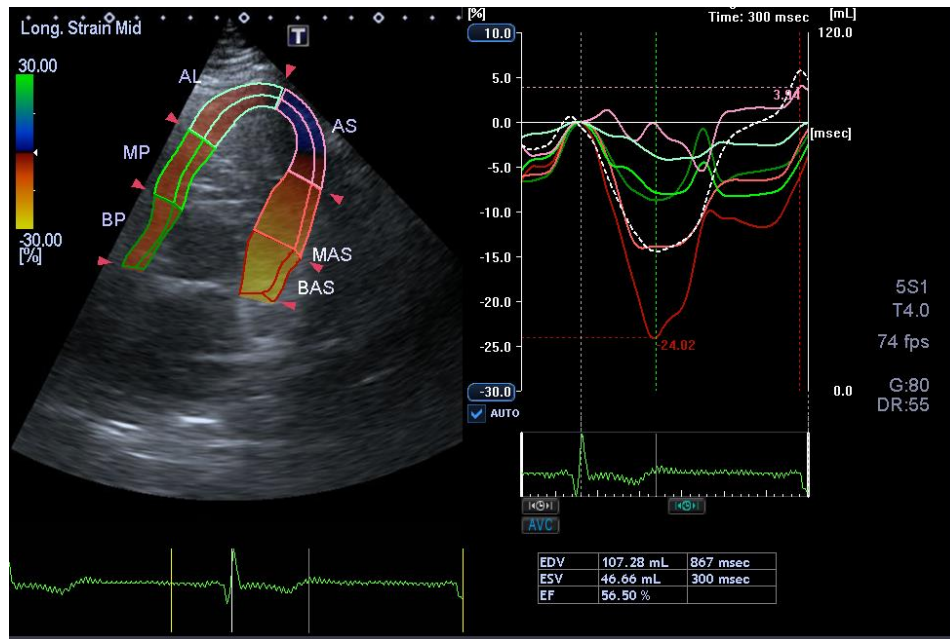


Рисунок 5. Определение продольной деформации левого желудочка сердца

Изучение глобальной продольной деформации миокарда (Avg) в зависимости от наличия ДД показало, что в группе пациентов с АГ в сочетании с ДД данный показатель был ниже на 22,8%, чем у больных без нарушения диастолы ($p=0,006$). По сравнению с контролем в 1 и 2 группе больных наблюдалось снижение Avg на 23,3% и 40,7%, соответственно ($p=0,0047$; $p=0,005$). В настоящее время глобальная продольная деформация является ранним маркером систолической дисфункции миокарда ЛЖ у больных АГ [25]. Также отмечалось снижение радиального стрейна левого желудочка, наиболее выраженное у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ДД ЛЖ: в 1 группе на 11,6%, во 2 группе на 36,4% по сравнению с контролем ($p=0,003$; $p=0,001$).

Вероятно, вследствие повышения АД, происходит ремоделирование с увеличением массы миокарда, причем более выраженное в группе больных с ДДЛЖ. При гипертрофии ЛЖ происходит деформация кардиомиоцитов, а также артериол, питающих миокард. Возможно поэтому изменение глобальной продольной деформации ЛЖ явилось ранним признаком нарушения сократимости миокарда у больных ГБ в сочетании с нарушением его диастолического расслабления.

Таблица 4 – Показатели сегментарной деформации миокарда левого желудочка

Сегменты левого желудочка	ГБ без ДД ЛЖ (n=125)	ГБ+ ДД ЛЖ (n=96)	Контрольная группа (n=86)	Уровень значимости*
	1	2	к	
Продольная деформация,%				
Переднеперегородочный • базальный	-15,3 [-12,8;-16,7]	-11,5 [-9,8;-12,9]	-18,1 [-13,7;-23,2]	p _{1-к} =0,032; p _{2-к} =0,01
	-18,5 [-15,9;-19,5]	-10,4 [-8,6;-11,7]	-17,3 [-16,5;-22,5]	p _{1-к} =0,04; p _{2-к} =0,001
Нижнеперегородочный • базальный	-17,4 [-15,4;-19,3]	-12,8 [-10,8;-13,4]	-20,3 [-16,2;-22,9]	p _{1-к} =0,032; p _{2-к} =0,01
	-18,1 [-15,5;-19,7]	-11,7 [-9,5;-13,1]	-19,1 [-14,6;-20,6]	p _{1-к} =0,03; p _{2-к} <0,001
Нижний • базальный	-17,2 [-15,8;-19,4]	-15,1 [-10,1;-15,6]	-20,2 [-16,7;-22,7]	p _{1-к} =0,001; p _{2-к} =0,04
	-17,9 [-16,3;-20,9]	-11,4 [-9,4;-13,8]	-20,8 [-19,4;-22,7]	p _{1-к} <0,001; p _{2-к} =0,09
Нижнебоковой • базальный	-15,9 [-11,3;-16,4]	-10,2 [-8,1;-12,9]	-20,4 [-18,5;-21,4]	p _{1-к} =0,004; p _{2-к} <0,001
	-16,2 [-14,8;-18,2]	-11,9 [-9,3;-12,0]	-18,5 [-15,7;-21,2]	p _{1-к} =0,065; p _{2-к} =0,0033
Переднебоковой • базальный	-17,7 [-15,4;-18,6]	-16,5 [-12,3;-18,9]	-21,6 [-18,3;-19,5]	p _{1-к} =0,076; p _{2-к} =0,05
	-15,8 [-13,2;-16,1]	-14,3 [-11,6;-15,8]	-16,7 [-15,8;-20,1]	p _{1-к} =0,084; p _{2-к} =0,074

Продолжение таблицы 4

Сегменты левого желудочка	1	2	к	Уровень значимости*
Передний				
• базальный	-16,7 [-14,2;-17,8]	-15,1 [-10,4;-16,2]	-17,5 [-16,4;-19,6]	$p_{1-k}=0,051$; $p_{2-k}=0,081$
• средний	-17,3 [-15,4;-9,2]	-10,9 [-8,3;-11,6]	-18,2 [-16,6;-20,7]	$p_{1-k}=0,009$; $p_{2-k}=0,067$
Радиальная деформация, %				
Переднеперегородочный				
• базальный	22,4 [20,4;29,3]	12,3 [10,4;15,8]	22,9 [21,5;27,6]	$p_{1-k}=0,08$; $p_{2-k}=0,004$
• средний	14,7 [8,4;16,1]	9,4 [8,3;12,4]	20,1 [18,3;23,5]	$p_{1-k}=0,028$; $p_{2-k}=0,008$
Нижнеперегородочный				
• базальный	24,7 [22,3;26,7]	22,7 [21,3;25,8]	23,8 [20,9;25,2]	$p_{1-k}=0,054$; $p_{2-k}=0,082$
• средний	16,1 [12,1;17,8]	10,6 [9,5;12,4]	20,1 [19,5;22,6]	$p_{1-k}=0,018$; $p_{2-k}=0,0094$
Нижний				
• базальный	24,3 [21,5;27,1]	26,6 [24,3;27,1]	25,0 [20,4;25,9]	$p_{1-k}=0,61$; $p_{2-k}=0,09$
• средний	24,6 [21,3;25,4]	26,8 [24,8;28,6]	25,8 [22,2;26,3]	$p_{1-k}=0,55$; $p_{2-k}=0,18$
Нижнебоковой				
• базальный	24,4 [22,4;26,1]	25,5 [24,8;27,1]	25,4 [23,4;24,1]	$p_{1-k}=0,56$; $p_{2-k}=0,2$

• средний	23,9 [21,3;24,5]	26,3 [23,2;28,4]	23,7 [22,4;25,8]	$p_{1-k}=0,79$; $p_{2-k}=0,31$
Переднебоковой				
• базальный	23,3 [21,3;25,4]	26,3 [24,1;28,2]	25,1 [22,4;26,1]	$p_{1-k}=0,76$; $p_{2-k}=0,47$
• средний	23,1 [21,2;25,8]	26,4 [21,3;27,4]	23,1 [21,2;25,8]	$p_{1-k}=0,55$; $p_{2-k}=0,86$
Передний				
• базальный	20,2 [19,2;22,4]	21,4 [20,8;23,5]	21,3 [20,3;22,6]	$p_{1-k}=0,69$; $p_{2-k}=0,64$
• средний	23,1 [22,1;25,3]	24,4 [22,1;26,4]	24,6 [21,3;26,1]	$p_{1-k}=0,61$; $p_{2-k}=0,19$
Циркулярная деформация, %				
Переднеперегородочный				
• базальный	-20,8 [-18,5;-21,6]	-20,8 [-15,8;-21,6]	-21,1 [-19,4;-22,8]	$p_{1-k}=0,82$; $p_{2-k}=0,45$
• средний	-20,1 [-15,4;-22,2]	-20,7 [-14,9;-22,5]	-20,2 [-16,7;-23,1]	$p_{1-k}=0,93$; $p_{2-k}=0,81$
Нижнеперегородочный				
• базальный	-20,2 [-18,3;-22,1]	-21,6 [-17,4;-22,8]	-21,3 [-18,5;-22,3]	$p_{1-k}=0,86$; $p_{2-k}=0,67$
• средний	-20,0 [-18,3;-22,1]	-21,3 [-17,3;-22,5]	-21,5 [-19,7;-23,8]	$p_{1-k}=0,98$; $p_{2-k}=0,62$
Нижний				
• базальный	-20,3 [-17,6;-23,1]	-21,5 [-18,4;-22,8]	-21,8 [-18,5;-22,6]	$p_{1-k}=0,92$; $p_{2-k}=0,07$
• средний	-20,2 [-17,5;-21,2]	-21,0 [-17,4;-23,2]	-21,3 [-18,6;-22,0]	$p_{1-k}=0,79$; $p_{2-k}=0,34$

Продолжение таблицы 4

Нижнебоковой	• базальный	-19,9 [-14,3;-25,3]	-20,9 [-17,4;-22,1]	-20,8 [-16,7;-24,9]	$p_{1-k}=0,62;$ $p_{2-k}=0,51$
	• средний	-20,0 [-15,1;-21,3]	-20,8 [-19,1;-21,3]	-21,5 [-20,8;-22,4]	$p_{1-k}=0,94;$ $p_{2-k}=0,27$
Переднебоковой	• базальный	-19,9 [-17,1;-21,1]	-20,8 [-15,4;-22,0]	-20,3 [-16,6;-22,0]	$p_{1-k}=0,78;$ $p_{2-k}=0,57$
	• средний	-19,8 [-17,3;-21,9]	-20,7 [-16,8;-21,7]	-19,7 [-18,9;-23,4]	$p_{1-k}=0,60;$ $p_{2-k}=0,82$
Передний	• базальный	-20,1 [-18,5;-22,2]	-20,8 [-19,4;-21,6]	-20,9 [-19,8;-23,7]	$p_{1-k}=0,94;$ $p_{2-k}=0,56$
	• средний	-19,8 [-18,4;-21,8]	-20,6 [-17,8;-21,3]	-19,9 [-17,9;-22,6]	$p_{1-k}=0,65;$ $p_{2-k}=0,73$

Примечание: *- оценивался, исходя из значения U критерий Манна-Уитни

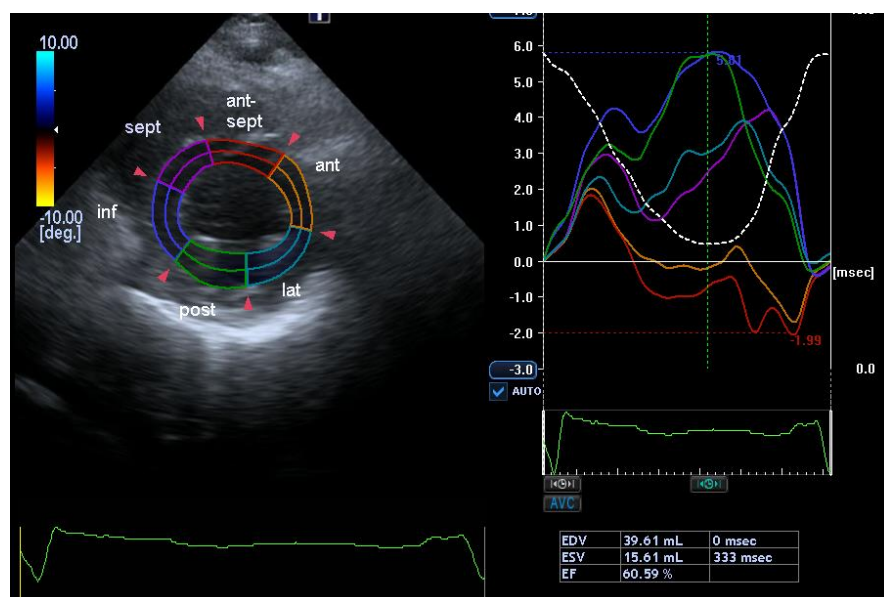


Рисунок 6. Определение радиальной деформации левого желудочка сердца

Согласно нашим данным (таблица 4), в снижение показателей глобальной деформации левого желудочка при исследовании продольного стрейна, наибольший вклад вносят переднеперегородочный, нижнеперегородочный, нижний, нижнебоковой и передний сегменты. Так, при изучении продольной деформации в базальном переднеперегородочном сегменте, отмечается снижение данного показателя у больных гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка на 36,5% по сравнению с контролем, а в 1 группе на 15,5% ($p=0,01$ и $p=0,032$, соответственно). В среднем переднеперегородочном сегменте наибольшие изменения у пациентов 2 группы - снижение данного показателя на 39,4% ($p=0,01$). Выраженные изменения у больных с ГБ в сочетании с диастолической дисфункцией в нижнеперегородочных (среднем и базальном) сегментах. В нижнеперегородочном базальном сегменте снижение продольной деформации на 36,9процента ($p=0,03$) во 2 группе и на 14,3% в 1 группе ($p=0,001$) по сравнению с контролем (таблица 4). В среднем нижнеперегородочном сегменте левого желудочка также отмечалось снижение данного показателя на 38,7% по сравнению с контрольной группой ($p=0,01$), тогда как в 1 группе эти изменения не достигали статистически значимых величин. В нижнеперегородочном базальном сегменте отмечается снижение продольной деформации на 36,3% ($p = 0,0001$). В среднем нижнеперегородочном сегменте этот показатель снижался на 35,1% во 2 группе больных ($p = 0,001$). В нижнебоковом базальном сегменте уменьшение показателя глобальной продольной деформации составило 22,1%, в группе больных гипертонической болезнью без нарушения расслабления левого желудочка по сравнению с контролем, а в группе больных с гипертонической болезнью в сочетании с нарушением диастолы ЛЖ отмечалось снижение на 49,8% ($p=0,004$). В среднем нижнебоковом сегменте аналогичная динамика – снижение показателя продольной деформации на 34,5% ($p=0,003$).

При изучении сегментарной радиальной деформации отмечались менее выраженные изменения, однако сохранялась тенденция к снижению в группе с ГБ

в сочетании с диастолической дисфункцией. Данный показатель в переднеперегородочном базальном сегменте имел значение в пределах нормы (22,4%) у больных с гипертонической болезнью без ДД ЛЖ. У пациентов 2 группы отмечалось снижение показателя радиальной деформации в переднеперегородочном базальном сегменте на 46,3% ($p=0,004$), а в среднем - на 53,2% по сравнению с контролем ($p=0,0075$). В 1 группе больных радиальная деформация снижалась в среднем нижнеперегородочном сегменте на 26,9% ($p=0,028$). Показатели циркулярной деформации, скорость деформации не имели статистически достоверной разницы в группах обследуемых пациентов.

Таким образом, у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с нарушением диастолической функции левого желудочка имеется скрытое локальное нарушение сократительной функции, выявляемое при изучении продольной глобальной и сегментарной деформации левого желудочка.

3.2.2. Показатели деформации левого желудочка в зависимости от наличия его гипертрофии у больных с гипертонической болезнью

В литературе имеются данные о изменении стрейна при ГЛЖ[125]. Учитывая, что не все пациенты с ДД ЛЖ имели гипертрофию левого желудочка (имели ГЛЖ 72 пациента с гипертонической болезнью в сочетании с ДД ЛЖ, остальные 24 обследованных этой группы не имели ГЛЖ), нами были рассмотрены особенности параметров деформации левого желудочка в зависимости от этого критерия (таблица 5).

Таблица 5 – Параметры деформации левого желудочка в зависимости от наличия ГЛЖ*

Показатели	Исследуемые группы		Уровень значимости*
	Наличие ГЛЖ и ДД ЛЖ (n=72)	Отсутствие ГЛЖ и наличие ДД ЛЖ (n=24)	
Продольная деформация, %	-9,8 [-8,7;-11,1]	-16,0 [-10,9;-18,7]	p=0,001
Скорость продольной деформации, с ⁻¹	-0,66 [-0,59;-0,8]	-0,67 [-0,4;-0,8]	p=0,91
Радиальная деформация, %	13,8 [11,2;18,5]	16,3 [14,5;15,4]	p=0,59
Скорость радиальной деформации, с ⁻¹	-0,8 [-0,6;-1,9]	-0,9 [-0,4;-1,8]	p=0,65
Циркулярная деформация, %	-14,3 [-12,5;-16,7]	-17,5 [-15,6;-20,4]	p=0,56
Скорость циркулярной деформации, с ⁻¹	-1,3 [-1,0;-1,8]	-1,8 [-1,5;-2,8]	p=0,051

Примечание: *- оценивался, исходя из значения Укритерий Манна-Уитни

Согласно нашим данным, основное отличие наблюдалось при изучении глобальной продольной деформации левого желудочка. Так, у пациентов 1 группы этот показатель был на 38,7% ниже, чем во 2 группе больных ($p=0,001$). Также можно отметить тенденцию к снижению показателей радиальной и циркулярной деформации левого желудочка, однако эти изменения не достигли статистической значимости.

В нашем исследовании выявлены пациенты с гипертонической болезнью, у которых показатели деформации были в пределах нормы (таблица 6). В группе пациентов с ГБ без ДД ЛЖ таковыми явились лица с длительностью заболевания менее 6 месяцев. Данная тенденция наблюдалась и в группе ГБ в сочетании с ДД ЛЖ. Пациенты с меньшим сроком заболевания (до 2 лет) имели лучшие параметры стрейна левого желудочка. При генетическом типировании, эти обследуемые имели наиболее благоприятные генотипы (глава 6).

Таблица 6 – Показатели деформации левого желудочка у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия нарушений стрейна

Показатели	ГБ без ДД ЛЖ (n=125)			ГБ+ ДД ЛЖ(n=96)		
	В пределах нормы	Есть нарушение стрейна	Уровень значимости*	В пределах нормы	Есть нарушение стрейна	Уровень значимости*
Продольная деформация, абс.(%)	2,9% (4/125)	121 (97,1)	0,005	1 (1,1)	95 (98,9)	<0,001
Скорость продольной деформации, абс.(%)	9 (7,2)	95 (92,8)	0,001	5 (5,2)	91 (94,8)	0,001
Радиальная деформация, абс. (%)	46 (36,8)	79 (63,2)	0,049	2 (2,1)	94 (97,9)	<0,001
Скорость радиальной деформации, абс. (%)	14 (11,3)	111 (88,7)	0,001	3 (3,1)	93 (96,9)	<0,001
Циркулярная деформация, абс. (%)	4 (3,2)	121 (96,8)	0,001	0	96 (100)	<0,001
Скорость циркулярной деформации, абс. (%)	16 (12,8)	109 (87,2)	0,002	0	96 (100)	<0,001

Примечание: *- оценивался, исходя из значения Укритерий Манна-Уитни

При анализе количественного состава пациентов отличия были статистически значимыми при изучении радиальной деформации. Имела место тенденция к повышению количества пациентов с нарушением этого показателя в группе больных с ДД ЛЖ (на 15%, $p=0,68$) по сравнению с группой пациентов без ДД ЛЖ. Такая же тенденция сохранялась в отношении циркулярной деформации, однако в этом случае в группе с ДД ЛЖ не было случаев, где регистрировались нормальные значения.

Таким образом, возможно, изменение жесткости миокарда при наличии гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью приводит к снижению показателей его глобальной деформации

3.3.1. Изменение количества нитратов и нитритов у больных гипертонической болезнью

Исследования последних лет свидетельствуют и том, что эндотелиальная дисфункция, и артериальная гипертензия взаимно усиливают и отягощают друг друга [7]. Поэтому мы изучили некоторые показатели эндотелиальной функции (таблица 7).

Таблица 7 – Распределение количества нитратов и нитритов у больных с гипертонической болезнью

Параметры	ГБ без ДД ЛЖ(n=125)	ГБ+ДД ЛЖ(n=96)	Контроль	Уровень значимости*
	1	2	к	
Содержание NO _x , мкмоль/л	18,7 [15,4; 19,2]	5,7 [4,5; 8,2]	19,2 [16,4; 21,8]	p _{1-к} =0,29; p _{2-к} =0,001; p ₁₋₂ =0,0003
Содержание NO ₂ , мкмоль/л	12,1 [9,7; 16,3]	3,0 [1,6; 5,7]	13,0 [10,3; 17,2]	p _{1-к} =0,11; p _{2-к} =0,005; p ₁₋₂ =0,0021
Содержание NO ₃ , мкмоль/л	6,6 [6,0; 7,1]	2,0 [0,3; 4,9]	6,2 [4,2; 8,9]	p _{1-к} =0,94; p _{2-к} =0,003; p ₁₋₂ =0,002

Примечание: *- оценивался, исходя из значения Укритерий Манна-Уитни

Как показано в таблице 6, количество нитратов и нитритов существенно отличалось в группе больных гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией. Так, содержание нитратов в этой группе пациентов было на 52% ниже по сравнению с контролем (p=0,003) и на 13% ниже по сравнению с больными, имеющими диастолическую дисфункцию на фоне гипертонической болезни (p=0,002). Наши данные согласуются с результатами других исследований, где показано прогрессирующее нарушение нитроксидпродуцирующей функции эндотелия у больных гипертонической болезнью [7]. Содержание нитритов имело схожие отличия. Так, в группе с ГБ в сочетании с ДД данный показатель был на 69,1% ниже контрольной группы и

на 67% ниже уровня данного показателя у пациентов с гипертонической болезнью без нарушения диастолы. Таким образом, у пациентов с гипертонической болезнью отмечалось снижение нитроксидпродуцирующей функции эндотелия, более выраженное в группе с диастолической дисфункцией левого желудочка.

3.3.2. Изменение количества циркулирующих эндотелиоцитов у больных гипертонической болезнью

Выявляемая ЭД, в которой ведущее место принадлежит десквамированному эндотелию с последующим снижением выработки оксида азота, приводит к вазоконстрикции и формированию пост-, и преднагрузки на миокард. Поэтому ранняя диагностика нарушения функции эндотелия будет способствовать выявлению группы пациентов, у которых наиболее велика вероятность последующего развития гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции [15]. Исследование общего пула (CEC (CD146+CD45-)) с выделением живых (CEC_Living) и подвергшихся апоптозу (CEC_Dead) ЦЭК, а также отдельных фенотипов живых ЦЭК: прогениторных (L_CECp (CD146+CD105-CD34+), активированных (A_CEC (CD146+CD105+CD34-)), недифференцированных (L_CECundif (CD146+CD105-CD34-)), проведено у 220 больных с гипертонической болезнью.

В группе пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ДД наблюдается значительное повышение ЦЭК: 92,54 [92,44; 93,78]%, $p < 0,001$, при этом значительно увеличен процент мертвых ЦЭК: 42,67 [38,63; 43,62]%, $p = 0,005$. В то же время, у пациентов с гипертонической болезнью с нормальной диастолой количество циркулирующих эндотелиальных клеток не превышало таковое у лиц контрольной группы (32,45 [23,01; 38,62]% и 5,61 [3,21; 8,01]%, $p < 0,001$) соответственно, но было на 64% меньше, чем у больных с ГБ (рисунок 7).

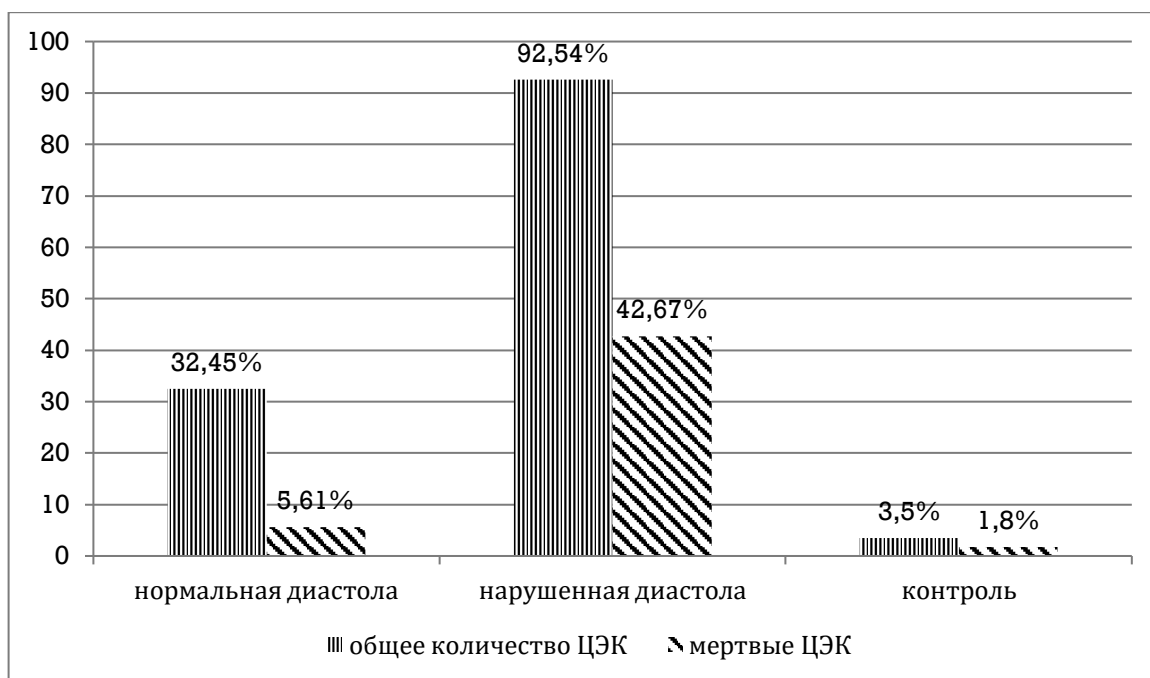


Рисунок 7. Распределение количества циркулирующих эндотелиоцитов

Имели место отличия между группами больных в содержании CEC Living ($p=0,001$), и в соотношении эндотелиальных клеток (CD146+CD45), $p=0,001$. Преобладающим фенотипом пула живых ЭК у всех обследуемых лиц, включая контроль, были недифференцированные эндотелиоциты (L_CECundif (CD146+CD105-CD34-)). Их процентные доли составили: у больных ГБ без ДД ЛЖ–98%, ГБ+ДД ЛЖ–87%, в контроле –75%.

Согласно нашим данным, наиболее выраженные отличия в группах больных, по отношению к наличию диастолической дисфункции, имели место в параметрах NO₂, NO₃ ($p=0,0097$, $p=0,05$, соответственно).

При оценке взаимосвязи показателей глобального стейна у больных гипертонической болезнью и вышеуказанными параметрами использовался однофакторный дисперсионный анализ с помощью критерия Спирмена (таблица 8).

Таблица 8 – Оценка корреляционных связей глобального стрейна левого желудочка с некоторыми лабораторными показателями у больных гипертонической болезнью в сочетании с ДД ЛЖ

Лабораторные показатели	Коэффициент корреляции Спирмена*	Уровень значимости	Сила связи по шкале Чеддока
NO ₂	N	-	-
NO ₃	r=-0,64	p=0,004	обратная заметная
CEC (CD146+CD45)	N	-	-
CEC Living	r=0,57	p=0,047	прямая заметная

Примечание: N- not statistically significant

При проведении корреляционного анализа больных с гипертонической болезнью в сочетании с ДД ЛЖ была выявлена умеренная отрицательная связь между глобальной продольной деформацией левого желудочка и содержанием NO₃ (r=-0,64, p=0,004), что подтверждает мнение о роли нарушения функции эндотелия в развитии диастолического расслабления у пациентов с гипертонической болезнью. Также в пользу этой гипотезы говорит наличие умеренной отрицательной корреляционной взаимосвязи между количеством живых циркулирующих эндотелиоцитов и глобальной деформацией ЛЖ (r=-0,57, p=0,047). В группе пациентов с гипертонической болезнью без ДД ЛЖ статистически значимых корреляций не выявлено.

Таким образом, дисфункция эндотелия проявляется увеличением количества циркулирующих эндотелиоцитов, однако в группе больных с ДД ЛЖ этот показатель превышает таковой в группе пациентов без ДД ЛЖ. Эндотелиальная дисфункция также проявляется снижением содержания нитратов и нитритов, при этом в группе больных с ДД ЛЖ этот показатель понижен в большей степени по сравнению с пациентами, не имевшими нарушений диастолического наполнения. Данные изменения в этой группе больных взаимосвязаны со снижением глобального продольного стрейна миокарда левого желудочка у больных с гипертонической болезнью.

3.4.1. Некоторые показатели уровня матриксных металлопротеиназ у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия диастолической дисфункции

Развитие и прогрессирование процессов фиброобразования в экстрацеллюлярном матриксе является определяющим при определении прогноза ССЗ. Также известно, что уровень TIMP-1 в крови влияет на развитие хронической сердечной недостаточности, являясь предиктором нарушения диастолического наполнения левого желудочка сердца. В связи с этим, некоторые авторы рассматривают данный показатель как потенциальный маркер для неинвазивной диагностики фиброза [4, 201].

В нашем исследовании, при изучении уровня металлопротеиназы 1 типа (MMP1) было выявлено увеличение значения данного показателя в группе пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией ЛЖ на 46% по сравнению с группой пациентов без нарушения диастолы. В то время, как достоверных отличий данного показателя между 1 и 3 группами наблюдения выявлено не было. Также имели место отличия в группах обследованных по уровню MMP2. У пациентов 2 группы отмечалось увеличение концентрации данного показателя на 47% по сравнению с больными 1 группы (таблица 9).

Таблица 9 – Содержание металлопротеиназ и тканевого ингибитора

Показатель	Пациенты с ГБ без ДД ЛЖ (n=125)	Пациенты с ГБ + с ДД ЛЖ (n=96)	Контрольная группа (n=86)	Статистическая значимость, p*
	1	2	к	
ММР1, нг/мл	47,7 [35,2;58,6]	101,1 [91,3;114,8]	46,5 [30,9;51,5]	$p_{1-к}=0,09$; $p_{2-к}=0,001$; $p_{1-2}=0,0003$
ММР2, нг/мл	1216,1 [1018,7;1345,2]	2519,0 [2014,8;2741,3]	1186,9 [1146,5;1341,0]	$p_{1-к}=0,57$; $p_{2-к}=0,005$; $p_{1-2}=0,01$
ТИМР1, нг/мл	73,9 [64,7;81,]	157,1 [138,7;161,4]	71,9 64,2;82,5	$p_{1-к}=0,83$; $p_{2-к}=0,003$; $p_{1-2}=0,002$

Примечание: *- УкритерийМанна-Уитни

Согласно данным исследования [55], уровень ММР1 у здоровых лиц и больных с гипертонической болезнью 1 стадии также достоверно не отличался [9]. Однако, концентрация тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа (ТИМР1) была выше у пациентов с гипертрофией левого желудочка на фоне артериальной гипертензии. Вероятно, это связано с неадекватным расщеплением коллагена на фоне его повышенной продукции.

Таким образом, в нашем исследовании уровень ТИМР1 был выше у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ДД ЛЖ на 42% по сравнению с группой больных без нарушения диастолы ($p=0,01$). При этом статистически значимых отличий между 1 и 3 группами не выявлено. При исследовании соотношения ММР1/ТИМР1, ММР2/ТИМР1, достоверной разницы между группами не выявлено ($p>0,5$), однако наблюдалась тенденция к увеличению ММР2/ТИМР1 в группе больных гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией ЛЖ на 9,2%.

3.4.2. Корреляционные взаимосвязи уровня металлопротеиназ и продольной деформации левого желудочка

В литературе нет данных о связи показателей глобальной продольной деформации с исследованием уровня металлопротеиназ, а между тем, остаются невыясненными вопросы формирования и прогрессирования сердечной недостаточности при сохраненной фракции выброса у больных с АГ. В связи с этим был проведен корреляционный анализ влияния количества металлопротеиназ с вышеуказанными эхокардиографическими показателями. В процессе анализа была выявлена умеренная отрицательная связь между глобальной продольной деформацией ЛЖ и MMP2 ($r=-0,64$, $p<0,05$), что подтверждает мнение о вкладе металлопротеиназы 2 типа в развитие систолической дисфункции у пациентов с АГ. Вероятно, выявленная корреляция глобальной продольной деформации ЛЖ только с MMP2 связана с тем, что пациенты с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией не имели высоких показателей ИММЛЖ, т.к. нужны были ранние, доклинические признаки систолической дисфункции у данной категории больных.

3.4.3. Расчет объемной фракции интерстициального коллагена у больных гипертонической болезнью

При проведении эхокардиографии оценивались масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г) и степень гипертрофии миокарда. Рассчитан общий QRS (мм) как суммарный показатель амплитуды зубца R в 12 электрокардиографических отведениях.

На основе методики косвенной оценки фиброза миокарда по формуле J. Shirani с соавт. (1992) выполнено определение объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК):

$$\text{ОФИК} = (1 - 1,3 \times \text{общий QRS} \times \text{рост} / \text{ММЛЖ}) \times 100,$$

где ОФИК – объемная фракция инстерстициального коллагена, %; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, г, общий QRS – как суммарный показатель

амплитуды зубца R в 12 электрокардиографических отведениях, мм; рост пациента, см. Согласно данным литературы [107], показатель ОФИК в норме колеблется в диапазоне 2-6 %.

Мы предлагаем, для уточнения выраженности фиброза, и, возможно в дальнейшем, стадии артериальной гипертензии в зависимости от значений исследуемых параметров, использовать бинарную логистическую регрессию. Диагностическая ценность разработанной модели определена путем построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней [11]. Для определения степени корреляции между ОФИК и другими исследуемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами оценивали по шкале Чеддока [83]. С целью оптимизации формулы расчета ОФИК использовали нелинейную регрессию [11].

Обращает на себя внимание тот факт, что статистически значимые различия в исследуемых группах наблюдаются только для индекса атерогенности: значения во 2 группе превышают значения 1 группы в 1,4 [1,0; 2,2] раза (таблица 10).

Таблица 10 – Оценка исходных параметров исследуемых групп

Исследуемые параметры	Исследуемые группы		Статистические значения
	ГБ без ДД ЛЖ n=125	ГБ+ ДД ЛЖ n=96	
ИМТ, кг/м ²	27,5 [25,9; 30,5]	31,0 [28,0; 33,0]	p=0,13
Вес, кг	87,0 [70,5; 95,0]	89,0 [80,0; 100,0]	P =0,46
Рост, м	1,7 [1,62; 1,76]	1,72 [1,7; 1,78]	P =0,39
QRS,мм	65,0 [57,5; 74,0]	59,0 [47,0; 81,0]	p =0,72
ММЛЖ,г	181,9 [127,1; 246,0]	205,5 [163,6; 226,4]	p =0,21

продолжение таблицы 10

ОФИК, %	12,9 [3,8; 39,2]	35,9 [7,8; 51,1]	p = 0,23
ХС, ммоль/л	4,0 [3,3; 4,7]	5,2 [4,5; 5,4]	p = 0,08
ЛПНП, ммоль/л	2,1 [1,2; 2,5]	2,8 [1,8; 3,3]	p = 0,06
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,4]	1,2 [0,8; 1,4]	p = 0,7
Индекс атерогенности	2,4 [1,6; 2,8]	3,4 [2,7; 3,6]	p = 0,02

При расчете ОФИК в соответствии с формулой J. Shirani et al. (1992), значений ОФИК в 1 группе обследуемых составил 8,48 [5,5; 9,7], во 2 группе 11,16 [10,5; 12,7], ($U=51,0$, $p=0,45$).

Индекс массы тела, равный $29,2 \text{ кг/м}^2$ и более, в 1 группе встречается в 23,1%, во 2 группе – в 69,2% случаев ($\chi^2 = 7,4$, $p = 0,007$). Вероятность развития 2 стадии артериальной гипертензии при значении ИМТ, составляющем $29,25 \text{ кг/м}^2$ и более возрастает в 7,5 раз ($OR = 7,5$ [95% CI 1,6-34,8], $p < 0,05$). Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$, так как 95% ДИ OR не включает в себя единицу. Масса миокарда левого желудочка, превышающая 193,7 г, в 1 группе встречается в 38,5%, во 2 группе – в 61,5% случаев ($\chi^2 = 1,9$, $p = 0,17$). Объемная фракция интерстициального коллагена, равная 24,4 % и более, в 1 группе встречается в 30,8%, во 2 группе – в 53,8% случаев ($\chi^2 = 1,9$, $p = 0,17$). Уровень холестерина, превышающий 4,6 ммоль/л, в 1 группе встречается в 30,8 %, во 2 группе – в 76,9% случаев ($\chi^2 = 7,8$, $p = 0,006$). Вероятность развития 2 стадии артериальной гипертензии при значениях холестерина, превышающий 4,6 ммоль/л, возрастает в 7,5 раз ($OR = 7,5$, [95% CI 1,7-33,3]). Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$, так как 95% ДИ OR не включает в себя единицу. Уровень ЛПНП, превышающий 2,45 ммоль/л, в 1 группе встречается в 23,1%, во 2 группе – в 65,4% случаев ($\chi^2 = 6,2$, $p = 0,01$). Вероятность развития 2 стадии артериальной гипертензии при значениях ЛПНП, превышающих 2,45

ммоль/л, возрастает в 6,1 раза ($OR = 6,1[95\% CI 1,2-26,2]$). Индекс атерогенности, равный 2,9 и более, в 1 группе встречается в 23,1%, во 2 группе – в 65,4% случаев ($\chi^2 = 6,2, p = 0,01$). Вероятность развития 2 стадии артериальной гипертензии при значениях индекса атерогенности, превышающих 2,9, возрастает в 6,3 раза ($OR = 6,3 [95\% CI 1,4-28,9]$) Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$, так как 95% ДИ OR не включает в себя единицу.

С целью облегчения расчетов, выполнено преобразование наиболее значимых количественных параметров ($p < 0,3$) в номинальные данные (таблица 11).

Таблица 11 – Алгоритм преобразования наиболее значимых количественных переменных в номинальные данные

Показатель	Алгоритм преобразования	
	0	1
ИМТ, кг/м ²	Менее 29,25	29,25 и более
ММЛЖ, г	Менее 193,7	193,7 и более
ОФИК, %	Менее 24,4	24,4 и более
ХС, ммоль/л	Менее 4,6	4,6 и более
ЛПНП, ммоль/л	Менее 2,45	2,45 и более
Индекс атерогенности	Менее 2,9	2,9 и более

Учитывая отсутствие статистической значимости между уровнями ММЛЖ и ОФИК в исследуемых группах, решено отказаться от включения данных показателей в уравнение логистической регрессии.

На основании бинарной логистической регрессии, было получено уравнение вида:

$$SAG = \frac{100\%}{1 + e^{1,8 - 2,0 \times \text{ИМТ} - 1,5 \times \text{ХС} - \text{ЛПНП} - 0,8 \times \text{ИА}}},$$

где SAG – вероятность развития 2 стадии артериальной гипертензии; 1,8 – константа (регрессионный коэффициент b_0); 2,0, 1,5 и 0,8 – нестандартизованные коэффициенты b ; ИМТ – индекс массы тела по Кетле, при значениях равных 29,25 кг/м² и более, принимающий значение «1», в противном случае – «0»; ХС – уровень холестерина, при значениях, равных 4,6 ммоль/л и более, принимающий значение «1», в противном случае – «0»; ЛПНП – уровень липопротеинов низкой плотности, при значениях равных 2,45 ммоль/л и более, принимающий значение «1», в противном случае – «0»; ИА – индекс атерогенности, при значениях, равных 2,9 и более, принимающий значение «1», в противном случае – «0»; e – основание натурального логарифма ($e \sim 2,72$). Вероятность более 50% считали высокой.

На основании анализа уравнения логистической регрессии определена значимость показателей в структуре диагностической модели (таблица 12).

Таблица 12 – Значимость показателей в структуре прогностической модели

Модель	B	Средне- квадратичная ошибка	Вальд	Степень свободы	Значимость	Exp (B)
Константа	-1,78	0,89	4,02	1	0,045	0,17
ИМТ	1,97	1,00	3,84	1	0,05	7,15
ХС	1,52	1,06	2,05	1	0,015	4,59
ЛПНП	1,01	1,06	0,91	1	0,034	2,75
ИА	0,78	0,95	0,68	1	0,041	2,18

Чувствительность разработанной прогностической модели составляет 0,82, специфичность – 0,78. Площадь под ROC-кривой составляет 0,8 (95% CI 0,62-0,98). Стандартная ошибка составляет 0,09 (рисунок 8).

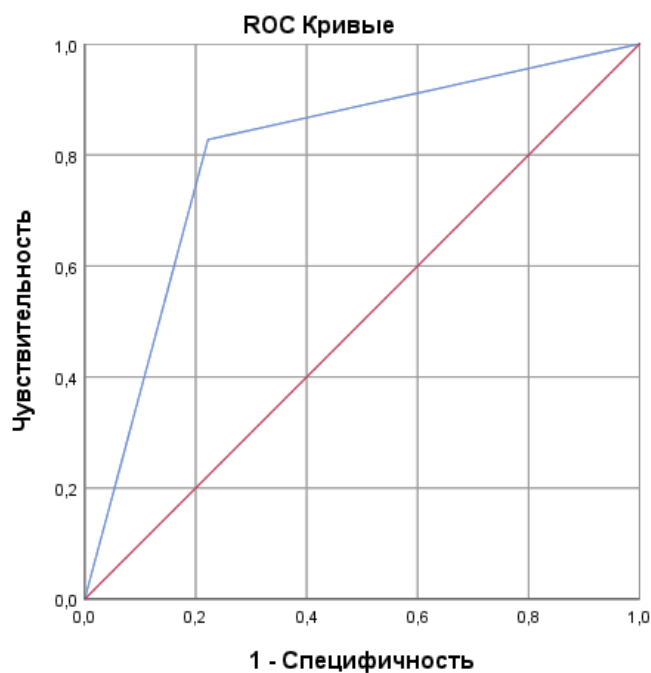


Рисунок 8. Площадь под ROC-кривой

Обращает на себя внимание тот факт, что рост человека, включенный в исходную формулу для расчета, имеет слабую корреляционную связь со значением ОФИК (таблица 13).

Таблица 13 – Степень корреляции между ОФИК и другими показателями

Параметры	Коэффициент корреляции Спирмена	Статистическая значимость	Сила связи по шкале Чеддока
Возраст	0,12*	p=0,47	Прямая слабая
Длительность АГ	0,07*	p=0,71	Прямая слабая
ИМТ	0,32	p=0,08	Прямая умеренная
Вес	0,06*	p=0,73	Прямая слабая
Рост	-0,18*	p=0,29	Обратная слабая
QRS	-0,76	p<0,001	Обратная высокая
ММЛЖ	0,6	p<0,001	Прямая заметная
ХС	0,24*	p=0,18	Прямая слабая
ЛПНП	0,14*	p=0,43	Прямая слабая
ЛПВП	0,09*	p=0,6	Прямая слабая
Индекс атерогенности	0,22*	p=0,21	Прямая слабая

Примечание: *-связь статистически не значима

Кроме того, недостатком исходной формулы является возможность получения отрицательных результатов, что не представляется даже гипотетически, потому что объемная фракция коллагена не может принимать отрицательных значений. Поэтому на основании уравнения нелинейной регрессии мы разработали формулу, более объективную с позиций статистического анализа, следующего вида: $\text{ОФИК} = 0,3 \times \text{ММЛЖ} \times \text{ИМТ} / \text{QRS}$, где ОФИК – объемная фракция инстерстициального коллагена, %; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, г; общий QRS – как суммарный показатель амплитуды зубца R в 12 электрокардиографических отведениях, мм; ИМТ – индекс массы тела по Кетле, кг/м².

При расчете ОФИК в соответствии с разработанной формулой в исследуемых группах определяются статистически значимые различия: значение

ОФИК в 1 группе составило 23,5 [21,4; 30,4] %, во 2 группе – 29,5 [25,5; 35,7] % ($U = 105,0$, $p = 0,049$).

Согласно данным D`Armiento (2002), перестройка коллагеновой структуры в миокарде при артериальной гипертензии характеризуется накоплением коллагена 1 типа, пролиферацией фибробластов, а также увеличением содержания коллагена в них за счет нарушения процессов его деградации [13]. Кроме того, есть работы M. Giulla с соавт., где проведен анализ прижизненной биопсии миокарда с определением его объемной фракции и показаны локальные скопления коллагена, эдокардиальный или интерстициальный фиброз у больных на начальных этапах формирования артериальной гипертензии [14].

В нашей работе мы попытались упростить исследование объемной фракции коллагена у больных с гипертонической болезнью с помощью разработанной формулы. Возможно применение ОФИК для диагностики 2 стадии ГБ в качестве нового критерия, когда у пациента нет гипертрофии миокарда, но уже необходимо изменение тактики лечения и наблюдения на основании свойств миокарда.

Таким образом, разработанная методика расчета объемной фракции коллагена позволяет более точно определить данный показатель для выявления группы пациентов, страдающих гипертонической болезнью 1 и 2 стадии, с высоким риском развития сердечной недостаточности для последующего более частого наблюдения и коррекции терапии.

3.5.1. Ассоциация полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с наличием диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью

Представляет интерес изучение полиморфизмов генов РААС у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка. Мы исследовали генотипы в гене ACE (*AluIns/ DelI>D*). При сравнении данного полиморфизма, результаты подчиняются закону Харди-Вайнберга, и вероятность систематических ошибок, при выполнении исследования, низкая.

Таблица 14 – Соответствие закону Hardy-Weinberg распределения генотипов в гене ACE (AluIns/ DelI>D) у больных гипертонической болезнью (n=125), с диастолической дисфункцией (n=96) в контрольной группе (n=86)

Генотипы в гене ACE (Alu Ins/ Del I>D)	Больные с ГБ без ДД ЛЖ				HWE, p	Больные с ГБ + ДД ЛЖ				HWE, p	Контрольная группа				HWE, p
	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
II	26	20,8	29,4	23,5	p=0,65	16	16,7	7,1	7,4	p=0,73	27	31,4	23	26,7	p=0,52
ID	29	23,2	34,1	27,3		19	19,8	37,9	39,5		19	23,4	17	19,8	
DD	65	52	51,5	41,2		61	63,5	51	53,1		61	52,5	46	53,5	

Инсерционно-делеционный полиморфизм гена ACE (генотип *D/D*) выявлен у 52% ($p=0,001$) пациентов с гипертонической болезнью без ДД, и у 63,5% ($p=0,041$) пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией. Генотип *ID* был определен у 23,2% ($p=0,034$) пациентов 1 группы и у 19,8% у больных 2 группы ($p=0,05$). При сравнении генотипов данного полиморфизма полученных и ожидаемых частот статистически значимых различий не выявлено. Следовательно, наблюдаемая частота генотипов в группе исследуемых полностью соответствовала ожидаемым, они также рассчитывались по уравнению Харди-Вайнберга (таблица 14).

Таблица 15 – Соответствие закону Hardy-Weinberg распределения генотипов в гене ангиотензиногена 1 AGT :521 C>T (Thr 174 Met) у больных гипертонической болезнью (n=125), с диастолической дисфункцией (n=96), в контрольной группе (n=86)

Генотипы в гене AGT :521 (C174T)	Больные с ГБ без ДД ЛЖ				<i>HWE, p</i>	Больные с ГБ + ДД ЛЖ				<i>HWE, p</i>	Контрольная группа				<i>HWE, p</i>
	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
CC	97	77,6	87,9	70,3	p=0,87	61	63,5	56,4	58,8	p=0,79	68	81,2	64,7	77,8	p=0,88
CT	24	19,2	28	22,4		31	32,3	34,3	35,7		16	16,7	18,6	19,4	
TT	4	3,2	1,1	0,88		4	4,2	5,3	5,5		2	2,1	2,7	2,8	

Как показано в таблице 15, при сравнении ожидаемых частот с полученными данными статистически значимых различий не выявлено. Это подтверждает, что результаты подчиняются закону Харди-Вайнберга. Согласно нашим данным, гетерозиготный полиморфизм C174T (генотип *CT*), неблагоприятно влияющий на течение артериальной гипертензии, чаще встречался у больных 2 группы. Так, данный генотип выявлен у 24 % пациентов с гипертонической болезнью и у 32,3% больных с сочетанием данного заболевания и диастолической дисфункции ($p=0,037$). В то время, как генотип *TT* (наиболее неблагоприятный по прогнозу развития и прогрессирования артериальной гипертензии) встречался в одинаковом количестве случаев у пациентов 1 и 2 групп.

Таблица 16 – Соответствие закону Hardy-Weinberg распределения генотипов в гене ангиотензиногена 2 AGT :704 T>C у больных гипертонической болезнью (n=125), с диастолической дисфункцией (n=96), в контрольной группе (n=86)

Генотипы в гене AGT :704 T>C (T704C)	Больные с ГБ без ДД ЛЖ (n=125)				HWE, p	Больные с ГБ + ДД ЛЖ (n=96)				HWE, p	Контрольная группа(n=86)				HWE, p
	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
ТТ	42	33,6	46,2	37	p=0,75	17	17,7	22	22,9	p=0,62	28	32,6	25,7	29,9	p=0,87
ТС	68	54,4	59,7	47,8		58	60,4	47,9	49,9		38	44,2	42,6	49,5	
СС	15	12	19,1	15,2		21	21,9	26,1	27,2		20	23,2	17,7	20,6	

Наибольший интерес у исследователей вызывает встречаемость генотипа *AGTCC*, увеличивающего риск развития артериальной гипертензии. Данный генотип выявлен у 15 (12%) больных гипертонической болезнью и у 21 пациента (21,9%) с сочетанием гипертонической болезни и диастолической дисфункции. Гетерозиготы определены у 68 больных 1 группы (54,4%) и 58 пациентов 2 группы (60,4%). Достоверной разницы не выявлено ($p=0,58$). В контрольной группе полученные данные также соответствовали распределению Харди-Вайнберга. Количество обследованных с генотипом *TT* (ассоциированным с благоприятным прогнозом по возникновению и развитию гипертонической болезни) в группе больных с неосложненной гипертонической болезнью не отличалось от контрольной группы (33,6% и 32,6%, соответственно, $p=0,88$). При этом количество гетерозигот в обеих группах больных было больше, чем в контрольной (на 6% в 1 группе и на 16% во 2 группе). Однако, такая тенденция не была достоверной ($p=0,74$ и $p=0,65$, соответственно)

Таблица 17 – Соответствие закону Hardy-Weinberg распределения генотипов в гене AGTR1: A1166C у больных гипертонической болезнью (n=125), с диастолической дисфункцией (n=96), в контрольной группе (n=86)

Генотипы в гене AGTR1: A1166C	Больные с ГБ без ДД ЛЖ				HWE, p	Больные с ГБ + ДД ЛЖ				HWE, p	Контрольная группа				HWE, p
	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
AA	66	52,8	59,8	47,8	p=0,69	54	56,3	51,2	54,3	p=0,74	65	75,5	65,2	75,8	p=0,88
AC	41	32,8	53,3	42,6		34	35,4	36,2	39,7		20	23,3	19,6	22,8	
CC	18	14,4	11,9	9,6		8	8,3	6,4	6,0		1	1,2	1,2	1,4	

Согласно проведенным расчетам, распределение генотипов в группах обследуемых соответствовало уравнению Харди-Вайнберга (таб. 17).

В нашем исследовании отмечалась тенденция к увеличению частоты генотипов *CC* и *AC*, ответственных за развитие и прогрессирование гипертонической болезни, в гене рецептора к ангиотензиногену *AGTR1*: *A1166C* в группе больных гипертонической болезнью на 6,4% и 9,2%, соответственно, по сравнению с группой больных с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка ($p=0,75$). На этом фоне имело место снижение частоты *AA* генотипа у обеих групп больных на 12,8 % и 9,3%, соответственно ($p>0,5$).

Анализ ассоциации носительства отдельных полиморфизмов генов *ACE* (*AluIns/DelI>D*), *AGT:521 C>T* (*Thr 174 Met*) в группах сравнения пациентов с гипертонической болезнью показал отсутствие значимых отличий по данным показателям.

В нашем исследовании генотип *AGT:704CC* у больных гипертонической болезнью с ДД ЛЖ встречается также часто, как и генотип *AGTR1: A1166CCC* ($OR=2,89$ vs $2,85, p>0,05$).

В связи с полученными данными, нами были проанализированы ассоциации некоторых клинических и эхокардиографических показателей с полиморфизмами *AGT:704 T>C* (*Met 235 Thr*) и *AGTR1: A1166C* в зависимости от наличия диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью.

Таблица 18 – Ассоциация исходных характеристик обследуемых пациентов с гипертонической болезнью без ДД с генотипами в гене AGTR1: A1166C

Характеристика пациентов	AA (n=66)	AC (n=41)	CC (n=18)	Тестовая статистика*
ИМТ, кг/м ²	30,4 [22,8; 34,2]	31,0 [24,1; 33,0]	30,8 [23,9;31,7]	H=2,3, p=0,71
Возраст, г	40,1 [35,3-42,9]	42,5 [34,9-47,1]	41,7 [40,3-49,0]	H=1,01; p=0,63
Длительность артериальной гипертензии, г	5,1[4,7-6,4]	5,6[4,1-6,9]	5,2[4,8-5,7]	H=2,4; p=0,59
Индекс курения, пачка/лет	6,8[5,7-7,9]	6,2[5,2-10,1]	4,9[4,5-9,3]	H=3,04; p=0,56
Индекс объема ЛП, мл/м ²	31,6 [29,2-36,3]	32,0 [24,8-33,1]	32,1 [23,7-32,9]	H=1,2; p=0,81
Относительная толщина стенок левого желудочка	0,41 [0,37-0,49]	0,43 [0,31-0,49]	0,4 [0,32-0,48]	H=2,02; p=0,75
Скорость потока трикуспидальной регургитации, м/с	242,0 [218,7-261,3]	244,5 [230,1-253,0]	249,6 [220,1-256,4]	H=3,61; p=0,69
Глобальная продольная деформация ЛЖ (Avg)	17,1 [16,4-18,6]	17,4 [15,9-18,4]	16,9[14,8-16,7]	H=0,09; p=0,97
ЧСС	65,5 [62,7-72,3]	68,9 [65,3-74,1]	67,8 [63,4-76,3]	H=3,01; p=0,65

Продолжение таблицы 18

ИММЛЖ, г/м ²	93,31 [88,2-99,5]	92,8 [84,9-96,7]	93,7 [85,5-99,3]	H=1,87; p=0,74
Давлениенаполнения ЛЖ (Е/Em)	9,56 [9,1-13,1]	9,8 [8,2-12,4]	9,47 [8,3-11,3]	H=1,58; p=0,87

Примечание*-Н критерий Краскела-Уоллиса

В таблице 18 представлены данные исследования ассоциаций различных полиморфизмов гена рецептора 1 типа ангиотензиногена. Достоверных различий в клинических и гемодинамических показателях у больных с гипертонической болезнью без нарушения диастолы нами не выявлено.

Таблица 19 – Ассоциация исходных характеристик обследуемых пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией с генотипами в гене AGTR1: A1166C

Переменные, Ме [P25-P75]	AA (n=54)	AC (n=34)	CC (n=8)	Тестовая статистика
ИМТ, кг/м ²	32,2 [25,9-33,9]	30,6 [23,8-32,5]	32,1 [25,1-33,2]	H=1,8; p=0,57
Возраст, г	41,2 [38,6-46,1]	41,9 [36,2-45,6]	40,1 [34,9-47,2]	H=1,24; p=0,69
Длительность артериальной гипертензии, г	5,2 [3,6-9,1]	5,3 [3,9-7,5]	5,9 [2,3-7,6]	H=1,09; p=0,78
Индекс курения, пачка/лет	6,8 [5,5-10,2]	7,4 [6,1-10,3]	6,9 [5,8-9,7]	H=2,03; p=0,63
Индекс объема ЛП, мл/м ²	31,3 [28,8-32,5]	30,9 [27,4-31,5]	31,2 [28,7-33,4]	H=2,74; p=0,81
Относительная толщина стенок левого желудочка	0,43 [0,35-0,45]	0,42 [0,37-0,51]	0,42 [0,37-0,49]	H=1,2; p=0,89
Скорость потока трикуспидальной регургитации, м/с	260, [221,0-269,3]	261,2 [252,6-272,4]	263,2 [241,2-278,6]	H=0,71; p=0,73
Глобальная продольная деформация ЛЖ (Avg)	12,7 [10,8-13,6]	12,3 [10,7-15,3]	12,9 [10,8-13,8]	H=0,98; p=0,68

Продолжение таблицы 19

ЧСС	80,1 [64,6-87,5]	77,3 [68,5-79,5]	74,7 [69,3-77,9]	H=1,07;p=0,81
ИММЛЖ, г/м ²	104,7 [94,9-110,7]	105,2 [97,4-112,4]	105,7 [98,5-110,4]	H=1,18;p=0,64
Давлениенаполнения ЛЖ (Е/Ем)	11,1[9,7- 12,5]	10,1[9,2- 11,9]	10,9[8,5- 10,8]	H=1,11; p=0,86

Таблица 20– Ассоциация исходных характеристик обследуемых пациентов с гипертонической болезнью с алелями в гене AGT:704 T>C (Met 235 Thr)

Переменные	ТТ (n=42)	ТС (n=68)	СС (n=15)	Тестовая статистика
ИМТ, кг/м ²	32,3 [24,1-38]	31,0 [25,2-32,3]	32,3 [24,1-36,6]	H=1,17; p=0,65
Возраст, г	41,2 [34,9-45,1]	43,0 [37,2-44,6]	42,8 [40,1-45,9]	H=2,21; p=0,59
Длительность артериальной гипертензии, г	5,2 [4,1-7,3]	4,8 [4,0-6,4]	5,1 [4,5-5,3]	H=1,01; p=0,63
Индекс курения, пачка/лет	5,7 [4,3-7,1]	6,5 [5,1-11,2]	5,9 [4,8-11,6]	H=2,84; p=0,58
Индекс объема ЛП, мл/м ²	31,1 [28,4-32,1]	30,7 [26,9-31,5]	31,6 [27,8-32,9]	H=0,62; p=0,71
Относительная толщина стенок левого желудочка	0,4 [0,35-0,47]	0,42 [0,38-0,45]	0,41 [0,39-0,44]	H=0,02; p=0,85
Скорость потока трикуспидальной регургитации, м/с	242,4 [224,8-250,43]	245,6 [232,4- 249,0]	237,5 [214,2-243,3]	H=0,71; p=0,88
Глобальная продольная деформация ЛЖ (Avg)	16,9 [15,3-17,7]	17,2 [16,1-18,0]	16,3 [15,9-17,7]	H=0,23; p=0,54
ЧСС	71,5 [65,2-77,1]	70,5 [67,2-76,0]	69,9 [64,3-77,5]	H=1,87; p=0,85
ИММЛЖ, г/м ²	94,21 [85,1-97,2]	93,0 [88,3-95,4]	94,8 [89,6-96,2]	H=0,12; p=0,89

Продолжение таблицы 20

Давление наполнения ЛЖ (Е/Em)	9,25 [8,9-10,2]	9,9 [8,7-11,3]	9,0 [8,9-12,2]	H=0.09; p=0,94
-------------------------------------	--------------------	-------------------	-------------------	-------------------

Как видно из таблиц 19 и 20, достоверных различий в клинических и гемодинамических показателях у больных с гипертонической болезнью без нарушения диастолы, в зависимости от ассоциаций с разными генотипами гена ангиотензиногена, нами не выявлено.

Таблица 21 – Ассоциация исходных характеристик обследуемых пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией с аллелями в гене AGT:704 T>C (Met 235 Thr)

Переменные, Me[P25-P75]	ТТ (n=17)	ТС (n=58)	СС (n=21)	Тестовая статистика
ИМТ, кг/м ²	31,4 [29,1-36,2]	32,1 [29,3-37,4]	31,8 [29,7-32,6]	H=2,10; p=0,68
Возраст, г	40,3 [31,8-44,1]	42,1 [39,7-47,2]	41,8 [34,9-43,8]	H=0,91; p=0,79
Длительность артериальной гипертензии, г	5,8 [2,0-7,7]	5,1 [3,7-9,1]	6,1 [4,3-6,7]	H=0,01; p=0,85
Индекс курения, пачка/лет	10,7 [8,3-12,1]	11,5 [9,1-11,2]	9,9 [7,8-11,6]	H=2,84; 0,58
Индекс объема ЛП, мл/м ²	30,2 [29,3-31,4]	31,6 [25,8-30,4]	32,1 [29,4-32,9]	H=0,62; p=0,71
Относительная толщина стенок левого желудочка	0,43 [0,40-0,5]	0,45 [0,39-0,6]	0,44 [0,38-0,51]	H=0,14; p=0,73
Скорость потока трикуспидальной регургитации, м/с	262,41 [224,2-270,3]	269,2 [245,3-279,0]	259,7 [225,1-263,3]	H=0,61; p=0,61
Глобальная продольная деформация ЛЖ (Avg)	12,5 [11,3-14,5]	11,2 [19,6-18,0]	12,3 [10,2-14,5]	H=0,03; p=0,84
ЧСС	72,5 [69,1-88,3]	75,4 [69,4-81,0]	72,9 [67,2-78,5]	H=0,97; p=0,78

Продолжение таблицы 21

ИММЛЖ, г/м ²	103,1 [95,8-115,1]	107,1 [99,2-114,3]	105,7 [97,6-109,2]	H=2,14; p=0,69
Давление наполнения ЛЖ (Е/Em)	10,5 [9,1-11,2]	10,8 [9,7-12,0]	11,0 [8,8-11,9]	H=2,05; p=0,67

Как видно из таблицы 21, у больных с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией отсутствуют ассоциации клинических и эхокардиографических признаков с различными сочетаниями генотипов *AGT:704 T>C (Met 235 Thr)*. Однако, при сопоставлении данных, при наличии *AGT:704CC* генотипа, отвечающего за наличие гипертонической болезни в группе больных с сохранной и нарушенной диастолической функцией ЛЖ, отмечалось увеличение скорости движения боковой стенки левого желудочка на 36,3% и на 34,2%, соответственно, по сравнению с контролем, однако данные не отличались в группах больных ($p>0,05$). Также имела место тенденция к увеличению скорости потока трикуспидальной регургитации в группе пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с нарушением диастолической функции. При этом скорость диастолического пика Em правого желудочка при наличии патологических генотипов не отличалась.

Также известно, что индекс массы миокарда увеличивается при прогрессировании гипертонической болезни с последующим формированием гипертрофии левого желудочка [23,174]. Таким образом, наибольшее значение для развития диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью имеет наличие *AGT:704CC* генотипа, (OR=2,89 [95% CI 1,25-3,42], $p=0,017$), который почти в 3 раза увеличивает вероятность нарушения расслабления миокарда, и *AGTR1:A1166CC* генотипа, увеличивающего вероятность диастолической сердечной недостаточности в 2,5 раза (OR 2,85 [95% CI 1,56-4,04, $p=0,05$]).

3.5.2. Полиморфизмы гена NOS3 -786 у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия диастолической дисфункции левого желудочка

Нами изучены полиморфизмы гена NOS3 -786 у больных гипертонической болезнью. По нашим расчетам, распределение аллелей в группах обследуемых соответствовало уравнению Харди-Вайнберга (таблица 22).

Таблица 22 – Соответствие закону Hardy-Weinberg распределения генотипов в гене NOS3 -786 у больных гипертонической болезнью, с диастолической дисфункцией и у здоровых лиц

Генотипы в гене NOS3 -786 T>C	ГБ без ДД ЛЖ n=125				HWE, p	ГБ с ДД ЛЖ n=96				HWE, p	Контроль n=86				HWE, p
	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
ТТ	23	18,4	25,1	20,1	p=0,54	12	12,5	9,3	9,8	p=0,68	69	80,2	68,6	79,7	p=0,89
ТС	68	54,4	62,0	49,6		36	37,5	41,3	42,9		15	17,4	16,4	19,1	
СС	34	27,2	37,9	30,3		48	50	45,4	47,3		2	2,3	1,0	1,2	

При сравнении ожидаемых частот с полученными данными статистически значимых различий не выявлено в обеих группах.

Генотип *СС* синтазы оксида азота 3 типа, являющийся наиболее неблагоприятным для нарушения функции эндотелия [17], выявлен у 26% пациентов с гипертонической болезнью, и у 50 % пациентов с ГБ в сочетании с диастолической дисфункцией ($p=0,037$). Гетерозиготы (*ТС*) были определены у 56% пациентов 1 группы и в 40% у больных 2 группы. При этом, в контрольной группе отмечалось преобладание благоприятной гомозиготы *ТТ*(83%). Этот показатель был на 61,8% выше, чем у пациентов 1 группы и на 67,7% выше, чем у больных 2 группы ($p=0,0076$ и $p=0,0042$, соответственно) (таблица 23).

Таблица 23 – Распределение генотипов полиморфизмов NO-синтазы у больных гипертонической болезнью

Полиморфизм	Генотип	ГБ без ДД ЛЖ (n=125)	ГБ с ДД ЛЖ (n=96)	Контроль (n=86)	χ^2	p
NOS3 -786 T>C	T/T	0,18(n=23)	0,10(n=12)	0,83(n=69)	12,53	0,012
	T/C	0,56(n=68)	0,40(n=36)	0,12(n=15)		
	C/C	0,26(n=34)	0,50(n=48)	0,05(n=2)		

Таблица 24 – Исходные характеристики обследуемых пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией в зависимости от генотипа в гене NOS3 -786 T>C

Переменные, Ме [P25-P75]	ТТ (n=17)	ТС (n=58)	СС (n=21)	Тестовая статистика
ИМТ, кг/м ²	31,4 [29,1-36,2]	32,1 [29,3-37,4]	31,8 [29,7-32,6]	H=2,10; p=0,68
Возраст, г	40,3 [31,8-44,1]	42,1 [39,7-47,2]	41,8 [34,9-43,8]	H=0,91; p=0,79
Длительность артериальной гипертензии, г	5,8 [2,0-7,7]	5,1 [3,7-9,1]	6,1 [4,3-6,7]	H=0,01; p=0,85
Индекс курения, пачка/лет	10,7 [8,3-12,1]	11,5 [9,1-11,2]	9,9 [7,8-11,6]	H=2,84; p=0,58
Индекс объема ЛП, мл/м ²	30,2 [29,3-31,4]	31,6 [25,8-30,4]	32,1 [29,4-32,9]	H=0,62; p=0,71
Относительная толщина стенок левого желудочка	0,43 [0,40-0,5]	0,45 [0,39-0,6]	0,44 [0,38-0,51]	H=0,14; p=0,73
Скорость потока трикуспидальной регургитации, м/с	262,41 [224,2-270,3]	269,2 [245,3-279,0]	259,7 [225,1-263,3]	H=0,61; p=0,61
Глобальная продольная деформация ЛЖ (Avg)	12,5 [11,3-14,5]	11,2 [19,6-18,0]	12,3 [10,2-14,5]	H=0,03; p=0,84
ЧСС	72,5 [69,1-88,3]	75,4 [69,4-81,0]	72,9 [67,2-78,5]	H=0,97; p=0,78

Продолжение таблицы 24

ИММЛЖ, г/м ²	103,1 [95,8-115,1]	107,1 [99,2-114,3]	105,7 [97,6-109,2]	H=2,14; p=0,69
Давлениенаполнения ЛЖ (Е/Em)	10,5 [9,1-11,2]	10,8 [9,7-12,0]	11,0 [8,8-11,9]	H=2,05; p=0,67

При исследовании ИМТ, возраста, длительности артериальной гипертензии, индекса курения, индекса объема левого предсердия, относительной толщины стенок левого желудочка, скорости потока трикуспидальной регургитации, глобальной деформации левого желудочка, ЧСС, ИММЛЖ, давления наполнения левого желудочка статистически достоверных отличий в зависимости от генотипа гена NOS3 -786 T>C нами выявлено не было (таблица 24).

3.5.3. Полиморфизмы гена эндотелина EDN1 у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия диастолической дисфункции левого желудочка

В настоящее время изучена однонуклеотидная замена лизина на аспарагин в 198 положении в гене эндотелина-1 [52]. Данный полиморфизм влияет на развитие артериальной гипертензии. Однако, до сих пор не ясна его роль в развитии осложнений ГБ. Известно, что гетерозиготы (*GT*) предрасполагают к более позднему развитию гипертонической болезни у коморбидных пациентов с бронхиальной астмой [14]. Также, наличие аллеля Т предраполагает к увеличению массы миокарда левого желудочка с формированием гипертрофии [107]. Остается открытым вопрос генетической предрасположенности и развития нарушений расслабления миокарда левого желудочка.

Согласно полученным данным (таблица 25), среди пациентов гипертонической болезнью с диастолической дисфункцией левого желудочка преобладает гомозиготный генотип *TT*, что было на 12,5% больше ($p=0,047$), чем в группе пациентов ГБ без нарушения расслабления, и на 11,4% чаще, чем в контрольной группе, однако статистически значимой разницы не выявлено ($p=0,56$). Доля гетерозигот *GT* в этой группе и у пациентов без нарушения диастолы левого желудочка регистрировались практически в равной степени (37,1% и 33,8%, соответственно, $p=0,8$). Генотип *GG*, являющийся наиболее неблагоприятным по развитию артериальной гипертензии, чаще регистрировался в группе контроля. Так, у пациентов 1 группы этот полиморфизм определялся на 21% реже, чем в контроле, а у больных гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка на 36,8% ($p=0,006$ и $p=0,001$, соответственно).

Таблица 25 – Распределение генотипов гена эндотелина -1 в зависимости у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия диастолической дисфункции левого желудочка

Полиморфизм	Генотип	ГБ без ДД ЛЖ (n=125)	ГБ с ДД ЛЖ (n=96)	Контроль (n=86)	χ^2	p
EDN1 (G5665T)	G /G	0,7(n=80)	0,5(n=46)	0,8(n=73)	8,4	0,005
	G /T	0,29(n=42)	0,40(n=36)	0,15(n=10)		
	T/T	0,01(n=3)	0,1(n=14)	0,05(n=3)		

Таким образом, у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка чаще наблюдаются неблагоприятные однонуклеотидные замены в гене эндотелина -1. Появление статистически значимого повышения патологических генотипов у данной категории больных подтверждает связь с развитием ДД ЛЖ.

Таблица 26 – Ассоциация исходных характеристик обследуемых пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ДД с генотипами в гене EDN1 (Lys198Asn)

Переменные, Ме [P25-P75]	GG (n=32)	GT (n=51)	TT (n=13)	Тестовая статистика
ИМТ, кг/м ²	30,2 [21,0-33]	30,0 [24,8-37,1]	31,5 [28,2-34,1]	H=0,19; p=0,82
Возраст, г	42,1 [31,8-44,5]	42,9 [36,4-47,5]	39,1 [30,9-41,6]	H=2,08; p=0,57
Длительность артериальной гипертензии, г	5,0 [4,9-8,4]	4,6 [3,9-5,7]	3,2 [2,6-5,7]	H=3,05; p=0,24
Индекс курения, пачка/лет	5,5 [4,2-6,8]	6,1 [5,0-7,3]	5,2 [3,3-7,4]	H=2,0; p=0,59
Индекс объема ЛП, мл/м ²	35,1 [26,4-38,4]	38,1 [25,1-41,6]	42,3 [37,5-53,8]	H=3,65; p=0,01
Относительная толщина стенок левого желудочка	0,45 [0,42-0,53]	0,45 [0,32-0,49]	0,42 [0,36-0,42]	H=0,32; p=0,75
Скорость потока трикуспидальной регургитации, м/с	243,1 [214,8-252,3]	244,5 [230,4-251,0]	241,6 [223,1-248,3]	H=1,61; p=0,99
Глобальная продольная деформация ЛЖ (Avg)	18,7 [16,4-19,1]	18,1 [15,9-19,5]	14,6 [12,5-15,6]	H=2,26; p=0,004
ЧСС	65,6 [62,3-78,4]	64,6 [63,8-72,0]	66,9 [62,3-75,4]	H=0,88; p=0,75

Продолжение таблицы 26

ИММЛЖ, г/м ²	93,21 [86,1-95,1]	91,0 [85,3-96,4]	92,8 [86,2-95,2]	H=0,13; p=0,87
Давлениенаполнения ЛЖ (Е/Ем)	12,22 [8,5-17,2]	13,5 [8,5-15,3]	19,0 [10,9-20,2]	H=1,09; p=0,054

При сопоставлении данных различий в генотипе гена эндотелина -1 выяснено, что генотип *TT* является наиболее неблагоприятным в длительности развития заболевания гипертонической болезнью. Так, у пациентов с *TT* генотипом в 1,2 раза выше риск развития ДД ЛЖ гипертонической болезни в течение 5 лет (OR 1,19 [95% CI 1,04-2,87], p=0,024).

Что касается гетерозигот *GT*, то нами не было выявлено статистически значимых отличий (таблица 25). Относительно индекса объема левого предсердия, этот показатель на 17% был выше у пациентов с генотипом *TT* и на 12% у обследуемых с генотипом *GT* (p=0,05 и p=0,59, соответственно). Риск повышения индексированного объема ЛП выше у больных с генотипом *TT* (OR2,4 [95% CI 1,01-4,25], p=0,01).

Таким образом, наибольшее значение для развития диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью имеет наличие *AGT:704CC* генотипа, (OR=2,89 [95% CI 1,25-3,42], p=0,017), который почти в 3 раза увеличивает вероятность нарушения расслабления миокарда (p=0.004;OR 2,85), и *AGTR1:A1166CC* генотипа, увеличивающего вероятность диастолической сердечной недостаточности в 2,5 раза (OR 2,85 [95% CI 1,56-4,04, p=0,05]). Также для развития у пациентов с гипертонической болезнью нарушения расслабления левого желудочка имеет значение *TT* генотип гена эндотелина -1, который в 1,2 раза повышает риск развития гипертонической болезни в течение 5 лет (OR 1,19 [95% CI 1,04-2,87], p=0,024).

Таким образом, у больных гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка имеются неблагоприятные генетические полиморфизмы РААС и эндотелия.

3.6.1. Показатели вариабельности сердечного ритма у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия диастолической дисфункции левого желудочка

Нами изучены спектральные показатели вариабельности ритма сердца на коротких участках ЭКГ, временные – при исследовании данных холтеровского мониторирования в течение суток с помощью аппарата «Astrocard» и проанализированные в программе Medibase. Результаты представлены в таблице 27.

Установлено, что у больных гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией и без таковой отмечалось снижение мощности в диапазоне LF. В среднем эта величина составила 32% у пациентов без нарушения диастолы и 41% у больных с нарушением диастолической функции левого желудочка. Статистически значимой разницы не выявлено. Наиболее значимые изменения мощности наблюдались в спектре HF. Так, при изучении этого показателя у больных 1 группы определялось снижение уровня в 2,2 раза ($p=0,007$) по сравнению с контролем и в 3 раза ($p=0,0051$) у пациентов 2 группы по сравнению с лицами без сердечно-сосудистой патологии. Возможно, это связано с угнетением вагусных влияний у больных гипертонической болезнью, особенно при наличии осложнений гипертонической болезни в виде гипертрофии левого желудочка и нарушении его расслабления. Следствием этих прогрессирующих процессов явился дисбаланс вегетативных влияний и увеличение показателя LN/HF.

У больных гипертонической болезнью без нарушения диастолического расслабления этот показатель повышен в 1,2 раза по сравнению с группой контроля ($p=0,005$), в то же время в группе больных с диастолической дисфункцией LN/HF увеличен в 2,6 раза ($p=0,001$). При этом отмечаются статистические отличия между группами больных. Так, у больных гипертонической болезнью с ДД ЛЖ этот показатель составил 29% от уровня,

определяемого в 1 группе, ($p=0,03$), что может свидетельствовать о выраженном дисбалансе в сторону симпатотонии у данной категории пациентов.

Таблица 27 – Спектральные показатели ВРС у больных гипертонической болезнью

Параметр	ГБ без ДД ЛЖ (n=30)	ГБ + ДД ЛЖ (n=30)	Контрольная группа (n=30)	Статистическая значимость, p
	1	2	к	
VLf, мс	487 [357;876]	418 [354;661]	728 [541;860]	$p_{1-к}=0,029$; $p_{2-к}=0,001$; $p_{1-2}=0,83$
LF, мс	228 [79;254]	241 [98;378]*	448 [325;651]	$p_{1-к}=0,01$; $p_{2-к}=0,009$; $p_{1-2}=0,072$
HF, мс	214 [84;269]	102 [64;289]*	579[403;712]	$p_{1-к}=0,003$; $p_{2-к}=0,02$; $p_{1-2}=0,067$
LF/HF, усл. ед	1,7 [1,4;2,8]	2,6 [2,1;2,8]	0,7[0,6; 1,4]	$p_{1-к}=0,005$; $p_{2-к}=0,001$; $p_{1-2}=0,03$

Примечание: *-U критерий Манна-Уитни.

При оценке относительного вклада в общую мощность спектра каждой его составляющей, было выявлено уменьшение процентного вклада низкочастотного и высокочастотного компонентов. Так, удельный вес LF-компонента в группе больных гипертонической болезнью без ДД ЛЖ составил 44,9% ($p=0,01$), в то время как у больных гипертонической болезнью в сочетании с ДД ЛЖ этот показатель увеличен на 56,9% по сравнению с контрольной группой ($p=0,009$). При этом нами не выявлено статистически значимых различий в группах больных.

Удельный вес компонента HF также был больше снижен у больных 2 группы. Так, в 1 группе уровень HF составил 75% от уровня данного показателя в контрольной группе ($p=0,003$), во второй группе 59% от уровня в группе здоровых лиц, что было на 26% меньше, чем в 1 группе ($p=0,02$).

Кроме того, нами отмечено увеличение уровня VLF-компонента у пациентов 1 и 2 групп при отсутствии статистически значимых отличий между группами больных. Это может свидетельствовать об усилении центральных инотропных модуляций при более низком гуморально-метаболическом уровне при нарушении баланса вегетативной регуляции для обеспечения адекватного гомеостаза.

При изучении показателей variability ритма сердца во временном аспекте выявлено снижение и симпатической, и парасимпатической активности, однако в большей степени снижались маркеры парасимпатического тонуса в группе больных гипертонической болезнью с нарушением диастолического расслабления. При этом $rNN50$ и $rMSSD$ составили во 2 группе 18% и 47% по сравнению с контролем ($p=0,007$ и $p=0,001$, соответственно), и 51% и 78% от уровня этих показателей в 1 группе пациентов ($p=0,006$ и $p=0,001$, соответственно).

Таблица 28 – Спектр временных показателей variability ритма сердца у больных гипертонической болезнью

Параметр	ГБ без ДД ЛЖ (n=30)	ГБ+ ДД ЛЖ (n=30)	Контрольная группа (n=30)	Статистическая значимость, p
	1	2	к	
SDNN, mc	143 [130; 158]	154 [107;156]	157 [147; 215]	$p_{1-к}=0,9$; $p_{2-к}=0,7$; $p_{1-2}=0,64$
SDNNi, mc	54 [49;65]	51 [45; 63]	66 [61; 89]	$p_{1-к}=0,41$; $p_{2-к}=0,09$; $p_{1-2}=0,52$

Продолжение таблицы 28

pNN50, %	9 [4;12]	5 [3; 8]	21 [17; 26]	$p_{1-k}=0,006$; $p_{2-k}=0,007$; $p_{1-2}=0,064$
rMMSSD, m/c	33 [24; 36]	26 [19, 33]	62 [49; 67]	$p_{1-k}=0,001$; $p_{2-k}=0,001$; $p_{1-2}=0,08$

Примечание: *-U критерий Манна-Уитни.

Таким образом, при исследовании вариабельности ритма сердца у больных гипертонической болезнью получены данные о снижении общей ВРС (показателей Tr и SDNN), в том числе вагусных влияний (мощности спектра в диапазоне HF), усиление симпатических и центральных эрготропных влияний (повышение вклада VLF компонента в общую структуру спектра), усиливающееся у пациентов с ГБ в сочетании с нарушением диастолы левого желудочка.

3.6.2. Показатели вариабельности ритма сердца в зависимости от параметров деформации миокарда левого желудочка

Для того, чтобы определить, есть ли разница в параметрах вариабельности ритма сердца в зависимости от параметров деформации миокарда левого желудочка, нами были выделены 2 группы среди пациентов с гипертонической болезнью без нарушения диастолы левого желудочка, что может свидетельствовать об этапе заболевания перед формированием нарушения деформации. В отличие от пациентов, имевших диастолическую дисфункцию, среди данной когорты обследуемых пациентов имелись те, у кого не было нарушения деформации левого желудочка. В то время, как у больных с нарушением диастолического расслабления в 98% регистрировались вышеуказанные изменения.

Таблица 29 – Зависимость нарушения деформации левого желудочка и показателей вариабельности ритма сердца

Показатель вариабельности ритма сердца	Нет нарушения деформации (n=12)	Есть нарушение деформации (n=12)	Статистическая значимость, p
VLF, ms	508[452;713]	426[351;514]	0,067
LF, ms	258[182;294]*	86[71;159]	0,001
HF, ms	203[74;215]	210[185;258]	0,15
LF/HF, усл. ед	1,2[1,0;2,5]	1,9[1,7;2,9]	0,09
SDNN, ms	152*[140; 159]	130*[121; 148]	0,051
SDNNi, ms	56[42;61]	55,7[41;64]	0,08
pNN50, %	8,7[3;10]	9[5;13]	0,19
rMMSSD, ms	32[21; 34]	34[25; 36]	0,23

Примечание: *-U критерий Манна-Уитни

Статистически значимых отличий при сравнении спектральных показателей VLF, HF не выявлено (таблица 29). Однако наблюдалось снижение LF-компонента низкочастотного спектра на 67% в группе с нарушением глобальной деформации ЛЖ (p=0,001). Это может свидетельствовать о преобладании

парасимпатического влияния на этой стадии формирования гипертрофии миокарда ЛЖ [9, 58]. Также в этой группе имеется тенденция к снижению общей variability сердечного ритма (SDNN) на 8,5% ($p=0,051$).

Во время корреляционного анализа обнаружена положительная взаимосвязь между параметрами variability ритма сердца и показателями деформации левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Так, средние значения глобального сегментарного стрейна имели связь со снижением общей ВРС ($r=0,60$), а конечный систолический и диастолический объемы были взаимосвязаны с показателем LH/HF ($r=0,51$ и $r=0,65$, соответственно).

Вывод: таким образом, установлено, что у больных гипертонической болезнью наблюдается скрытая миокардиальная дисфункция, более выраженная у пациентов с наличием диастолического расслабления левого желудочка и связанная с изменением variability ритма сердца.

3.7. Клинические особенности заболевания у пациентов с гипертонической болезнью

Для оценки особенностей течения заболевания нами проводилось диспансерное наблюдение в 2018 и 2023 гг. Использовалась шкала оценки клинического состояния больного ХСН (ШОКС) в модификации Мареева В.Ю. Выраженность симптомов определяли в баллах: 0- отсутствие, 1- при нагрузке, 2- в покое. Были проанализированы наиболее часто встречающиеся симптомы: одышка, перебои в работе сердца, кашель, удушье и отеки.

В группе пациентов с гипертонической болезнью без ДД ЛЖ при первом обследовании в 2018 году (рисунок 9) отмечались только одышка у 5 пациентов (16,6%) и перебои в работе сердца у 2 обследуемых (6,7%). В то время, как в группе пациентов с сочетанием ГБ и ДД ЛЖ данные симптомы встречались чаще: одышка у 9 человек (30%), перебои в работе сердца у 6 человек (20%) и у одного больного имелся кашель (3,4%). Таким образом, одышка во 2 группе встречалась чаще на 13,4% ($p=0,041$), перебои в работе сердца чаще на 13,3% ($p=0,039$).

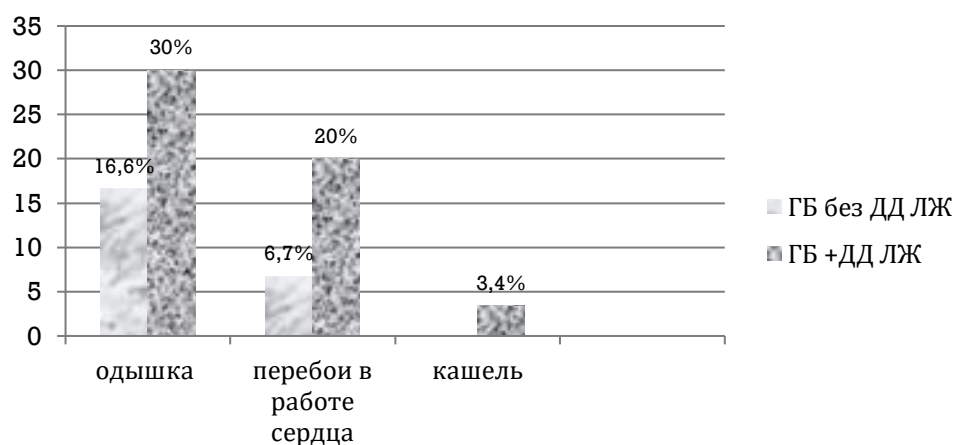


Рисунок 9 – Симптомы ХСН при первом обследовании

В группе пациентов с гипертонической болезнью без ДД ЛЖ при втором обследовании в 2023 году (рисунок 10) также отмечались только одышка у 7 пациентов (23,3%) и перебои в работе сердца у 4 обследуемых (13,2%). В то

время, как в группе пациентов с сочетанием ГБ и ДД ЛЖ данные симптомы также встречались чаще: одышка у 12 человек (40%), перебои в работе сердца у 9 человек (30%), 5 пациентов отмечали кашель (16,7%). Новыми симптомами через 5 лет течения заболевания во 2 группе пациентов явились удушье – 1 случай (3,3%), отеки отмечали 2 больных (6,7%). Таким образом, одышка во 2 группе встречалась чаще на 16,7% ($p=0,02$), перебои в работе сердца чаще на 15,8% ($p=0,003$), а также появились новые симптомы – удушье и отеки.

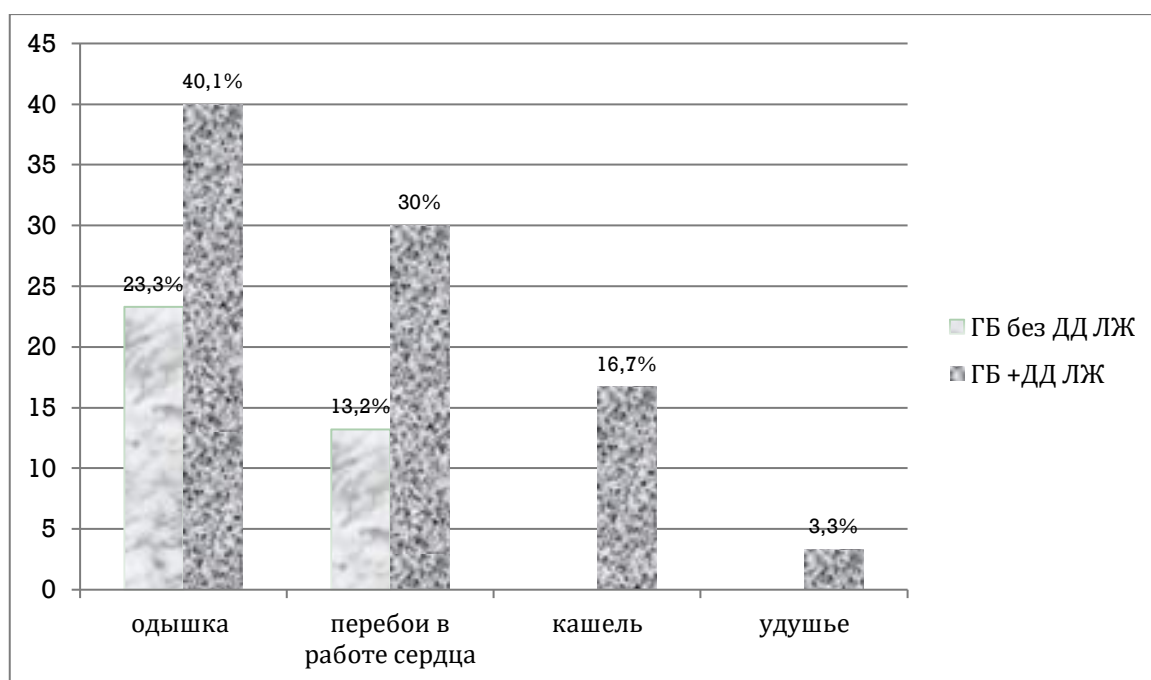


Рисунок 10 – Симптомы ХСН при втором обследовании

Таблица 30 – Выраженность симптомов ХСН по шкале ШОКС*

Симптом/признак	2018 г.		2023 г.	
	ГБ без ДДЛЖ	ГБ + ДДЛЖ	ГБ без ДДЛЖ	ГБ + ДДЛЖ
Одышка	1,0 [0,4;1,2]	1,3 [1,1;1,9]	1,1 [0,5;1,3]	1,8 [1,4;2,0]
Перебои в сердце	0,2 [0,0;0,9]	1,5 [0,4;1,7]	0,5 [0,0;1,6]	1,7 [1,5;1,9]
Кашель	-	1,0 [0,2;1,1]	-	1,1 [1,4;1,7]
Удушье	-	-	-	0,4 [0,0;1,2]
Отеки	-	-	-	0,6 [0,4;1,5]

Примечание -* тяжесть симптомов выражена в баллах от 0 до 2, где 0- отсутствие, 1- при нагрузке, 2- в покое.

При анализе выраженности симптомов (таблица 30) отмечалась тенденция к увеличению тяжести симптоматики во 2 группе пациентов как при первом (2018г.), так и при втором (2023г.) обследовании. Однако, статистически значимых различий эти значения не достигали ($p>0,05$).

В связи с этим, нами было проанализировано количество пациентов по тяжести симптоматики ХСН. Так, при первом обследовании, в группе пациентов с гипертонической болезнью без ДД ЛЖ в 80% случаев одышка возникала только при значительной физической нагрузке (подъем на 5 этаж и выше, быстрая ходьба, занятия спортом), тогда как в группе больных с ГБ в сочетании с ДД ЛЖ данный симптом чаще (66,7%) проявлялся при умеренной физической нагрузке (подъем до 3 этажа, ходьба в умеренном темпе). При втором обследовании (2018г.) выраженность симптома в 1 группе практически осталась на прежнем уровне, однако во 2 группе тяжесть одышки выросла у 41% респондентов. Это может свидетельствовать о более тяжелом течении заболевания именно у данной группы больных. Перебои в работе сердца не показали выраженной динамики тяжести в течение 5 лет наблюдения у пациентов 1 группы. При анализе тяжести

данного показателя при втором анкетировании отмечалась аналогичная тенденция во 2 группе больных.

Кроме того, в группе пациентов с ГБ в сочетании с ДД ЛЖ в 2023 году отмечались 3 (10%) случая появления мерцательной аритмии и 1 (3,4%) случай смерти от геморрагического инсульта. В то время, как у пациентов 1 группы нарушений ритма сердца и ОНМК не регистрировалось.

В ходе исследования симптомов сердечной недостаточности у больных с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка нами обнаружено, что относительный риск появления одышки – симптома сердечной недостаточности у данной категории обследуемых при первом обследовании выше, чем в группе больных с ГБ без ДД ЛЖ ($OR=2,14$ [0,62-7,38], $p=0,063$), но значения не достигли статистической значимости. Однако, при повторном обследовании через 5 лет выявленная тенденция уже была достоверной ($OR=2,19$ [1,716-6,69], $p=0,045$).

Таким образом, в однородной по нозологии, кардиогемодинамической группе больных гипертонической болезнью с разным сочетанием относительно наличия диастолической дисфункции левого желудочка имеются особенности появления и развития симптомов сердечной недостаточности.

3.8. Ремоделирование левого желудочка у больных гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией на фоне терапии периндоприлом

При изучении исходных (до назначения терапии периндоприлом) показателей среднего значения радиального сегментарного стрейна в базальном сегменте между группами с гипертонической болезнью и контрольной группой различий не выявлено (таблица 31). В среднем сегменте этот показатель был на 19,1% ниже в группе больных с гипертонической болезнью без ДДЛЖ по сравнению с контролем, а во 2 группе на 49,5% меньше по сравнению со здоровыми лицами ($p=0,04$ и $p=0,005$, соответственно).

Таблица 31 – Исходные показатели деформации левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от наличия его диастолической дисфункции

Показатели, Me [P25-P75]	ГБ без ДДЛЖ (n=30)	ГБ + ДДЛЖ (n=30)	Контрольная группа (n=30)	Уровень значимости*
	1	2	к	
Среднее значение радиального стрейна (в базальном сегменте), %	16,9 [18,5; 24,6]	12,8 [11,1; 16,3]	21,8 [20; 23,3]	$p_{1-k}=0,02$; $p_{2-k}=0,001$; $p_{1-2}=0,85$
Среднее значение радиального стрейна (в медиальном сегменте), %	29,2 [26,7; 36,4]	18,1 [16,5; 24,6]	36 [24,6; 41]	$p_{1-k}=0,04$; $p_{2-k}=0,005$; $p_{1-2}=0,002$

Примечание: *-U критерий Манна-Уитни

При сравнении с группой контроля отмечалось снижение конечного диастолического объема в базальном сегменте в группе больных с гипертонической болезнью (1 группа) на 17,9%, а в группе пациентов с сочетанием ГБ и ДДЛЖ (2 группа) на 25,9% ($p=0,031$ и $p=0,0057$, соответственно). Изучаемый параметр был меньше на 17,9% в 1-й группе, а во 2-й группе на 27,6% по сравнению с группой контроля ($p=0,03$ и $p=0,002$ соответственно). Во 2 группе больных данный показатель был меньше, чем в 1-й на 13,2% ($p=0,034$).

Конечный систолический объем в базальном сегменте был меньше в 1-й группе на 8,9%, а во 2 группе на 21,5% по сравнению с контрольной группой ($p=0,047$ и $p=0,0006$). В группе больных гипертонической болезнью без ДДЛЖ этот показатель был ниже на 12,7%, в группе больных с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией на 27,6% по сравнению с контрольной группой ($p=0,012$ и $p=0,0028$). В 1-й группе этот параметр был ниже на 13,3% по сравнению со 2 группой ($p=0,002$).

Фракция выброса в базальном сегменте была выше на 12,5% в 1-й группе больных по сравнению со 2 группой ($p=0,001$). При исследовании среднего значения радиального сегментарного стрейна в медиальном сегменте было выявлено, что он ниже на 41% в 1-й группе, а во 2 группе на 48% по сравнению с контрольной группой ($p=0,01$ и $p=0,0002$). В группе больных гипертонической болезнью с нормальной диастолой ЛЖ данный параметр был ниже на 40%, а в группе с нарушенной диастолой ЛЖ на 41% по сравнению с группой контроля ($p=0,03$ и $p=0,002$).

Конечный диастолический объем в медиальном сегменте был снижен на 19% и 21% в 1 и 2 группах, соответственно, по сравнению с контрольной группой ($p=0,015$ и $p=0,02$).

Конечный систолический объем в медиальном сегменте был меньше в 1 группе на 28,5% и во 2 группе на 29,1% по сравнению с контрольной группой ($p=0,01$ и $p=0,01$).

Таблица 32 – Исходные сегментарные показатели кардиогемодинамики в зависимости от наличия диастолической дисфункции левого желудочка

Показатели, Me [P25-P75]	ГБ без ДД (n=30)	ГБ с ДДЛЖ (n=30)	Контрольная группа (n=30)	Статистическая значимость, p
	1	2	к	
EDV (в базальном сегменте), мл	96,4 [85,2; 110,6]	71,9 [67,6; 105,1]	96,4 [79,1; 104,3]	p _{1-к} =0,9; p _{2-к} =0,7; p ₁₋₂ =0,64
ESV (в базальном сегменте), мл	47,3 [40,4; 56,2]	41 [30,3; 44,7]	45 [41,5; 57,4]	p _{1-к} =0,41; p _{2-к} =0,09; p ₁₋₂ =0,52
EF (в базальном сегменте), %	67,8 [41,5; 68,5]	51,5 [49,7; 59,6]	71,4 [66,1; 82,4]	p _{1-к} =0,006; p _{2-к} =0,007; p ₁₋₂ =0,064
EDV (в медиальном сегменте), мл	74,6 [54,2; 81,5]	66 [49,4; 71,6]	73,3 [64,5; 81,6]	p _{1-к} =0,001; p _{2-к} =0,001; p ₁₋₂ =0,08
ESV (в медиальном сегменте), мл	34,5 [29,8; 44,1]	29,5 [23,9; 32,1]	36,2 [24,5; 38,9]	p _{1-к} =0,006; p _{2-к} =0,007; p ₁₋₂ =0,064
EF (в медиальном сегменте), %	61,2 [58,3; 65,7]	52,4 [48,7; 60,8]	53,7 [48; 55,9]	p _{1-к} =0,001; p _{2-к} =0,001; p ₁₋₂ =0,08

В литературе имеются данные о применении различных лекарственных препаратов у больных гипертонической болезнью [149]. Поэтому мы решили изучить и этот аспект. Лекарственная терапия до начала исследования не назначалась. При суточном мониторинговании АД в группе больных с гипертонической болезнью без диастолической дисфункции левого желудочка АГ 1 степени регистрировалась у 56,4% обследованных, АГ 2 степени - у 43,6%, что означает мягкую и умеренную артериальную гипертензию. До начала терапии систолическое АД (САД) составляло 148,24 [138,5; 154,7] мм рт.ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) составило 92,5[87,5;101,4] мм рт.ст.

В группе пациентов с ГБ в сочетании с ДД ЛЖ систолическое АД (САД) составляло 152,12[142,3;165,4] мм рт.ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) составило 98,7[84,6;109,4] мм рт.ст. После скринингового обследования, пациентам был назначен препарат периндоприл (производство Россия), начальная доза которого составляла 4 мг/сут однократно. Дозу препарата титровали каждые 2 недели, поэтому к 6 месяцу лечения средняя суточная доза периндоприла составила $6,5 \pm 1,5$ мг, к 12 месяцу - $8,2 \pm 2,8$ мг.

Кардиогемодинамические параметры (конечный систолический, конечный диастолический объемы и фракция выброса на уровне базального и медиального сегментов и радиальную деформацию миокарда левогожелудочка) определяли в динамике через 6 и 12 месяцев (таблица 33). Данные, полученные исходно и через 6 месяцев от начала терапии, не имели статистических отличий. Однако, через 1 год после начала терапии периндоприлом ситуация изменилась.

Таблица 33 – Динамика кардиогемодинамических показателей на фоне терапии периндоприлом у пациентов с гипертонической болезнью

Показатели, Ме [P25-P75]	ГБ без ДД (n=30)		ГБ с ДД (n=30)	
	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Среднее значение радиального стрейна (в базальном сегменте), %	17,4 [16,5; 22,3]	19,5 [17,4; 21,6] $\Delta -2,1, p=0,15$	13,5 [12,5; 15,8]	22,3 [18,7; 23,3] $\Delta -8,8, p=0,007$
EDV (в базальном сегменте), мл	92,3 [87,1; 106,5]	70,8 [64,5; 85,3] $\Delta -21,5, p=0,001$	85,3 [67,6; 105,1]	84,3 [72,5; 89,3] $\Delta -2,0, p=0,28$
ESV (в базальном сегменте), мл	45,2 [41,3; 55,1]	42 [31,2; 44,7] $\Delta -3,2, p=0,081$	46 [36,4; 48,5]	40,1 [39,3; 52,4] $\Delta -5,9, p=0,53$
EF (в базальном сегменте), %	56,9 [45,5; 67,3]*	65,2 [61,5; 79,2] $\Delta -8,3, p=0,07$	61,8 [45,6; 67,2]	75,3 [68,5; 77,9] $\Delta -13,5, p=0,001$

Продолжение таблицы 33

Среднее значение радиального стрейна (в медиальном сегменте), %	26,3 [25,6; 37,0]	23,4 [19,2; 26,2] Δ -2,9, $p=0,12$	17,5 [15,4; 23,5]	22,8 [21,5; 23,1] Δ -5,3, $p=0,04$
EDV (в медиальном сегменте), мл	73,3 [62,1; 84,3]	69,1 [47,6; 77,2] Δ -4,2, $p=0,061$	68,3 [57,5; 74,6]	64,2 [60,1; 68,5] Δ -4,1, $p=0,22$
ESV (в медиальном сегменте), мл	34,1 [28,7; 41,8]	28,4 [22,5; 29,3] Δ -5,7, $p=0,058$	39,7 [25,6; 42,5]	38,3 [28,6; 39,7] Δ -1,4, $p=0,35$
EF (в медиальном сегменте), %	60,1 [57,6; 62,9]	62,9 [55,8; 67,5] Δ -2,8, $p=0,011$	55,3 [51,7; 65,8]	65,8 [61,4; 75,6] Δ -1,5, $p=0,6$

Из исследования вышли 5 пациентов, у которых АД не достигло целевых значений. Этим больным назначена комбинированная терапия с диуретиком. По нашим данным, на фоне лечения периндоприлом, повысилось среднее значение радиального стрейна в базальном сегменте у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка на 37,4% ($p=0,007$) и достигло значений, характерных для здоровых лиц. Через 12 месяцев наблюдений нормализация стрейна в медиальном сегменте наблюдалась также в этой группе больных. Так, среднее значение данного показателя увеличилось на 23,3% по сравнению с уровнем 6 месяцев назад ($p=0,04$). Данные показатели менялись одновременно с уменьшением конечного систолического и конечного диастолического объемов левого желудочка, которые, однако, не были статистически достоверными.

В группе пациентов с ГБ без ДД ЛЖ отмечалось уменьшение конечного диастолического объема левого желудочка на 21,8% ($p=0,04$) по сравнению с данными полугодовой давности.

Таким образом, наиболее выраженные изменения на фоне терапии периндоприлом регистрировались в группе пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с нарушением диастолы левого желудочка и заключались в нормализации радиального стрейна на уровне базальных и медиальных сегментов ЛЖ.

3.9. Взаимосвязи между лабораторно-инструментальными показателями у больных гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка

Для выявления взаимосвязи между клиническими, лабораторными и инструментальными показателями проводили нейросетевой анализ на базе многослойного персептрона, процент неверных предсказаний в процессе обучения которого составил 4,8%.

Были исследованы параметры у пациентов с гипертонической болезнью с ДД. В структуру нейронной сети были включены 9 входных нейронов, наибольшую важность представлял полиморфизм гена AGT(рисунок 11).

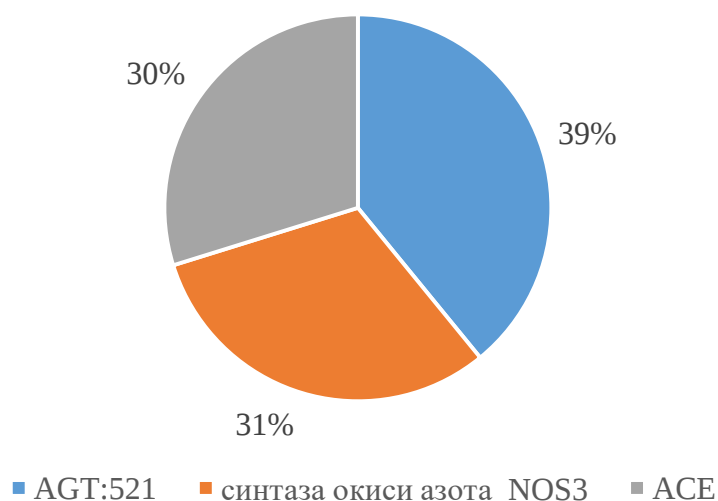


Рисунок 11 – Важность нейронов в структуре модели

Получен критерий отношения погрешности обучения ($\lambda=0,001$).

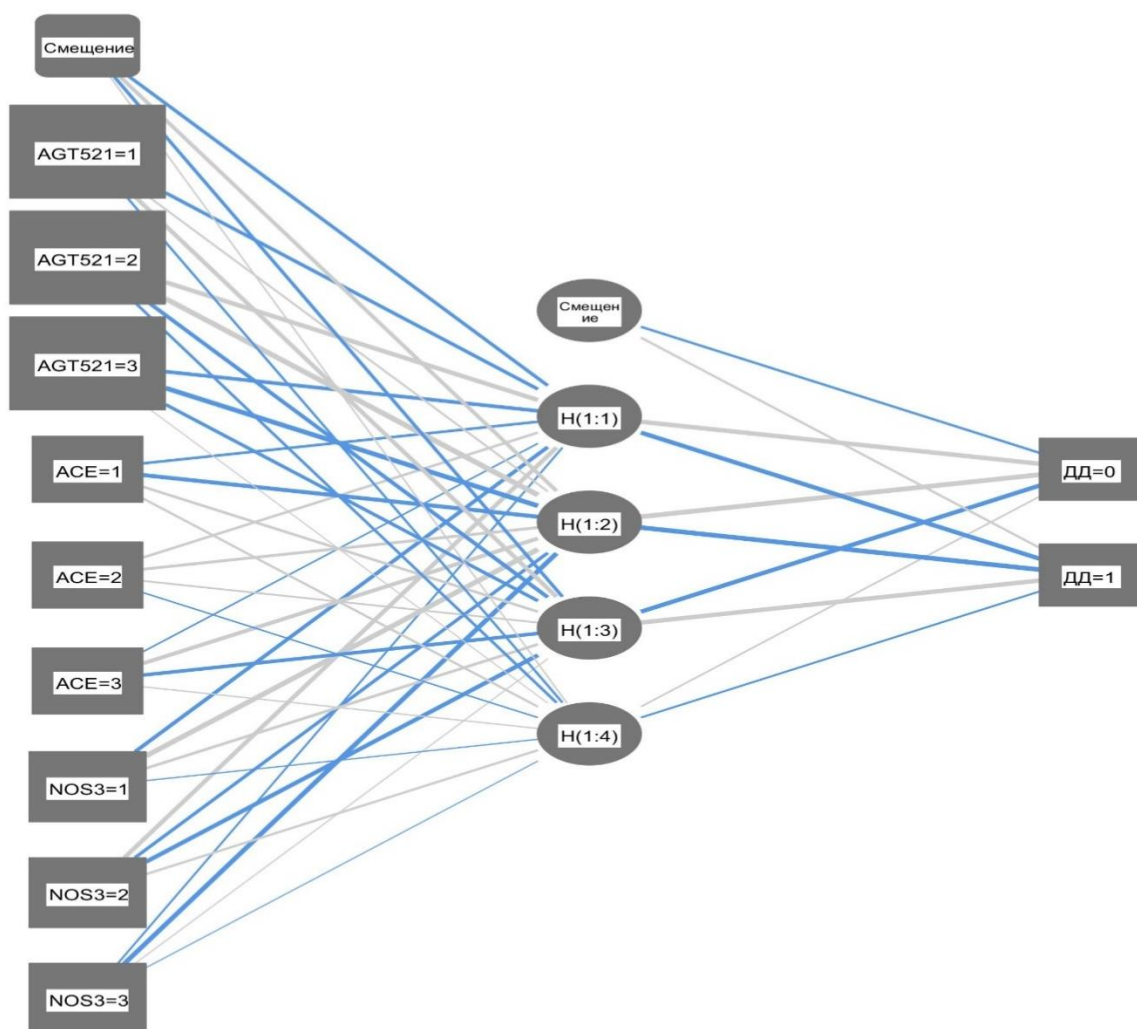


Рисунок 12 – Конфигурация многослойного персептрона, позволяющего прогнозировать развитие ДД ЛЖ у больных с ГБ

Согласно полученным данным (рисунок 12), количество нейронов во входном слое – 7 (эндотелин (EDN), ген ангиотензина (ACE), ген ангиотензиногена:521 (AGT:521), ген ангиотензиногена:704 (AGT:704), ген рецептора ангиотензиногена 1 типа (AGTR1), ген синтазы окиси азота и ген АМФ дезаминазы. Функция активации – гиперболический тангенс. Количество единиц в скрытом слое – 4. В выходном слое зависимая переменная – наличие ДД ЛЖ. Функция активации – Softmax. Функция ошибки – перекрестная энтропия. Статистика основывается на наблюдениях с допустимыми данными для всех переменных, используемых указанной процедурой.

Данная сеть обладает высокой информативностью: чувствительность – 0,960, специфичность – 0,949, точность – 0,955. ROC-AUC= 0,988 [95% ДИ 0,909-1,000], $p < 0,001$ (рисунок 13).

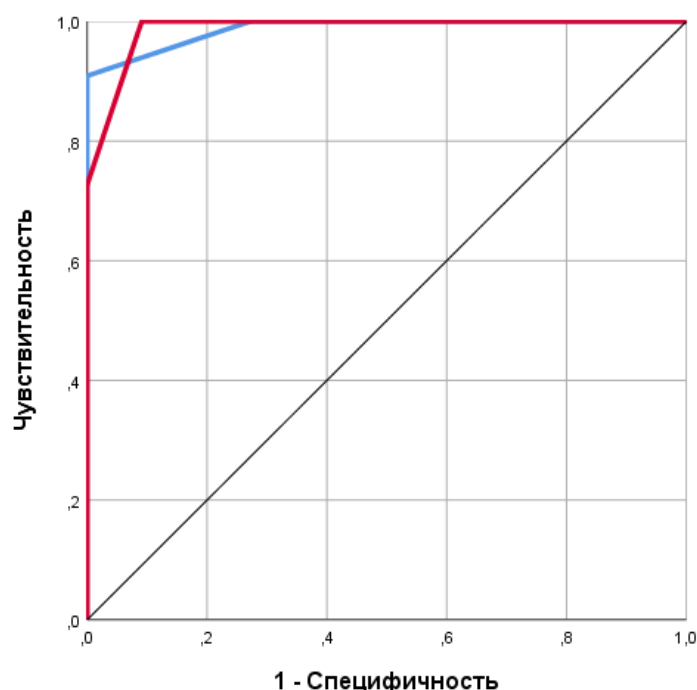


Рисунок 13 – ROC-анализ информативности разработанной модели

В процессе тестирования нейронной сети на выборке пациенток, сформированной методом RANDOMIZE и состоящей из 30 человек, процент неверных предсказаний составил 6,7% (2/30), что сопоставимо с результатами на этапе обучения нейронной сети.

Исходя из значений предсказанной псевдовероятности, полученная нейросеть позволяет эффективно дифференцировать с высокой долей вероятности развитие диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью. С точки зрения развития заболевания интересно, что факторами, влияющими на развитие гипертонической болезни с ДД ЛЖ, оказалось сочетание генетических полиморфизмов генов ангиотензина, эндотелиальной синтазы и гена АМФ-синтазы, который не показал достаточно значимых статистически значимых отличий в группах при исследовании только его полиморфизмов. Также отличий в однонуклеотичных заменах не показал и ген ангиотензина, что, вероятно, связано с тем, что когорта пациентов была

однородной по заболеванию гипертонической болезни. Однако этот полиморфизм в сочетании с нарушением функции эндотелия, опосредованного однонуклеотидной заменой в гене синтазы азота, приводит к возникновению диастолической дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью.

Таким образом, несмотря на отсутствие значимых отличий в полиморфизме генов РААС в развитии диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью, существует их ассоциативная значимость вкупе с однонуклеотидными заменами в гене синтазы азота и АМФ-дезаминазы. Это подтверждает вероятность полигенной наследственной предрасположенности и комплексного влияния ассоциаций данных генов.

На основании наличия факторов, предсказывающих развитие диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью, возможна разработка программ индивидуального наблюдения за этой группой пациентов и включение в план лечения эплеренона при увеличении обменной фракции коллагена.

ГЛАВА 4. Обсуждение полученных результатов

В нашей работе мы выделили несколько актуальных аспектов ранней диагностики и прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью для решения вопроса о предупреждении симптомной сердечной недостаточности у этой категории больных, когда нет клиники, но уже существует проблема развития и прогрессирования осложнений гипертонической болезни [82, 138, 141, 146, 147]. В том числе использовались лабораторные, молекулярно-генетические, инструментальные методы исследования. Особое внимание заслуживает метод изучения показателей деформации миокарда левого желудочка, который редко используется в рутинной практике, но дает большой объем дополнительной информации о состоянии миокарда и, в частности, его бессимптомной систолической дисфункции. Это важно для понимания масштаба проблемы на доклинической стадии формирования сердечной недостаточности.

По данным литературы, фракция выброса не может быть достаточно информативной в целом ряде случаев [49, 153]. Это связано с тем, что иногда методика не достаточно информативна и не всегда коррелирует с клинической картиной, особенно на ранних стадиях сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому совершенствование цифровой обработки привело к возникновению новой эры в функциональной диагностике и появлению методики изучения показателей деформации миокарда левого желудочка сердца (спекл-трекинг эхокардиография) [57, 93, 121]. Этому аспекту изучения миокарда посвящено много научных исследований [12, 64, 98, 113]. Активно развивается направление изучения систолической дисфункции, когда рутинные методы не могут выявить эту проблему.

В нашем исследовании получены данные о состоянии продольного, радиального и циркулярного стрейнов в глобальном и сегментарном аспектах. Так, выявлены статистически достоверные отличия в группах больных гипертонической болезнью в показателях глобальной и продольной деформации.

Глобальная продольная деформация снижалась в группе больных с ГБ в сочетании с нарушением диастолы на 23,3% по сравнению с пациентами, не имеющими диастолической дисфункции ($p=0,0047$). Также снижался показатель радиальной деформации у больных с ГБ в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка на 28,1% ($p=0,003$).

Наши данные согласуются с другими исследованиями. В работе, посвященной ранней стадии гипертрофии левого желудочка, при определенных мутациях генов, выявлено нарушение глобального стрейна в продольном сечении [210]. Похожие результаты получены в другом исследовании, когда до формирования ГЛЖ выявляли нарушение локальной сократимости у больных ИБС [45]. В этом случае выявлено снижение глобальных показателей продольного и радиального стрейна.

Особенно важно изучение регионарного (сегментарного) стрейна. Исследователи отмечали изменение показателей деформации миокарда левого желудочка по сегментам. Было показано, что стеноз коронарных артерий приводит к появлению очагов систолической дисфункции в нескольких сегментах левого желудочка при нормальных показателях сократимости левого желудочка в рутинном исследовании ЭхоКГ [86]. Есть данные о выявлении изменений показателей сегментарной деформации при инфаркте миокарда, когда появляется глобальная систолическая дисфункция ЛЖ [97]. Также похожие результаты получены при оценке стрейна миокарда у лиц с сохраненной фракцией выброса на фоне ХСН II и I функциональным классом [38]. В этом случае у больных с ХСН отмечается изменение продольного, радиального и циркулярного стрейнов миокарда левого желудочка [39]. Более выраженное снижение показателей деформации наблюдалось у пациентов с III и IV функциональным классом ХСН [41]. В нашем исследовании пациенты отбирались без проявлений сердечной недостаточности. ProBNP, показывающий на наличие сердечной недостаточности, был в пределах нормы. Однако мы наблюдали снижение показателей деформации по сегментам. Выраженные изменения у больных с ГБ в сочетании с диастолической дисфункцией в

нижнеперегородочных (среднем и базальном) сегментах. В нижнеперегородочном базальном снижение продольной деформации на 26,4 процента ($p=0,03$), а в среднем – на 35,6% ($p=0,001$) по сравнению с группой больных. В нижнем среднем сегменте отмечается снижение продольной деформации на 36,3% ($p=0,008$). В нижнебоковом базальном уменьшение показателя глобальной продольной деформации составило 35,8% в группе больных гипертонической болезнью без нарушения расслабления левого желудочка по сравнению с группой больных с гипертонической болезнью в сочетании с нарушением диастолы ЛЖ ($p=0,004$). В среднем нижнебоковом сегменте аналогичная динамика – снижение показателя продольной деформации на 26,5% ($p=0,035$). То есть, при отсутствии клинической картины ХСН, мы наблюдали статистически значимое снижение стрейна как продольного, так и, в меньшей степени, радиального. Возможно, отсутствие симптомов связано с сохранной систолической функцией некоторых сегментов левого желудочка.

В этом наши данные согласуются с рядом других исследований [49,75,119]. Снижение сегментарной деформации базального сегмента межжелудочковой перегородки у лиц с АГ может быть обусловлено высоким региональным напряжением из-за максимального радиуса ЛЖ на этом уровне. Утолщение ЛЖ регистрируют не только при гипертрофии кардиомиоцитов, но и при инфильтрации межклеточного пространства, в том числе амилоидом. Для дифференциальной диагностики утолщения ЛЖ при кардиальном амилоидозе от гипертрофии ЛЖ при АГ предложено использовать значение базальной продольной деформации чувствительность/специфичность которых соответствовала 63/100% и 70/83% [4]. Рекомендуемые критерии согласуются с нашими данными. У лиц с АГ параллельно гипертрофии кардиомиоцитов в ответ на повышенную нагрузку происходит повышение содержания коллагена с формированием интерстициального фиброза. Прогрессирование фиброза приводит к сердечной недостаточности [5]. По данным литературы, при АГ значение глобальной продольной деформации коррелирует с уровнем тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1, являющимся продуктом

метаболизма коллагена [31], что согласуется с нашими данными. При трансплантации сердца, постинфарктном кардиосклерозе и гипертрофической кардиомиопатии величина глобальной продольной деформации зависит от площади фиброза, установленной гистологически и по результатам магнитно-резонансной томографии [31, 32, 34]. По-видимому, для ухудшения глобальной и сегментарной продольной деформации большее значение имеет наличие фиброза, нежели гипертрофия миокарда, поэтому нами не выявлена корреляция между глобальной продольной деформацией и массой миокарда ЛЖ, хотя на нее указывают другие исследователи [10].

Результаты экспериментальных и клинических исследований последних лет подтвердили концепцию о важной причинно-следственной взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией и прогрессированием и/или развитием артериальной гипертензии [4, 56, 112]. Уменьшение продукции NO в эндотелиальных клетках и их дисфункция при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, и, в частности, при АГ, может быть результатом торможения eNOS. Последнее сопровождается существенными изменениями сигнальных функций клеток эндотелия [105]. В связи с этим нами была изучена функция эндотелия при изменении полиморфизмов синтазы оксида азота и эндотелина.

В группе пациентов с ГБ в сочетании с ДД ЛЖ наблюдается значительное повышение ЦЭК, при этом существенно увеличена доля мертвых ЦЭК. В то же время у пациентов с АГ и нормальной диастолой количество ЦЭК превышало таковое у лиц контрольной группы, но было на 64% меньше, чем у больных АГ. Полученные данные согласуются с рядом исследований, посвященных дисфункции эндотелия при АГ [4, 58]. Так, доказано увеличение количества ЦЭК при АГ по сравнению со здоровыми лицами [152]. Диастолическая дисфункция ЛЖ у коморбидных больных с сахарным диабетом и АГ формируется на фоне нарушения синтеза оксида азота. Нарушение адекватной продукции нитратов и нитритов ведет к увеличению сосудистого сопротивления, снижению аэробных процессов и накоплению недоокисленных продуктов в кардиомиоцитах [16]. Другая группа исследователей доказала улучшение

нитроксидпродуцирующей функции эндотелия и показателей диастолической функции при адекватной антигипертензивной терапии у больных АГ [170]. Однако глубинные механизмы влияния дисфункции эндотелия во взаимосвязи с нарушением глобальной продольной деформации в формировании диастолической сердечной недостаточности ранее не изучались. Интересно понять, насколько взаимосвязаны процессы деформации миокарда и изменение нитроксидпродуцирующей функции эндотелия, т.к. только адекватное кровоснабжение кардиомиоцитов позволяет поддерживать их максимальное сокращение [95, 103, 170]. Основываясь на результатах этих исследований, мы изучили полиморфизмы генотипа синтазы азота в гене NOS3 -786 T>C (C-786T) у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия ДД ЛЖ.

В группе больных АГ с ДД ЛЖ обнаружена тенденция к увеличению частоты мутации синтазы оксида азота 3 в гене NOS3 -786 CC ($p=0,012$, $\chi^2=12,83$). В группе больных с сохранной и нарушенной диастолической функцией отмечалось увеличение скорости движения боковой стенки левого желудочка на 36,3% и на 34,2%, соответственно, по сравнению с контролем, однако данные не отличались в группах больных ($p<0,05$). Вероятно, данные изменения связаны с увеличением активности РААС и увеличением как сосудистого сопротивления, так и ЧСС у больных АГ [18]. Также имела место тенденция к увеличению скорости потока трикуспидальной регургитации в группе пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с нарушением диастолической функции. У больных этой группы данный показатель был выше на 10% ($p>0,5$) по сравнению с пациентами без ДД, при этом скорость диастолического пика E_m правого желудочка в группах не отличалась. Эти данные совпадают с исследованиями [111, 124, 278], где также у больных с АГ увеличивалась скорость трикуспидальной регургитации.

Также известно, что индекс массы миокарда увеличивается при прогрессировании АГ с последующим формированием гипертрофии ЛЖ [19]. В нашем исследовании при изучении ИММЛЖ у больных АГ наблюдалась тенденция к его увеличению с нарастанием стадии заболевания (у пациентов 2

группы данный показатель был выше на 7,2% по сравнению с 1 группой, $p>0,5$). Ввиду того, что вышеперечисленные параметры в обеих группах обследованных пациентов были практически сохранены, мы провели исследование глобальной продольной деформации миокарда в зависимости от наличия ДД. Так, в группе пациентов с АГ в сочетании с ДД данный показатель был ниже на 22,8% чем у больных без нарушения диастолы ($p<0,05$). По сравнению с контролем в 1 и 2 группе наблюдалось снижение показателя глобальной продольной деформации левого желудочка на 23,3% и 40,7%, соответственно ($p<0,05$). Наши данные согласуются с выводами других исследователей, которые проводили исследование деформации миокарда при АГ [19]. В настоящее время глобальная продольная деформация является ранним маркером систолической дисфункции миокарда ЛЖ у больных АГ [20]. Вероятно, ремоделирование с увеличением массы миокарда, причем, более выраженное в группе больных с ДД, возникает вследствие повышения АД. Известно, что при гипертрофии ЛЖ происходит деформация кардиомиоцитов, а также артериол, питающих миокард [11, 12, 13, 19, 106, 132, 184, 185, 186]. В результате мы наблюдали снижение скоростей на фиброзном кольце митрального клапана из-за увеличения жесткости миокарда межжелудочковой перегородки, стенок ЛЖ. Возможно, поэтому изменение глобальной продольной деформации ЛЖ явилось ранним признаком нарушения сократимости миокарда у больных АГ, особенно, в сочетании с нарушением диастолического расслабления.

В литературе нет данных о связи показателей глобальной продольной деформации с исследованием нитроксидпродуцирующей функции эндотелия. В связи с этим был проведен корреляционный анализ влияния нарушения эндотелиальной функции с вышеуказанными эхокардиографическими показателями. В процессе корреляционного анализа была выявлена умеренная отрицательная связь между глобальной продольной деформацией ЛЖ и количеством мертвых ЦЭК ($r=0,53$, $p<0,05$), что подтверждает мнение о роли нарушения функции эндотелия в развитии диастолического расслабления у пациентов с АГ [47, 96]. Также в пользу этой гипотезы говорит наличие

умеренной отрицательной корреляционной взаимосвязи между давлением наполнения ЛЖ (E/Em) и общим количеством ЦЭК ($r=0,60$; $p<0,05$).

В литературе нет данных о связи показателей глобальной продольной деформации с исследованием уровня металлопротеиназ, а между тем, остаются невыясненными вопросы формирования и прогрессирования сердечной недостаточности при сохраненной фракции выброса у больных с АГ. В связи с этим был проведен корреляционный анализ влияния количества металлопротеиназ с вышеуказанными эхокардиографическими показателями. В процессе анализа была выявлена умеренная отрицательная связь между глобальной продольной деформацией ЛЖ и MMP2 ($r=-0.64$, $p<0.05$). Вероятно, выявленная корреляция глобальной продольной деформации ЛЖ только с MMP2 связана с тем, что пациенты с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией не имели высоких показателей ИММЛЖ. При этом, в литературе нет данных по поводу того, какой тип металлопротеиназ имеет наибольшее значение в этих начальных процессах.

Таким образом, с учетом вышеуказанных результатов, можно выделить группу больных АГ для профилактики развития сердечной недостаточности у данной категории пациентов. Необходимо проводить более детальное профилактическое обследование, включающее не только стандартную ЭхоКГ, но и изучение глобальной продольной деформации левого желудочка, скорости фиброзного кольца МК на уровне межжелудочковой перегородки, а также металлопротеиназ 1 и 2 типов в сочетании с тканевым ингибитором 1 типа. В случае выявления этих ранних нарушений необходима коррекция лекарственной терапии с фокусом на эплеренон, иАПФ, сартаны и торасемид. Т.к данные группы препаратов благоприятно влияют на развитие и прогрессирование ХСН, а эплеренон и торасемид еще и замедляют фиброз миокарда [212].

В нашем исследовании уровень TIMP1 был выше у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией на 42% по сравнению с группой больных без нарушения диастолы. При этом статистически значимых отличий между 1 и 3 группами не выявлено. При исследовании

соотношения MMP1/TIMP1, MMP2/TIMP1, достоверной разницы между группами не выявлено ($p > 0,5$), однако наблюдалась тенденция к увеличению MMP2/TIMP1 в группе больных гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией на 9,2%. Согласно данным исследования [55], уровень MMP1 у здоровых лиц и больных с гипертонической болезнью 1 стадии также достоверно не отличался [9]. Однако, концентрация тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа (TIMP1) был выше у пациентов с гипертрофией левого желудочка на фоне артериальной гипертензии. Вероятно, это связано с неадекватным расщеплением коллагена на фоне его повышенной продукции.

При исследовании процессов фиброгенеза у больных ХСН [46] были получены данные, что достоверные отличия концентрации сывороточных маркеров фиброза в подгруппах больных с различным ФК ХСН оказались наиболее выраженными по уровню TIMP1 ($p < 0,001$), который регулирует процесс деградации коллагена внеклеточного матрикса. Высокое значение показателя ОФИК в подгруппе больных с III ФК ХСН свидетельствовало о повышенном интерстициальном коллагеногенезе в миокарде, а сопутствующее ему низкое содержание неактивной MMP-1 подтверждало гипотезу о том, что накопление коллагена в экстрацеллюлярном матриксе индуцируется снижением сывороточного уровня MMP-1 [162, 196, 210], которое, в свою очередь, способствует упрочению коллагеновой интерстициальной сети при повышении артериального давления, т.е. в условиях повышенного функционального напряжения миокарда [72, 116]. Уровень ОФИК пациентов с изолированной формой ДД ЛЖ оказался ниже, чем у больных, имеющих сочетанный вариант дисфункции миокарда, уровни сывороточных маркеров обмена коллагена отличались разнонаправленно: MMP1 оказался ниже, а TIMP1 достоверно повышен ($p < 0,01$), указывая на её прогрессирование вследствие увеличения объема экстрацеллюлярного матрикса в миокарде за счет фиброзной ткани. Подобное реципрокное изменение в регуляторной системе матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у больных ХСН установлено в других работах [115]. Эти данные созвучны с результатами нашего исследования. Мы

также выяснили, что процессы фиброзирования прогрессируют в группе больных с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка.

Новым аспектом нашей работы является предложенная формула расчета объемной фракции коллагена. Разработанная методика расчета объемной фракции коллагена предложена для уточнения 2 стадии ГБ в качестве нового критерия. Она позволяет определять пациентов с высоким риском развития сердечной недостаточности для последующего более частого наблюдения и коррекции терапии, в которой, к основным препаратам, рекомендуется добавлять тригрим или эплеренон.

Предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям реализуется через различные группы генов, в частности, генов, регулирующих гемодинамику (гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатoadреналовой системы, натрийуретических факторов), генов эндотелиальной дисфункции, генов мембранного ионного транспорта и передачи рецепторного сигнала в клетку (гены G-белков и ферментов каскадного фосфорилирования в клетке), генов факторов роста (ген трансформирующего фактора роста- β), генов синтазы оксида азота и др. [37, 117, 120, 130, 159, 165, 176, 178, 188, 194, 195, 197]. Тесная связь функционального состояния кардиомиоцитов с балансом прессорного (тканевая и почечная ренин-ангиотензин-альдостероновая система, вазоконстрикторы — эндотелины 1,2,3, вазопрессин, альдостерон, лейкотриены C и D и др.) и депрессорного (NO, Na-уретические пептиды, калликреин-кининовая система, простациклин, аденозин и др.) контуров длительного действия позволила оценить вклад полиморфизмов генов РААС при ГЛЖ [135]. В проведенных ранее исследованиях было выявлено, что однонуклеотидная замена в гене ACE (*AluIns/DelI* > *D*), однонуклеотидная замена (SNP) в гене ангиотензиногена 1 *AGT:521 C>T* (*Thr 174 Met*), однонуклеотидная замена в гене ангиотензиногена 2 *AGT:704 T>C* (*Met 235 Thr*), SNP *AGTR1:A1166C*; *A>C* рецептора 1 типа ангиотензина-2 увеличивает риск развития артериальной гипертензии [71]. Также показано, что развитие гипертрофии миокарда сопровождается нарушением релаксации

(нарушением диастолы) левого желудочка [210]. Наряду с этим отмечается вклад ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в формирование и последующее развитие диастолической дисфункции левого желудочка сердца [3, 41]. Так, выявлено, что ангиотензин-конвертирующий фермент (Angiotensin-Convertingenzyme, ACE) гидролизует цепочку декапептида ангиотензин-1 в вазопрессорангиотензин-II. Эта система оказывает влияние на поддержание сосудистого сопротивления и электролитного баланса [5,168]. Также показано, что *CC* генотип гена ангиотензиногена 1 при наличии *DD* генотипа ангиотензин-превращающего фермента увеличивает риск развития смертельных осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью [86]. Повышение экспрессии гена ACE и увеличение концентрации ACE в крови, лимфе и тканях является фактором, повышающим риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда, гипертонической болезни) [66]. Известно, что SNP в гене ангиотензиногена 1 (rs4762), SNP в гене AGT ангиотензина II (rs5186), связан с повышенным риском развития преэклампсии [101]. Однако взаимосвязи генов РААС, предрасполагающие к развитию диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью, остаются предметом изучения. В нашей работе гетерозиготный полиморфизм гена ангиотензиногена 1 *AGT :521 C>T C174T* (генотип *CT*), неблагоприятно влияющий на течение артериальной гипертензии, чаще встречался у больных с гипертонической болезнью в сочетании с ДД ЛЖ. Так, данный генотип выявлен у 24 % пациентов с гипертонической болезнью и у 32,3% больных этой группы ($p=0,037$). В то время, как генотип *TT* (наиболее неблагоприятный по прогнозу развития и прогрессирования артериальной гипертензии) встречался в одинаковом количестве случаев у пациентов с гипертонической болезнью как с ДД ЛЖ, так и без нее. Эти данные согласуются с другими работами, однако были исследованы только больные с артериальной гипертензией, без деления по наличию нарушения диастолы левого желудочка.

Ряд исследований подтверждает связь полиморфизмов генов ангиотензиногена (AGT), ангиотензин-превращающего фермента (ACE),

ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (AGTR1), ангиотензиновых рецепторов 2-го типа (AGTR2) и альдостерон - синтетазы (CYP11B2) с наследственной отягощенностью по АГ [64, 79]. Кроме того, выявлена ассоциация полиморфизмов этих генов с развитием АГ. Отмечена разница частот встречаемости и вариантов полиморфизмов указанных генов в зависимости от этнического происхождения. В частности, среди больных АГ китайской популяции показано, что гомозиготы по *T*-аллелю полиморфизма *M235T* гена AGT имеют значительно больший индекс массы миокарда ЛЖ, чем гетерозиготы и гомозиготы по *M*-аллелю этого же полиморфизма [326, 414]. Выраженность ГЛЖ у женщин с АГ ассоциирована с присутствием аллеля D гена ангиотензин-превращающего фермента. Кроме того, обнаружено, что присутствие данного аллеля связано с концентрическим типом ГЛЖ и его диастолической дисфункцией [14]. Однако, данные литературы достаточно противоречивы. Так, изучение взаимосвязи генотипа *DD* гена ACE с уровнем АД, ГЛЖ, а также толщины стенки интима-медиа не принесло статистически достоверных данных [55]. Также в исследовании, включавшем около семисот родителей и детей поляков, русских и итальянцев не было показано ассоциаций между генотипами *A1166C* гена AGTR1 и ГЛЖ [9]. В то же время, показано, что пациенты с АГ, носители генотипа *DD* гена ACE имеют большую массу миокарда левого желудочка по сравнению с группой сравнения [16, 97, 182, 183]. Таким образом, значение полигенных изменений, в частности, в системе РААС при АГ с ГЛЖ несомненно. Однако их точная роль в патогенезе ЭАГ до сих пор не ясна. Однозначной интерпретации имеющих на сегодняшний день многочисленных данных нет и дальнейшие исследования в этом направлении совершенно обоснованны и перспективны. В работе [17] были отражены результаты исследований частот встречаемости генотипов полиморфизмов генов РААС и β 2-адренорецепторов при АГ I, II и III степени в дагестанской популяции и дана оценка связи экспрессии генотипов изученных полиморфизмов с уровнями вазопрессоров в сыворотке крови. Однако, результаты изучения указанных

показателей в связи с наличием или отсутствием ГЛЖ при АГ не были представлены.

В нашем исследовании отмечалась тенденция к увеличению частоты генотипов *CC* и *AC*, ответственных за развитие и прогрессирование гипертонической болезни, в гене рецептора к ангиотензиногену *AGTR1*: *A1166C* в группе больных гипертонической болезнью на 6,4% и 9,2% соответственно по сравнению с группой больных с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка ($p=0,75$) [131, 150]. Данные в литературе, с которыми можно было бы сравнить наши результаты, отсутствуют. Возможно, это связано с тем, что в основном, работы проводились в связи с исследованием наличия только предрасположенности к АГ, однако течение самого заболевания еще изучается.

В нашем исследовании, в группе пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией обнаружено более частое наблюдение генотипа *AGT*:704*CC* ($OR=2,89$ [95% CI 1,25-3,42], $p=0,017$) и увеличение частоты генотипа *AGTR1*:*A1166CC* ($OR=2,85$ [95% CI 1,56-4,04], $p=0,004$). Однако, ранее такой аспект развития гипертонической болезни, как развитие диастолической дисфункции левого желудочка не обсуждался. В других исследованиях, при полиморфизме данному лиц с генотипом *TT* риск возникновения АГ не выявлен, у лиц с генотипом *TC* – повышен, у лиц с генотипом *CC* – высокий [28]. В ряде исследований установлено, что наличие аллелей риска в полиморфизме *T207M (C521T)* и *M235T* приводит к повышению экспрессии *AGT*. Изучаемые полиморфизмы наиболее часто встречаются у лиц с АГ, а также могут быть ассоциированы с повышенным систолическим и диастолическим давлением и рядом других сердечно-сосудистых патологий [10, 12, 29, 34].

В последние годы для оценки состояния вегетативной нервной системы все чаще используется методика оценки вариабельности ритма сердца [11, 36, 37, 125, 187, 214, 223, 226, 235, 302]. Для ряда показателей ВРС описано не только клиническое, но и прогностическое значение [98, 99, 279]. Необходимо отметить,

что в ряде случаев тип вегетативного обеспечения, оцененный по клиническим данным, может не совпадать с типом вегетативного баланса по данным оценки ВРС [98, 179], поскольку ВРС в большей степени отражает вегетативную обеспеченность сердечного ритма, а не вегетативный тонус в целом. В нашем исследовании: при оценке показателей ВРС (как на коротких участках записи ЭКГ, так и при суточном мониторингировании ЭКГ) подавляющее большинство пациентов демонстрировали признаки смещения баланса вегетативной регуляции сердечного ритма в сторону симпатотонии. Указанный факт, вероятнее всего, свидетельствует о разобщении центральных и периферических механизмов вегетативной регуляции у больных гипертонической болезнью. В целом при спектральном анализе ВРС у включенных в исследование пациентов выявлено снижение общей мощности ВРС во всех частотных диапазонах, особенно выражено – в диапазоне HF, а также увеличение коэффициента LF/HF, что свидетельствует о симпатотонии при значительном снижении вагусных модуляций. Наличие указанных изменений подтверждено и при временном анализе ВРС по данным суточного мониторингирования ЭКГ. При этом установлено, что степень выраженности указанных изменений максимальна у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией. Полученные результаты в целом согласуются с данными литературы [229, 343, 370]. Особого внимания заслуживает повышение удельного веса VLF-компонента в структуре спектра ВРС у пациентов с ГБ в сочетании с нарушением расслабления миокарда. Этот факт свидетельствует об увеличении церебральных эрготропных модуляций сердечного ритма и является отражением перехода вегетативной регуляции (по механизму обратной связи) на более низкий гуморально-метаболический уровень, который в меньшей степени способен обеспечивать адекватный гомеостазис [180, 220]. Нами доказано, что наличие симпатотонии сопровождалось более выраженным нарушением деформации миокарда левого желудочка, по сравнению с теми пациентами, у которых гипертоническая болезнь протекала без ДД ЛЖ.

По данным литературы, у больных с хронической сердечной недостаточностью отмечается снижение стрейна миокарда в продольном, радиальном и циркулярном направлениях, что может быть обусловлено изменением ориентации волокон на фоне ремоделирования миокарда [31, 41, 87, 458]. Обнаружено, что более выраженное нарушение стрейна миокарда наблюдается у пациентов с ХСН III–IV функциональных классов NYHA [27, 45]. Ухудшение глобального радиального стрейна, радиального и циркулярного стрейн рейта может служить ранним неинвазивным маркером отторжения трансплантата [400]. У пациентов с ГБ ранее не изучались параметры стрейна при лечении периндоприлом. По нашим данным, на фоне терапии периндоприлом, повысилось среднее значение радиального стрейна в базальном сегменте у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка на 37,4% ($p=0,007$) и достигло значений, характерных для здоровых лиц. Через 12 месяцев наблюдений нормализация стрейна в медиальном сегменте наблюдалась также в этой группе больных. Так, среднее значение данного показателя увеличилось на 23,3% по сравнению с уровнем 6 месяцев назад ($p=0,04$).

Таким образом, в нашем исследовании показано, что выявленные нарушения вегетативной обеспеченности у больных гипертонической болезнью вносят важный вклад в формирование кардиогемодинамических нарушений у данной категории пациентов, реализуясь через скрытую систолическую дисфункцию по данным стрейна.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что в группе больных гипертонической болезнью курящих пациентов было на 32% выше, чем в группе пациентов с гипертонической болезнью и диастолической дисфункцией левого желудочка ($p=0,001$), избыточная масса тела или ожирение и дислипидемия встречались чаще на 25 % и 29%, соответственно ($p=0,002$, $p=0,001$). Длительность заболевания в исследуемых группах статистически значимых отличий не имела.
2. У пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с нарушением диастолической функции левого желудочка имеется скрытое локальное нарушение сократительной функции при изучении продольной глобальной (на 23,3% ниже по сравнению с пациентами, не имеющими диастолической дисфункции, $p=0,0047$) и сегментарной (в среднем сегменте на 36,9% ниже, $p=0,009$) деформации левого желудочка, показатель радиальной деформации у больных 2 группы снижался на 28,1% ($p=0,003$). При наличии гипертрофии левого желудочка у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка, показатель глобальной деформации был на 38,7% ниже, чем в группе больных с нормальной диастолой ($p=0,001$).
3. У больных с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка получены данные о снижении показателей общей мощности спектра (Tr) и SDNN, мощности спектра в диапазоне высоких частот (HF), а также усиление симпатических и центральных эрготропных влияний (повышение вклада VLF-компонента в общую структуру спектра). У больных гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка средние значения глобального сегментарного стрейна имели связь со снижением общей вариабельности ритма сердца ($r=0,60$, $p=0,002$), а конечный систолический и диастолический объемы были взаимосвязаны с показателем LH/HF ($r=0,51$, $p=0,004$ и $r=0,65$, $p=0,0021$, соответственно).
4. У больных гипертонической болезнью, имеющих диастолическую дисфункцию левого желудочка, выявлено увеличение количества циркулирующих

эндотелиоцитов на 13% по сравнению с больными гипертонической болезнью с сохраненной диастолой ($p=0,0021$). При сочетании гипертонической болезни и диастолической дисфункции левого желудочка в пуле циркулирующих эндотелиальных клеток преобладают погибшие клетки, тогда как у пациентов с гипертонической болезнью без нарушения диастолы практически в 100% встречаются живые.

5. Уровень тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа повышен у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией на 42% по сравнению с группой больных без нарушения диастолы ($p=0,01$). В исследуемых группах больных при исследовании соотношения содержания металлопротеиназы 1 типа и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа статистически значимых отличий не получено. Выявлена умеренная отрицательная связь между глобальной продольной деформацией левого желудочка и содержанием металлопротеиназы 2 типа ($r=-0.64$, $p=0,007$)

6. Выявлено снижение содержания нитратов на 52% ($p=0,0021$) и нитритов на 69,1% ($p=0,001$) в группе больных с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка, при этом изменения взаимосвязаны со снижением глобального продольного стрейна миокарда левого желудочка у больных с гипертонической болезнью в сочетании с нарушением диастолы, о чем свидетельствует умеренная отрицательная связь между глобальной продольной деформацией левого желудочка и содержанием NO_3 ($r=-0,64$, $p=0,004$) в данной группе обследуемых.

7. У больных с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка значение объемной фракции коллагена, рассчитанное на основе показателей: массы миокарда левого желудочка, индекса массы тела, и амплитуды комплекса QRS, было выше на 20,3%, чем в группе с нормальной диастолой левого желудочка ($p=0,049$).

8. Наличие *AGT:704CC* генотипа у больных с гипертонической болезнью почти в 3 раза увеличивает вероятность нарушения расслабления миокарда ($OR=2,89$ [95% CI 1,25–3,42], $p=0,017$), а наличие *AGTR1:A1166CC* генотипа, увеличивает

вероятность данных функциональных нарушений в 2,5 раза (OR=2,50 [95% CI 1,56–4,04], $p=0,004$).

9. На фоне монотерапии периндоприлом в течение 6 месяцев у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка, имеющих нарушение глобальной деформации миокарда левого желудочка, повысилось среднее значение радиального стрейна в базальном сегменте миокарда на 37,4% ($p=0,007$) и достигло значений, характерных для здоровых лиц. Через 12 месяцев наблюдений нормализация стрейна в медиальном сегменте наблюдалась также в этой группе больных: среднее значение данного показателя увеличилось на 23,3% за 6 месяцев наблюдения ($p=0,04$).

10. Факторами риска развития диастолической дисфункции левого желудочка по данным бинарной логистической регрессии являются: индекс массы тела по Кетле $\geq 29,25$ кг/м², уровень общего холестерина $\geq 4,6$ ммоль/л, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности $\geq 2,45$ ммоль/л, индекс атерогенности $\geq 2,9$.

11. По данным, полученным при нейросетевом анализе, AGT:704CC генотип в сочетании с генотипом GT в полиморфном гене синтазы азота, связан с диастолической дисфункцией левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с гипертонической болезнью необходимо не только выявлять диастолическую дисфункцию левого желудочка, но и определять параметры деформации левого желудочка для выявления скрытого локального нарушения сократительной функции левого желудочка, как в глобальном, так и в сегментарном аспектах.

2. Пациентам с гипертонической болезнью в сочетании с нарушением диастолы левого желудочка показано определение содержания нитритов, нитратов, а также

количество циркулирующих эндотелиоцитов для раннего выявления нарушения эндотелиальной дисфункции.

3. Рекомендовано определять уровень TIMP1 и металлопротеаз 1,9, а также рассчитать объемную фракцию коллагена, для выявления группы пациентов, страдающих гипертонической болезнью 1 и 2 стадии, с высоким риском развития сердечной недостаточности.

4. Пациентам с гипертонической болезнью показано исследование полиморфизмов гена *AGT:704 T>C (Met 235 Thr)*, гена рецептора 1 типа ангиотензиногена (*AGTR1: A1166C*), гена эндотелина -1, гена синтазы азота. Рекомендовано использовать программу нейросети, которая на основании наличия генетических полиморфизмов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, наряду с однонуклеотидной заменой в гене синтазы азота, предсказывает развитие диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью, для разработки программ индивидуального наблюдения за этой группой пациентов.

5. Рекомендовано диспансерное наблюдение пациентов с гипертонической болезнью 1 раз в 6 месяцев для своевременного выявления симптомов сердечной недостаточности и назначение периндоприла у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка при наличии снижения показателей его деформации с целью профилактики хронической сердечной недостаточности.

Клинический пример 1.

Пациент В, 42 лет, находился на лечении в кардиологическом отделении Дорожной клинической больницы с 29.10.19 по 08.11.19 г. с диагнозом:

Основной диагноз: Гипертоническая болезнь II ст, неконтролируемая, риск 3 (ФР: наследственность, курение, ПОМ: ГЛЖ). При опросе пациент предъявлял жалобы на головные боли, недомогание и общую слабость, быструю утомляемость.

Анамнез заболевания. Пациент в течение более 5 лет страдал артериальной гипертензией ($АД \geq 160/100$ мм ртст). При изучении анамнеза жизни обращает на себя внимание курение с 23 лет, в среднем по 20 сигарет в день; отягощенная наследственность: у отца и матери ИБС, атеросклероз, артериальная гипертензия. Объективно: При осмотре кожные покровы бледно-розовые. Отеков нет. При физикальном исследовании сердечно-сосудистой системы: верхушечный толчок смещен влево, пальпируется на 0,5 см кнаружи от срединно-ключичной линии в V межреберье, ширина 1 см. Перкуторно границы относительной тупости сердца смещены влево. Левая граница расположена на 0,5 см кнаружи от срединно-ключичной линии на уровне V межреберья. При аускультации ритм сердца правильный, тоны приглушены, ритмичные. II тон с акцентом на аорте, что характеризует гипертензию большого круга кровообращения. На основании сердца определяется умеренное расщепление II тона, связанное с асинхронизацией работы желудочков. Определяется пансистолический шум на верхушке с проведением во II межреберье слева и в левую подмышечную область. Артериальный пульс на лучевых артериях симметричный, ритмичный, частота в среднем 87 уд.мин, регулярный, равномерный, сосудистая стенка вне пульсовой волны плотная. Артериальное давление 156/98 мм рт ст. Диагностические исследования. При проведении ЭКГ выявлен синусовый ритм, отклонение электрической оси сердца влево. При эхокардиографии с доплеровским анализом в стандартных показателях отклонений не выявлено, однако отношение E/E_m -10, скорость медиальной части фиброзного кольца МК E_m - 5 см/с, латерального E_m -8 см/с, индекс объема левого предсердия 39 мл/м², максимальная скорость

трикуспидальной регургитации - 3,4 м/с, что является подтверждением наличия диастолической дисфункции левого желудочка у данного пациента. При оценке деформации левого желудочка средний показатель глобального сегментарного стрейна в базальном сегменте составил 12,5 %. При анализе variability ритма сердца на аппарате "Astrocard" VLF 420 мс, LF 249 мс, HF 145 мс, LF/HF 2,7 усл. ед, SDNN 134 мс, SDNNi 55 мс, pNN50 5%, rMMSSD 28 мс. Значение ОФИК по формуле линейной регрессии составило – 31,5. При генетическом исследовании ACE (AluIns/DelI>D) генотип DD, AGT:521 C>T (Thr 174 Met) генотип CT, AGT:704 T>C (Met 235 Thr) генотип TC, AGTR1: A1166C; A>C генотип CC. Содержание NOx 5,7 мкмоль/л, содержание NO₂ 4 мкмоль/л, содержание NO₃ 2 мкмоль/л.

При анализе количества циркулирующих эндотелиоцитов методом проточной цитометрии CEC (CD146+CD45) 58, CEC Living 41.

Таким образом, комплексный подход с использованием методик позволяет выявить нарушение диастолической дисфункции левого желудочка для более персонализированной тактики профилактики симптомной сердечной недостаточности у больного с гипертонической болезнью. Пациенту назначены небиволол в дозе 5 мг, периндоприл в дозе 4 мг и тригрим 2,5 мг в сутки.

Клинический пример 2.

Пациентка А., 45 лет, находилась на лечении в кардиологическом отделении Дорожной клинической больницы с 10.04.21 по 18.04.21 г. с диагнозом:

Основной диагноз: Гипертоническая болезнь I ст, неконтролируемая, риск 2 (ФР: наследственность).

При расспросе пациентка предъявляла жалобы на головные боли и слабость. Анамнез заболевания. Пациентка в течение 2 лет страдает артериальной гипертензией (АД $\geq$ 140/100 мм ртст). При изучении анамнеза жизни обращает на себя внимание отягощенная наследственность: у отца геморрагический инсульт в возрасте 50 лет. Не курит. Объективно: при осмотре кожные покровы бледно-розовые. Отеков нет. При физикальном исследовании сердечно-сосудистой

системы: верхушечный толчок не смещен, пальпируется на 0,5 см кнутри от срединно-ключичной линии в V межреберье, ширина 1см. Перкуторно границы относительной тупости сердца не смещены. Левая граница расположена на 0,5 см кнутри от срединно-ключичной линии на уровне V межреберья. При аускультации ритм сердца правильный, тоны ясные, ритмичные. II тон с акцентом на аорте, что характеризует гипертензию большого круга кровообращения. Артериальный пульс на лучевых артериях симметричный, ритмичный, частота в среднем 78 уд.мин, регулярный, равномерный, сосудистая стенка вне пульсовой волны плотная. Артериальное давление 145/95 мм рт.ст. Диагностические исследования. При проведении ЭКГ выявлен синусовый ритм, единичные предсердные экстрасистолы. При эхокардиографии с доплеровским анализом в стандартных показателях отклонений не выявлено, отношение E/Em -7, скорость медиальной части фиброзного кольца МК Em - 10 см/с, латерального Em -11 см/с, индекс объема левого предсердия 24 мл/м², максимальная скорость трикуспидальной регургитации - 1,4 м/с, что является подтверждением отсутствия диастолической дисфункции левого желудочка у данной пациентки. При оценке деформации левого желудочка средний показатель глобального сегментарного стрейна в базальном сегменте составил 20,1 %. При генетическом исследовании ACE (AluIns/DelI>D) генотип ID, AGT:521 C>T(Thr 174 Met) генотип CT, AGT:704 T>C(Met 235 Thr) генотип TT, AGTR1: A1166C; A>C генотип AC. Содержание NOx 6,8 мкмоль/л, содержание NO₂ 5,6 мкмоль/л, содержание NO₃ 1,2 мкмоль/л.

При анализе количества циркулирующих эндотелиоцитов методом проточной цитометрии CEC (CD146+CD45) 4, CEC Living 1.

Таким образом, была выявлена эссенциальная артериальная гипертензия без нарушения диастолической функции левого желудочка. Данное заболевание развивалось на фоне невыраженной генетической предрасположенности, в дальнейшем подтвержденной обученной нейросетью. Учитывая наличие редких экстрасистол на ЭКГ проведено холтеровское мониторирование ЭКГ, при

котором также сохранялись единичные предсердные экстрасистолы на фоне синусового ритма.

Клинический пример 3.

Пациент С., 47 лет, находился на лечении в кардиологическом отделении Дорожной клинической больницы с 12.11.20 по 21.11.20 г. с диагнозом:

Основной диагноз: Гипертоническая болезнь II ст, неконтролируемая, риск 3 (ФР: курение, наследственность, ПОМ: ГЛЖ).

Жалобы при поступлении: головные боли, одышку смешанного характера при подъеме на 3 этаж, недомогание и общую слабость, быструю утомляемость.

Анамнез заболевания. Пациент в течение более 8 лет страдает артериальной гипертензией (АД $\geq$ 180-190/110 мм ртст). В анамнезе жизни курение с 16 лет, в среднем по 2 пачки сигарет в день; отягощенная наследственность: у обоих родителей ИБС, атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет.

Объективно: При осмотре кожные покровы бледные, акроцианоза нет. Пастозность стоп. При физикальном исследовании сердечно-сосудистой системы:

верхушечный толчок смещен влево, пальпируется на 2 см кнаружи от срединно-ключичной линии в V межреберье, ширина 2 см. Перкуторно границы относительной тупости сердца смещены влево. Левая граница расположена на 1,5 см кнаружи от срединно-ключичной линии на уровне VI межреберья. При

аускультации ритм сердца правильный, тоны приглушены, ритмичные. II тон с акцентом на аорте, что характеризует гипертензию большого круга кровообращения. Определяется систолический шум на верхушке, не проводится.

Артериальный пульс на лучевых артериях симметричный, ритмичный, частота в среднем 85 уд в мин, регулярный, равномерный, сосудистая стенка вне пульсовой волны плотная. Артериальное давление 180/100 мм рт ст. ИМТ = 30,5 кг/м².

Диагностические исследования. При проведении ЭКГ выявлен синусовый ритм, отклонение электрической оси сердца влево. При эхокардиографии с доплеровским анализом в стандартных показателях выявлена гипертрофия межжелудочковой перегородки 13 мм, умеренное расширение левого

предсердия, левого желудочка отношение E/E_m -11, скорость медиальной части фиброзного кольца МК E_m - 5,4 см/с, латерального E_m -9 см/с, индекс объема левого предсердия 41 мл/м², максимальная скорость трикуспидальной регургитации - 4,6 м/с, что является подтверждением наличия диастолической дисфункции левого желудочка у данного пациента. При оценке деформации левого желудочка средний показатель глобального сегментарного стрейна в базальном сегменте составил 9,5 %. При генетическом исследовании ACE (AluIns/DelI>D) генотип *DD*, AGT:521 C>T(Thr 174 Met) генотип *TT*, AGT:704 T>C(Met 235 Thr) генотип *CC*, AGTR1: A1166C; A>C генотип *CC*. Нейросетевой анализ показал высокую вероятность развития ДД ЛЖ по данным полиморфизмам. Содержание MMP1 110,4 нг/мл, MMP2 2520,1 нг/мл TIMP1 158,5 нг/мл.

При анализе количества циркулирующих эндотелиоцитов методом проточной цитометрии CEC (CD146+CD45) 61, CEC _ Living 25.

Расчитывали объемную фракцию интерстициального коллагена по формуле $ОФИК = 0,3 * ММЛЖ * ИМТ / QRS = 32,5\%$

где ОФИК – объемная фракция интерстициального коллагена, %; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, г; общий QRS – как суммарный показатель амплитуды зубца R в 12 электрокардиографических отведениях, мм; ИМТ – индекс массы тела по Кетле, кг/м².

Таким образом, определяли не только генетические предикторы развития ДД ЛЖ, как предтечи симптомной сердечной недостаточности, нарушение функции эндотелия, но и косвенно подтвердили увеличение фиброзирования миокарда левого желудочка с помощью собственной формулы.

Потребовался комплексный подход для персонализированной тактики профилактики симптомной сердечной недостаточности у данного больного с гипертонической болезнью. Пациенту назначены периндоприл в дозе 8 мг, тригрим 5 мг в сутки.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

В целях разработки персонифицированной тактики обследования и лечения пациентов с гипертонической болезнью планируется продолжить изучение генетических аспектов заболевания с учетом индивидуальных особенностей и осложнения течения.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВАД – вариабельность АД

ВИ – вегетативный индекс

ВНС – вегетативная нервная система

ВРС – вариабельность сердечного ритма

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ГМК – гладкомышечные клетки

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

ИВАД – индекс времени артериального давления

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка

КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка

КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка

КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка

КТРС - концентрический тип ремоделирования сердца

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МК- митральный клапан

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

МС – метаболический синдром

ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СМАД – суточное мониторирование артериального давления
 СНС АД – степень ночного снижения артериального давления
 СрАД – среднее артериальное давление
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 СНсФВ– сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
 СУ – систолическое укорочение
 ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
 ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
 УО ЛЖ – ударный объем левого желудочка
 ОФИК – объемная фракция интерстициального коллагена
 ФВ – фракция выброса левого желудочка
 ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности
 цГМФ– циклический гуанозинмонофосфат
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭАГ –эссенциальная артериальная гипертензия
 AGE – ген ангиотензинпревращающего фермента
 AGT– ген ангиотензиногена
 E/E' – скорость смещения фиброзного кольца митрального клапана
 HF – мощность в диапазоне высоких частот 0,15 – 0,4 Гц
 IVRT– время изоволюмического расслабления
 К – коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии
 LF – мощность в диапазоне низких частот 0,04 – 0,15 Гц
 MMP -металлопротеиназы
 pNN50% – доля последовательных интервалов N-N, различие между которыми превышает 50 мс
 rMSSD – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов N-N
 SDNN – стандартное отклонение величин нормальных интервалов RR
 SDNNi – средняя для стандартных отклонений от средних значений

продолжительности синусовых интервалов RR

TIMP – тканевой ингибитор металлопротеиназ

Tr – общая мощность спектра вариабельности ритма сердца

VLF – мощность в диапазоне очень низких частот 0,003 – 0,04 Гц

Список литературы

1. Агеев Ф.Т. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников // Журнал сердечная недостаточность. – 2012. – Т. 3, № 4. – С. 190–195.
2. Агеев Ф.Т. Эволюция представлений о диастолической функции сердца // Журнал сердечная недостаточность. – 2010. – № 1. – С. 48.
3. Акрамова Э.Г. Клиническая значимость продольной деформации левого желудочка при ишемической болезни сердца и некоронарогенной патологии / Э.Г. Акрамова. – DOI 10.17816/KMJ2019-295 // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100, № 2. – С. 295–302.
4. Акрамова Э.Г. Спекл-трекинг эхокардиография при артериальной гипертензии // Практическая медицина. – 2018. – № 1 (112). – С. 69–73.
5. Алехин М.Н. Допплерэхокардиография в оценке диастолической функции левого желудочка / М.Н. Алехин, В.П. Седов // Терапевтический архив. – 2006. – № 12. – С. 84–88.
6. Алехин М.Н. Эхокардиографическая оценка деформации миокарда левого желудочка методом автоматического функционального изображения у больных гипертонической болезнью / М.Н. Алехин, Л.В. Зверева, Т.Ю. Полякова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2011. – № 1. – С. 52–55.
7. Аметов А.С. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания / А.С. Аметов, И.О. Курочкин, А.А. Зубков // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22, № 13. – С. 948–953.
8. Анализ диастолической функции миокарда левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью / О.Н. Ефремова, В.И. Прекина, М.В. Есина, Е.И. Ямашкина // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № S6. – С. 7–8.
9. Арсаханова Г.А. Значение полиморфизма гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) как компонента ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе гипертрофии миокарда при гипертонической болезни / Г.А.

Арсаханова. – DOI 10.36684/med-2022-21-1-32-37 // Вестник Медицинского института. – 2022. – № 1 (21). – С. 32–37.

10. Бабич И.С. Вегетативный статус и гипертоническая болезнь у андрологических пациентов в позднем онтогенезе / И.С. Бабич, Е.А. Кочанова, В.И. Один // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2022. – Т. 41, № S2. – С. 39–43.

11. Белова Г.В. Приверженность к лечению больных гипертонической болезнью и частота гипертонических кризов / Г.В. Белова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № S1. – С. 30–31.

12. Богатикова А.И. Упруго-эластические свойства сосудов артериального русла при гипертонической болезни у женщин пожилого возраста / А.И. Богатикова, В.В. Савич // Научное обозрение. Педагогические науки. – 2019. – № 5-4. – С. 28–31.

13. Бурлова Н.Г. Персонифицированный подход к оценке риска развития гипертонической болезни / Н.Г. Бурлова, Л.А. Карасева. – DOI 10.24412/2312-2935-2021-3-281-289 // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 3. – С. 281–289.

14. Бурякина Т.А. Анатомические, функциональные и генетические особенности гипертрофии миокарда спортсменов // Кардиология. – 2011. – № 2. – С. 72–78.

15. Вдовенко Д.В. Состояние показателей деформации миокарда левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / Д.В. Вдовенко, Р.А. Либис. – DOI 10.17816/2072-2354.2018.18.3.76-84 // Аспирантский вестник Поволжья. – 2018. – № 5-6. – С. 76–84.

16. Векторэлектрокардиографические признаки снижения фракции выброса левого желудочка у больных гипертонической болезнью / Д.В. Дроздов, Е.В. Блинова, Е.Ш. Кожемякина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № S5. – С. 20–21.

17. Взаимосвязь глобальной деформации левого желудочка и функции эндотелия у больных гипертонической болезнью / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларёва, М.В. Чистякова, М.А. Серкин – DOI 10.52485/19986173_2022_1_122 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2022. – № 1. – С. 122–129. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2022-god/vzaimosvjaz-narushenija-globalnoj-deformacii-levogo-zheludochka-i-funkcii-jendotelija-u-bolnyh-gipertonicheskoy-bolezni>(дата обращения:17.02.24).
18. Взаимосвязь диастолической дисфункции левого желудочка и артериальной гипертензии у спортсменов-тяжелоатлетов / Н.В. Фомина, С.А. Смакотина, О.А. Ронжина, А.И. Смакотина. – DOI 10.35177/1994-5191-2019-2-10-16// Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 10–16.
19. Взаимосвязь дисфункции эндотелия и диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларева, М.В. Чистякова, В.В. Горбунов. – DOI 10.20996/1819-6446-2020-05-04 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 370–376.
20. Взаимосвязь массы миокарда левого желудочка с показателями клинического, амбулаторного и центрального артериального давления у молодых мужчин / Р.Ю. Котовская, А.Ф. Кобзев, Ю.В. Сафарова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 2. – С. 150–155.
21. Взаимосвязь между отдельными морфометрическими параметрами артериальной стенки и их зависимость от возраста / Н.С. Аверкин, М.Г. Федорова, И.В. Латынова [и др.]. – DOI 10.21685/2072-3032-2020-2-10 // Медицинские науки. Патологическая анатомия. – 2020. – № 2(54). – С. 99–108.
22. Взаимосвязь параметров гемодинамики и качества жизни у больных гипертонической болезнью / М.М. Рахматова, И.Д. Зияева, Я.Г. Усманова, Г.У. Назарова // Аспирант. – 2020. – № 5 (56). – С. 273–275.
23. Взаимосвязь экспрессии рецепторов 1-го типа к ангиотензину II и вазоактивных регуляторов при артериальной гипертензии / А.В. Логаткина, В.С. Никифоров, С.С. Бондарь [и др.]. – DOI 10.26442/22217185.2020.3.200408 // CardioСоматика. – 2020. – Т. 11, № 3. – С. 16–21.

24. Взаимосвязь эпикардального ожирения и уровней маркеров фиброза миокарда / О.В. Гриценко, Г.А. Чумакова, О.В. Груздева, И.В. Шевляков. – DOI 10.15829/1560-4071-2019-4-13-19 // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 13–19.
25. Визир В.А. Состояние диастолической функции левого желудочка у мужчин с гипертонической болезнью и андрогенным дефицитом / В.А. Визир, А.В. Насоненко, А.С. Садовов. – DOI 10.22141/2224-1485.5-6.66-67.2019.186045 // Артериальная гипертензия. – 2019. – № 5-6(67-68). – С. 30–34.
26. Винжегина В.А. К вопросу о ваготоническом и симпатотоническом обеспечении больных с гипертонической болезнью // InternationalJournalofMedicineandPsychology. – 2019. – Т. 2, № 3. – С. 21–25.
27. Вклад продольной деформации миокарда левого желудочка в двухлетний прогноз хронической сердечной недостаточности / О.А. Николаева, В.П. Гусева, С.К. Малютина, А.Н. Рябиков. – DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-271-271 // Атеросклероз. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 271.
28. Влияние конзима Q10, афобазола и L- карнитина и их комбинации с L- аргинином на эндотелиальную функцию у крыс с ЭСД / С.Г. Дзугкоев, Ф.С. Дзугкоева, Н.Г. Гуманова, В.А. Метельская // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. – 2012. – № 11. – С. 49–53.
29. Влияние наследственной отягощенности и хронических заболеваний на развитие гипертонической болезни / Е.В. Тарасова, М.А. Варламова, С.А. Меньшиков, Л.Л. Шубин // ModernScience. – 2020. – № 1-2. – С. 138–142.
30. Влияние фармакотерапии хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей на состояние микроциркуляторного русла / И.Г. Учкин, А.М. Зудин, А.Г. Багдасарян, А.А. Федорович // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 27–36.
31. Возможности использования ультразвуковой оценки деформации миокарда левого желудочка в кардиологии / А.В. Мухаметгареева, В.В. Кашталап, А.Н. Молчанов [и др.]. – DOI 10.34014/2227-1848-2020-3-28-43 // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2020. – № 3. – С. 28–43.

32. Возможность медикаментозной коррекции моделирования миокарда левого желудочка у пожилых пациентов с гипертонической болезнью / К.А. Масуев, Л.Х. Гаджиева, М.И. Ибрагимова, Н.У. Чамсутдинов // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2019. – № (33). – С. 5–10.
33. Выявляемость диастолической дисфункции миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью / О.Н. Ефремова, М.В. Есина, В.И. Прекина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № S2. – С. 7–8.
34. Генетические аспекты дисфункции эндотелия у больных гипертонической болезнью / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларёва, М.В. Чистякова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2017. – № 4. – С.7–11. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2017-god/geneticheskie-aspekty-disfunkcii-jendotelija-u-bolnyh-gipertonicheskoy-bolezni/694/2.pdf>(дата обращения 12.02.24).
35. Генетические маркеры фибрилляции предсердий на фоне гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями / Л.Д. Хидирова, Д.А. Яхонтов, С.А. Зенин, В.Н. Максимов. – DOI 10.21688/1681-3472-2019-1-83-85 // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2019. – Т. 23, № 1. – С. 83–85.
36. Герцен К.А. Особенности деформации миокарда у пациентов с неизмененными коронарными сосудами / К.А. Герцен, Н.И. Максимов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № S1. – С. 54.
37. Гипертрофическая кардиомиопатия: прогностическая роль объема фиброза миокарда как предиктора прогрессирования хронической сердечной недостаточности / С.М. Комиссарова, Е.Ю. Захарова, Н.М. Ринейская, И.К. Гайдель. – DOI 10.29001/2073-8552-2020-35-2-75-80 // Сибирский медицинский журнал. – Томск. – 2020. – Т. 35, № 2. – С. 75–80.
38. Головченко Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская // ConsiliumMedicumUkraina. – 2008. – № 11. – С. 38–40.
39. Горшенина Е.И. Ремоделирование левого желудочка у больных гипертонической болезнью / Е.И. Горшенина, О.Н. Веряскина, В.А. Тугушева. –

DOI 10.33619/2414-2948/42/12 // Бюллетень науки и практики. – 2019. – Т. 5, № 5. – С. 89–95.

40. Горшунова Н.К. Сопряженность гипертензивной эндотелиальной дисфункции с выраженностью миокардиальных поражений и хронической сердечной недостаточности у больных старшего возраста / Н.К. Горшунова, Н.В. Медведев. – DOI 10.18705/1607-419X-2017-23-2-112-121 // Артериальная гипертензия. – 2017. – № 23 (2). – С. 112–121.

41. Грознова О.С. Диагностика систолической миокардиальной дисфункции: анализ деформации миокарда / О.С. Грознова, Н.Ю. Черных, А.А. Тарасова. – DOI 10.21508/1027-4065-2018-63-2-53-57 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 2. – С. 53–57.

42. Губарева Е.Ю. Изучение взаимосвязи плазменного катестатина и параметров вариабельности сердечного ритма у мужчин среднего возраста с гипертонической болезнью / Е.Ю. Губарева, Н.Н. Крюков, И.В. Губарева. – DOI 10.15829/1560-4071-2019-1-12-17 // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 1. – С. 12–17.

43. Гудкова А.Ю. Клеточные механизмы гипертрофии миокарда при гипертрофической кардиомиопатии и эссенциальной артериальной гипертензии / А.Ю. Гудкова, Е.В. Шляхто // Артериальная гипертензия. – 2008. – № 14 (4). – С. 373–380.

44. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность / М.А. Гуревич. – Москва : Берег. – 2009. – 182 с.

45. Деформация миокарда в диагностике сердечной недостаточности / М.Н. Алехин, А.М. Божьев, Ю.А. Морозова [и др.] // Кардиология. – 2011. – № 2. – С. 86–112.

46. Деформация миокарда левого желудочка и электрокардиографические изменения у детей с гипертрофической кардиомиопатией / Н.Ю. Черных, А.А. Тарасова, О.С. Грознова, И.М. Шигабеев. – DOI 10.21518/2079-701X-2021-11-124-132 // Медицинский совет. – 2021. – № 11. – С. 124–132.

47. Деформация миокарда при инфаркте правого желудочка и тромбоэмболии легочной артерии / Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Р.М. Рабинович [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-2-3731 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 25–30.
48. Джоджуа Р.А. Доклинические маркеры миокардиального ремоделирования у молодых больных генетически индуцированной гипертонической болезнью / Р.А. Джоджуа, Н.Ю. Паниева, К.А. Ступакова // Молодежный инновационный вестник. – 2020. – Т. 9, № S2. – С. 81–83.
49. Дзугкоев С.Г. Влияние L-аргинина на показатели функции эндотелия при сахарном диабете в эксперименте / С.Г. Дзугкоев, Д.М. Никулина, И.В. Можаяева // Достижения фундаментальных наук и возможности трансляционной медицины в решении актуальных проблем практического здравоохранения : 9 международная научно-практическая конференция, г. Астрахань, 6-8 мая 2013 г. – Астрахань, 2013. – С. 83–84.
50. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных нестабильной стенокардией с сердечной недостаточностью при сохраненной фракции выброса левого желудочка / М.Т. Бейшенкулов, К.Р. Калиев, З.М. Чазымова, А.К. Токтосунова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2020. – Т. 20, № 9. – С. 8–13.
51. Диастолическая дисфункция миокарда: эхокардиографический феномен или вид сердечной недостаточности? / П.Г. Шахнович, А.И. Захарова, Д.В. Черкашин [и др.] // Вестник военно-медицинской академии. – 2015. – № 3 (51). – С. 54–57.
52. Дизрегуляции волновой структуры вариабельности сердечного ритма при I–III стадиях гипертонической болезни / В.А. Миронов, Т.Ф. Миронова, В.В. Гагиев, О.В. Николаенко. – DOI 10.25694/URMJ.2020.07.06 // Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 7(190). – С. 5–11.
53. Динамика маркеров фиброза и дисфункции эндотелия сосудистой стенки при применении бета-адреноблокаторов у пожилых пациентов с гипертонической болезнью после перенесенного ишемического инсульта / О.А. Осипова, Е.В.

- Гостева, О.Н. Белоусова [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2021-3087 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 8. – С. 65–72.
54. Достигнутые успехи в изучении патогенеза и диагностики гипертонической болезни / Г.А. Жумаева, М.Р. Рахматова, В.З. Жалолова, З.Х. Нурова // Новый день в медицине. – 2020. – № (29). – С. 30–33.
55. Екимов В.В. Оценка продольной деформации миокарда левого желудочка у лиц без манифестной кардиоваскулярной патологии посредством методики "спекл-трекинг" / В.В. Екимов, В.Б. Грищенко // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 40, № S1-3. – С. 102–107.
56. Ел-Монеум М.Ш.А. Взаимосвязь тяжести легочной гипертензии с диастолической дисфункцией левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца / М.Ш.А. Ел-Монеум // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 7, № 22. – С. 16–21.
57. Елькина А.Ю. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии / А.Ю. Елькина, Н.С. Акимова, Ю.Г. Шварц. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4143 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № S1. – С. 35–40.
58. Ершов Я.А. Анализ обращаемости населения за скорой медицинской помощью при гипертонической болезни, гипертоническом кризе и остром нарушении мозгового кровообращения в городе Саранск / Я.А. Ершов, И.В. Асаев, К.А. Свешников // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2020. – № 1-3(57). – С. 30–33.
59. Жерко О.М. 2D SpeckleTracking эхокардиография в прогнозировании диастолической дисфункции левого желудочка / О.М. Жерко, Э.И. Шкробнева. – DOI 10.24835/1607-0763-2020-3-76-87 // Медицинская визуализация. – 2020. – Т. 24, № 3. – С. 76–87.
60. Жерко О.М. Глобальное ремоделирование сердца при диастолической дисфункции левого желудочка / О.М. Жерко, Н.П. Олиферко // Кардиология в Беларуси. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 603–613.

61. Жерко О.М. Диастолическая дисфункция левого желудочка и хроническая сердечная недостаточность / О.М. Жерко // Лечебное дело : научно-практический терапевтический журнал. – 2019. – № 3 (67). – С. 38–42.
62. Жерко О.М. Комплексная диагностика глобального ремоделирования сердца при диастолической дисфункции левого желудочка / О.М. Жерко. – DOI 10.22263/2312-4156.2020.2.63 // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 63–69.
63. Жерко О.М. Эхокардиографические критерии диастолической дисфункции левого желудочка и их диагностическая надежность / О.М. Жерко. – DOI 10.22263/2312-4156.2020.3.87 // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 87–95.
64. Задионченко В.С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности / В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, А.П. Сандомирская // РМЖ. – 2002. – № 1. – С. 11.
65. Заславская Р.М. Эффективность монотерапии эналаприлом и его комбинации с мелатонином у больных гипертонической болезнью / Р.М. Заславская, Э.С. Келимбердиева, М.М. Тейблум // Znanstvena Misel. – 2021. – № 57 (57). – С. 30–33.
66. Зимницкая О.В. Особенности эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни / О.В. Зимницкая, М.М. Петрова. – DOI 10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-29-33 // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1, № 3 (378). – С. 29–33.
67. Зимницкая О.В. Применение комбинации олмесартана с лерканидипином для коррекции эндотелиальной дисфункции у пациента с гипертонической болезнью / О.В. Зимницкая, М.М. Петрова. – DOI 10.33667/2078-5631-2019-2-30(405)-37-40 // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 2, № 30 (405). – С. 37–40.
68. Значення спекл-трекінг ехокардіографії в оцінці життєздатності міокарда у хворих після Q інфаркту міокарда / В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, Н.С. Поленова [и др.] // Український кардіологічний журнал. – 2013. – № 2. – С. 23–28.

69. Иванов В.А. Гипертоническая болезнь, этиология, патогенез и лечение / В.А. Иванов, Н.Е. Романов // Интегративные тенденции в медицине и образовании. – 2023. – Т. 3. – С. 141–145.
70. Игнатенко Г.А. Приверженность к лечению у молодых больных генетически индуцированной гипертонической болезнью / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Р.А. Джоджуа // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 80–85.
71. Игнатенко Г.А. Раннее (доклиническое) поражение сердца у молодых больных генетически индуцированной гипертонической болезнью в условиях метаболического синдрома / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, К.А. Ступакова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 60–65.
72. Изменения деформации миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца при стресс-эхокардиографии / С.Д. Пирцхалава, Э.У. Асымбекова, Н.К. Ахмедярова [и др.]. – DOI 10.24022/1814-6910-2018-15-4-249-260 // Клиническая физиология кровообращения. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 249–260.
73. Изучение эффективности и безопасности гипотензивных средств у больных с гипертонической болезнью / С.Е. Дорофеева, Е.Н. Конопля, О.В. Мансимова [и др.] // Интегративные тенденции в медицине и образовании. – 2021. – Т. 2. – С. 24–27.
74. Исследование ассоциации полиморфизма A1166C гена AGTR1 с риском развития мозгового инсульта в популяции русских жителей Центральной России / О.Ю. Бушуева, Т.А. Стецкая, Е.К. Вялых [и др.] // Журнал клинических и экспериментальных медицинских исследований. – 2014. – Т. 2, № 2. – С. 176–184.
75. Исследование генетических вариантов, ассоциированных с гипертензией, ожирением и диабетом у лиц казахской популяции для последующего изучения взаимосвязей генетических вариантов и метаболома / А.Р. Акильжанова, У.А. Кожамкулов, У.Е. Каиров [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 4. – С. 30–42.

76. Исследование полиморфных вариантов гена матричной металлопротеиназы 3 (ММП-3) в качестве маркера риска развития артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у населения Республики Карелия / С.Н. Коломейчук, В.А. Корнева, В.В. Илюха [и др.] // Журнал биомедицинских технологий. – 2014. – № 2. – С. 10–16.
77. К вопросу о приверженности в терапии гипертонической болезни / В.И. Шевцова, И.С. Добрынина, Ю.А. Котова [и др.] // Тверской медицинский журнал. – 2023. – № 6. – С. 95–98.
78. Калинкина Т.В. Ассоциация полиморфизмов генов обмена ангиотензина с диастолической дисфункцией левого желудочка у больных гипертонической болезнью/ Т.В. Калинкина, Н.В. Ларева, М.В. Чистякова, М.А. Серкин. – DOI 10.34215/1609-1175-2023-1-44-49 // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2023. – № 1. – С. 44–49.
79. Калинкина Т.В. Изменение показателей деформации левого желудочка при гипертонической болезни в сочетании с его диастолической дисфункцией / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларева, М.В. Чистякова. – DOI 10.31550/2712-8601-VT-2023-4-1 // Вестник терапевта. – 2023. – № 4 (59). – С. 4–16.
80. Калинкина Т.В. Нейросетевой анализ в прогнозировании диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларёва, М.В. Чистякова // Вестник терапевта. – 2023. – № 2 (57). – URL: <https://journaltherapy.ru/statyi/nejrosetevoj-analiz-v-prognozirovanii-diastolicheskoy-disfunkcii-levogo-zheludochka-u-bolnyh-gipertonicheskoy-bolezni/> (дата обращения: 26.08.2023).
81. Калинкина Т.В. Некоторые показатели дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью в зависимости от уровня матричных металлопротеиназ и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1-го типа / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларёва, М.В. Чистякова // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102, № 6. – С. 815–820.
82. Калинкина Т.В. Современные методы диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью / Т.В.

Калинкина, Н.В. Ларёва // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2016. – № 2. – С. 115–120. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-2-za-2016-god/sovremennye-metody-diagnostiki-diastolicheskoy-disfunkcii-levogo-zheludochka-u-bolnyh-gipertonicheskoy-bolezni>(дата обращения 12.02.24).

83. Кислюк К.А. Диагностика кардиального фиброза печени неинвазивными методами у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек / К.А. Кислюк, А.Н. Богданов, С.Г. Щербак. – DOI 10.56871/UTJ.2023.64.56.011 // UniversityTherapeuticJournal. – 2023. – Т. 5, № 3. – С. 110–119.

84. Клинико-фармакологические подходы лечения гипертонической болезни / Г.А. Жумаева, М.Р. Рахматова, В.З. Жалолова, Ф.К. Кlicheva // Новый день в медицине. – 2020. – № 1 (29). – С. 26–29.

85. Кобалава Ж.Д. Современные европейские рекомендации по артериальной гипертонии: обновленные позиции и нерешенные вопросы / Ж.Д. Кобалава, Э.Л. Колесник, Е.А. Троицкая. - DOI 10.32756/0869- 5490-2019-2-7-18. // Клиническая фармакология и терапия. - 2019. - №28(2). - С. 7-18.

86. Козиолова Н.А. Взаимосвязь полиморфизма генов с риском развития хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности к лечению / Н.А. Козиолова, А.И. Чернявина. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3-3708 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 82–88.

87. Количественная ультразвуковая оценка показателей деформации миокарда: от теории к практике / Е.А. Карев, С.Л. Вербило, Э.Г. Малев [и др.]. – DOI 10.18705/2311-4495-2020-7-6-16-28 // Трансляционная медицина. – 2020. – Т. 7, № 6. – С. 16–28.

88. Комплексный подход к лечению гипертонической болезни как профилактика хронической сердечной недостаточности / И.Р. Агабабян, Ф.И. Искандарова, Ш.Ш. Садыкова, С.Н. Мухтаров // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № S2. – С. 82–83.

89. Коричкина Л.Н. Различие и взаимосвязь факторов риска при гипертонической болезни III стадии у мужчин и женщин / Л.Н. Коричкина, В.Н. Бородина, О.Б. Поселюгина. – DOI 10.25207/1608-6228-2019-26-3-55-62 // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т. 26, № 3. – С. 55–62.
90. Коркушко О.В. Изучение диастолической функции сердца в клинике / О.В. Коркушко, Г.З. Мороз, И.Н. Гидзинская // Кардиология. – 2012. – № 5. – С. 92–96.
91. Королева Е.В. Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка у больных сахарным диабетом II типа с коморбидными ожирением и артериальной гипертензией / Е.В. Королева, А.Е. Кратнов, Е.В. Тимганова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, вып. 3. – С. 20–24.
92. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность / М.С. Кушаковский. – Санкт-Петербург, 2006. – 319 с.
93. Литюшкина М.И. Анализ результатов суточного мониторинга артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью / М.И. Литюшкина, Н.В. Малкина. – DOI 10.33667/2078-5631-2019-1-16(391)-9-12 // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1, № 16 (391). – С. 9–12.
94. Мазур Н.А. Влияние гипотензивной терапии на металлопротеиназную активность крови у больных артериальной гипертензией / Н.А. Мазур, Ф.М. Хежева // Кардиология. – 2009. – Т. 49, № 2. – С. 27–31.
95. Маммаев С.Н. Гендерные особенности эндотелия у больных гипертонической болезнью / С.Н. Маммаев, Х.И. Ибрагимова, С.С. Заглиева. – DOI 10.34662/2587-6988.2019.2.2.3-11 // Экологическая медицина. – 2019. – Т. 2, № 2. – С. 3–11.
96. Мансимова О.В. Анализ факторов риска развития гипертонической болезни / О.В. Мансимова, А.М. Смахтина, А.В. Гуреева // Интегративные тенденции в медицине и образовании. – 2020. – Т. 2. – С. 54–57.
97. Мареев В.Ю. Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН // Сердечная недостаточность. – 2014. – Т. 5, № 1. – С. 25–31.

98. Мареев В.Ю. Перспективы в лечении хронической сердечной недостаточности / В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // Журнал сердечная недостаточность. – 2012. – Т. 3, № 3. – С. 109–114.
99. Мелях С.Ф. Связь механической деятельности стенки левого желудочка с кинематикой фиброзного кольца митрального клапана / С.Ф. Мелях, Ф.А. Бляхман // Визуализация в клинике. – 2009. – № 14-15. – С. 20–23.
100. Метаболический синдром и эпикардальный жир в развитии систолической дисфункции левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью / В.В. Пасечный, Д.А. Деев, О.А. Шевчук, Б. Б. Пинхасов // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № S7. – С. 5.
101. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции / С.Г. Дзугкоев, И.В. Можаяева, Е.А. Такоева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4-1. – С. 198–204.
102. Мехдиев С.Х. Особенности факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, поражений органов-мишеней у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией / С.Х. Мехдиев, И.И. Мустафаев, М.Н. Мамедов. – DOI 10.18087/cardio.2019.9.10271 // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 9. – С. 20–28.
103. Мкртумян А.М. Состояние диастолической функции левого желудочка и эндотелиальной функции у больных сахарным диабетом 2 типа / А.М. Мкртумян, С.В. Подачина, М.А. Свиридова // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 2 (20). – С. 8–12.
104. Мосейчук К.А. Маркеры фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий / К.А. Мосейчук, А.С. Синяева, Е.В. Филиппов. – DOI 10.31550/1727-2378-2020-19-5-14-18 // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 14–18.
105. Москаленко М.И. Вовлеченность генов матриксных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений (обзор) / М.И. Москаленко. – DOI 10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69 // Научный результат. Медицина и фармация. – 2018. – Т. 4, № 1. – С. 53–69.

106. Муталова Э.Г. Характеристика состояния миокарда и профибротических факторов при развитии гипертонического сердца / Э.Г. Муталова, М.М.М. Альфукаха. – DOI 10.20969/VSKM.2021.14(6).51-57 // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, № 6. – С. 51–57.
107. Некоторые молекулярно-генетические факторы риска фиброза миокарда (обзор литературы) / О.В. Гриценко, Г.А. Чумакова, А.В. Понасенко, О.В. Груздева. – DOI 10.29001/2073-8552-2022-37-3-56-64 // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 37, № 3. – С. 56–64.
108. Некоторые подходы к диспансеризации пациентов с гипертонической болезнью на территориальном терапевтическом участке / И.Е. Бабушкин, О.В. Гатаулина, Е.И. Демина [и др.]. – DOI 10.17816/KMJ2019-905 // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100, № 6. – С. 905–909.
109. Несукай Е.Г. Роль спекл-трекинг эхокардиографии в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Е.Г. Несукай, А.А. Даниленко // Артериальная гипертензия. – 2018. – № 2 (58). – С. 33–43.
110. Обрезан А.Г. Деформация миокарда у вольных хронической сердечной недостаточностью / А.Г. Обрезан, Д.З. Баранов. – DOI 10.18087/cardio.2019.8.2579 // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 8. – С. 88–96.
111. Овчинников А.Г. Методические аспекты применения Допплер-эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка / А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Журнал сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 66–70.
112. Оксид азота и сердечная функция / Р. Растальдо, П. Пальяро, С. Каппелло [и др.] // Наука о жизни. – 2007. – № 81. – С. 779-793.
113. Опыт применения расчета объемной фракции интерстициального коллагена у больных артериальной гипертонией / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларева, М.В. Чистякова [и др.]. – DOI 10.20333/2500136-2021-1-90-95 // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – № 1 (127). – С. 90–95.
114. Опыт ремоделирования гипертрофии миокарда у больных гипертонической болезнью с различным психосоматическим статусом / Т.А. Изотова, Г.А. Усенко,

Д.В. Васендин, А.В. Усков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № S6. – С. 14–15.

115. Осипова О.А. Маркеры фиброза миокарда у пациентов острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в старших возрастных группах / О.А. Осипова, В.В. Букатов, М.С. Матвеев // AmericanScientificJournal. – 2021. – № 54. – С. 10–13.

116. Особенности коронарной патологии и её связь с маркерами фиброза миокарда у больных с резистентной гипертензией / В.А. Личикаки, В.Ф. Мордовин, А.Ю. Фальковская [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2023-5394 // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 6. – С. 95–100.

117. Особенности полиморфизма генов у коморбидных больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / Л.В. Арутюнян, Н.В. Дроботя, А.А. Пироженов, В.В. Калтыкова. – DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-4-60-64 // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – Т. 2, № 4. – С. 60–64.

118. Оценка диастолической дисфункции миокарда левого желудочка при гипертонической болезни / О.Н. Ефремова, М.В. Есина, В.И. Прекина, Е.И. Ямашкина // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № S2. – С. 4.

119. Оценка значимости взаимосвязи между показателями ремоделирования сосудов, воспалительного ответа и полиморфизма генов дисфункции эндотелия у пациентов мужского пола с инфарктом миокарда в зависимости от наличия или отсутствия гипертонического анамнеза / Р.И. Садикова, Э.Г. Муталова, С.А. Фрид, А.Э. Нигматуллина. – DOI 10.20969/VSKM.2023.16(3).68-76 // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т. 16, № 3. – С. 68–76.

120. Оценка маркеров эндотелиальной дисфункции и миокардиального стресса у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / Ф.М. Богатырева, В.Ю. Каплунова, М.В. Кожевникова [и др.]. – DOI 10.20996/1819-6446-2021-06-06 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 408–413.

121. Патент № 2695475 С2 Российская Федерация, МПК А61В 8/08. Оценка инфаркта миокарда с помощью ультразвуковой визуализации деформаций в

режиме реального времени : № 2017130279 : заявл. 22.01.2016 :опубл. 23.07.2019 / А. В. Патил, А. Ингл, К. Э. Тиле ;патентообладатели:КОНИНКЛЕЙКЕ ФИЛИПС Н.В.

122. Пахомя Н.С. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии / Н.С. Пахомя, О.М. Урясьев, А.В. Шаханов // Земский врач. – 2014. – № 3-4 (24). – С. 21–24.

123. Печерина Т.Б. Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование у пациентов с сердечной недостаточностью / Т.Б. Печерина, А.Г. Кутихин. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3933 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 10. – С. 139–144.

124. Подпряткова Т.В. Оценка степени интерстициального миокардиального фиброза у больных артериальной гипертензией пожилого возраста / Т.В. Подпряткова // 7 Международная научная конференция молодых ученых-медиков. – Курск, 2013. – С. 58–61.

125. Показатели вариабельности сердечного ритма и параметров деформации левого желудочка у больных гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларёва, М.В. Чистякова, М.А. Серкин // Казанский медицинский журнал. – 2023. – Т. 104, № 5. – С 99-102.

126. Полиморфизм T786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота как фактор риска повторного инфаркта миокарда у больных молодого и среднего возраста / Е.А. Шишкина, О.В. Хлынова, А.В. Туев, А.В. Кривцов. – DOI 10.33667/2078-5631-2020-28-17-21 // Медицинский алфавит. – 2020. – № 28. – С. 17–21.

127. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии гипертонической болезни у работающих, подвергающихся воздействию физических факторов / А.А. Атаманчук, Л.П. Кузьмина, А.Г. Хотулева, М.М. Коляскина. – DOI 10.31089/1026-9428-2019-59-12-972-977 // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 12. – С. 972–977.

128. Полиморфизмы ангиотензиногена и рецептора I типа ангиотензиногена в подростковых группах / А.Р. Тугуз, Д.В. Муженя, Т.М. Ашканова, Е.Н. Анохина //

Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки. – 2012. – № 1. – С. 162–172.

129. Полиморфизмы генов матриксных металлопротеиназ 2 и 9 у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты / Н.Д. Гаврилюк, О.Б. Иртюга, Т.А. Дружкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 10. – С. 65–69.

130. Полиморфизмы генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и связь с вазопрессорами при эссенциальной артериальной гипертензии в дагестанской популяции / М.З. Саидов, С.Н. Маммаев, А.А. Абдуллаев [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2017-4-61-69 // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 4. – С. 61–69.

131. Полиморфизмы генов ренин-ангитотензин-альдостероновой системы у больных гипертонической болезнью в формировании диастолической дисфункции / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларёва, В.В. Горбунов [и др.] // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2019. – №1. – С. 28–32. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2019-god/polimorfizmy-genov-renin-angiotenzin-aldosteronovoj-sistemy-u-bolnyh-gipertonicheskoy-bolezni-v-formirovanii-diastolicheskoy-disfunkcii>(дата обращения:12.02.24).

132. Полозова Э.И. Особенности структурно-геометрической перестройки левого желудочка у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией / Э.И. Полозова, Н.Н. Мамкина // Ульяновский медико-биологический журнал.- 2017.- №4.- С.26-33.

133. Преснякова Ю.А. Возможности использования оценки деформации миокарда левого желудочка методом speckle-tracking для диагностики ишемической болезни сердца / Ю.А. Преснякова, Д.Г. Черенкова // Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты : сборник материалов, г. Самара, 11 апреля 2018 г. – Самара : Офорт, 2018. – С. 326–327.

134. Применение амприлана в лечении больных гипертонической болезнью / Д.Г. Иргашева, С.А. Китьян, Н.Д. Касимова [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № S2. – С. 108.

135. Прогнозирование риска развития гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии с учетом полиморфизма генов ренин-ангиотензиноподостероновой системы / О.С. Павлова, С.Э. Огурцова, Т.Л. Денисевич [и др.]. – DOI 10.34883/PI.2021.13.3.002 // Кардиология в Беларуси. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 354–368.
136. Прогнозирование риска развития диастолической дисфункции левого желудочка при ожирении / Г.А. Чумакова, О.В. Гриценко, О. В. Груздева, А. В. Затеев. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-4811 // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 25–31.
137. Прогностическая ценность параметров деформации миокарда в формировании постинфарктного ремоделирования левого желудочка / А.В. Голубева, В.А. Галимская, А.В. Бабина [и др.] // Российские дни сердца : материалы Восьмого Международного образовательного форума, г. Санкт-Петербург, 22–24 апреля 2021 года. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 346.
138. Прогностическое значение ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией / С.В. Иванова, Ю.А. Васюк, Е.Л. Школьник [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2016-12-39-44 // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 12. – С. 39–44.
139. Разин В.А. Миокардиальный фиброз и инсулиноподобный фактор роста-1 при артериальной гипертензии, связь со структурно-функциональными изменениями сердца / В.А. Разин, Р.Х. Гимаев, Е.В. Мовчан // Терапевт. – 2012. – № 3. – С. 4–8.
140. Ранние структурно-функциональные нарушения левого желудочка у молодых лиц с артериальной гипертензией: роль инсулинорезистентности / Е.К. Шаварова, Ж.Д. Кобалава, Н.Е. Ежова [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3-3774 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (3). – С. 3774.
141. Распространенность факторов риска, предрасполагающих к развитию гипертонической болезни, у пациентов, проживающих в сельской местности / Е.Ю. Есина, Ю.А. Котова, Н.В. Страхова, А.А. Зуйкова // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2022. – № 87. – С. 16–19.

142. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН / И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2006. – Т. 7, № 3 (37). – С. 112–115.
143. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 3 (Прил. 1). – С. 1-28.
144. Референсные нормативы показателей продольной деформации миокарда в оценке нарушений систолической функции левого желудочка / А.Н. Рябиков, В.П. Гусева, Е.В. Воронина [и др.] // Новые разработки клиники НИИ терапии и профилактической медицины 2015-2019 годов. – Новосибирск : Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, 2020. – С. 77–90.
145. Роль ожирения в реализации генетической предрасположенности к развитию гипертонической болезни у мужчин / М.И. Москаленко, И.В. Пономаренко, А.В. Полоников [и др.]. – DOI 10.14341/omet10053 // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 66–72.
146. Руденко С.Э. Анализ структуры заболеваемости гипертонической болезни по данным ОБУЗ Курская городская больница № 6 на 2019 год / С.Э. Руденко, А.С. Савинова, Е.М. Селихова // Моя профессиональная карьера. – 2019. – Т. 1, № 5. – С. 29–35.
147. Рыжкова С.С. Исследование причин появления признаков гипертонической болезни у современной молодежи / С.С. Рыжкова, А.Ю. Ефремов // Столица науки. – 2020. – № 7 (24). – С. 30–36.
148. Самородская Н.А. Оценка влияния стресса на вариабельность сердечного ритма при гипертонической болезни / Н.А. Самородская. – DOI 10.19163/1994-9480-2022-19-1-92-94 // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 92–94.
149. Сатыбалдиева А.Т. Фармакоэпидемиологический анализ применения лекарственных препаратов у пожилых пациентов с гипертонической болезнью на

стационарном уровне / А.Т. Сатыбалдиева, А.Т. Шараева. – DOI 10.33619/2414-2948/55/15 // Бюллетень науки и практики. – 2020. – Т. 6, № 6. – С. 108–114.

150. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022620505 Российская Федерация. Клинико-лабораторные и инструментальные показатели больных гипертонической болезнью / Калинкина Т.В., Чистякова М.В., Ларёва Н.В. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Читинская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2022620288 ; дата поступления заявки: 21.02.2022 ; дата публикации: 14.03.2022.

151. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU2019665629 Российская Федерация. Программа для ранней диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью / Калинкина Т.В., Чистякова М.В., Ларёва Н.В., Мудров В.А. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Читинская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2019664379 ; дата поступления заявки 13.11.2019 ; дата публикации 26.11.2019.

152. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU 2020663286 Российская Федерация. Программа для расчета объемной фракции интерстициального коллагена у больных гипертонической болезнью / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларёва, М.В. Чистякова [и др.] ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Читинская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2020620288 ; дата поступления заявки 14.10.2020 ; дата публикации 26.10.2020.

153. Сережина Е.К. Значимость эхокардиографической оценки деформации миокарда левого предсердия в ранней диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / Е.К. Сережина, А.Г. Обрезан. – DOI 10.18087/cardio.2021.8.n1418 // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 8. – С. 68–75.

154. Сравнительный анализ показателей деформации миокарда левого желудочка больных хронической сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза / Н.Н. Илов, Д.Р. Стомпель, С.А. Бойцов [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-5085 // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 12. – С. 14–19.
155. Страмбовская Н.Н. Генетический полиморфизм основных белков ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и тромбоцитарных рецепторов у больных хронической цереброваскулярной патологией // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 72–75.
156. Страмбовская Н.Н. Прогностическая роль полиморфных вариантов генов-кандидатов у больных ишемическим инсультом в Забайкалье // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 140–144.
157. Суточное мониторирование артериального давления (методические вопросы) / А.Н. Рогоза, В.П. Никольский, В.В. Дмитриев [и др.] ; под редакцией Г.Г. Арабидзе, О.Ю. Атькова. – Москва :AND, 1997. – 44 с.
158. Сыволап В.В. Особенности кардиоваскулярного ремоделирования у больных гипертонической болезнью высокого дополнительного риска с сопутствующим субклиническим гипотиреозом / В.В. Сыволап, Е.В. Новиков. – DOI 10.14739/2310-1210.2019.1.155792 // Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 13–20.
159. T1-картирование в оценке факторов риска развития диффузного фиброза миокарда при гипертонической болезни / А.С. Абраменко, М.В. Вишнякова, М.В. Вишнякова [и др.]. – DOI 10.18786/20720505-2020-48-065 // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48, № 5. – С. 325–332.
160. Типы ремоделирования левого желудочка и полиморфизм генов рецепторов ангиотензина II у пациентов с артериальной гипертензией / О.С. Павлова, Н.В. Затолока, И.Ю. Коробко [и др.] // Военная медицина. – 2020. – № 3. – С. 89–97.
161. Трусов Ю.А. Прогностическое значение дисфункции эндотелия и миокардиального фиброза у пациентов с хронической сердечной

недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда// Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № S7. – С. 21–22.

162. Уровень тканевого ингибитора матриксной металлопротеазы-1 и содержание коллагена в миокарде при артериальной гипертензии с диастолической дисфункцией левого желудочка / В.А. Разин, Р.Х. Гимаев, Е.В. Мовчан, Ю.В. Башкирова // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 5 (18). – С. 226.

163. Федин А.И. Избранные лекции по амбулаторной неврологии / А.И. Федин. – Москва : АСТ 345, 2014. – 128 с.

164. Фиброз миокарда – новый компонент ремоделирования сердца у спортсменов? / А.С. Шарыкин, В.А. Бадтиева, И.И. Трунина, И.М. Османов. – DOI 10.15829/1728-8800-2019-6-126-135 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 126–135.

165. Фомина Н.В. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у атлетов с артериальной гипертензией / Н.В. Фомина, О.А. Ронжина, С.А. Смакотина. – DOI 10.15829/1560-4071-2015-04-13-17 // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 4 (120). – С. 13–17.

166. Фонякин А.В. Статины в профилактике и лечении ишемического инсульта / А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2014. – № 1. – С. 49–55.

167. Хидирова Л.Д. Маркеры системного воспаления и фиброза при гипертонической болезни и фибрилляции предсердий в сочетании с коморбиднойэстракардиальной патологией / Л.Д. Хидирова, Д.А. Яхонтов, С.А. Зенин. – DOI 10.35177/1994-5191-2019-2-22-28 // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 22–28.

168. Хидирова Л.Д. Роль полиморфизма гена AGTR1 в прогрессировании и развитии осложнений фибрилляции предсердий в сочетании с гипертонической болезнью / Л.Д. Хидирова, З.М. Осмиева. – DOI 10.33667/2078-5631-2022-30-12-18 // Медицинский алфавит. – 2022. – № 30. – С. 12–18.

169. Хлямов С.В. Эффективность терапии сочетанной гипертонической болезни с метаболическим синдромом нефиксированными комбинациями

антигипертензивных препаратов / С.В. Хлямов, К.С. Оплимах, К.С. Таранова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № S2. – С. 23.

170. Цоколов А.В. Влияние фиброзных изменений структур сердца на показатель продольной деформации миокарда / А.В. Цоколов, Л.В. Пискова, А.К. Дзидаханов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № S2. – С. 181.

171. Черных Н.Ю. Оценка деформации миокарда левого желудочка в режиме 2D-speckle-tracking у здоровых детей и подростков / Н.Ю. Черных, А.А. Тарасова, О.С. Грознова. – DOI 10.21518/2079-701X-2020-18-152-161 // Медицинский совет. – 2020. – № 18. – С. 152–161.

172. Чеснокова И.В. Достижение целевых значений артериального давления при гипертонической болезни с помощью фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла аргинина / И.В. Чеснокова. – DOI 10.23670/IRJ.2019.79.1.027 // Международный научно-исследовательский журнал. – 2019. – № 1-1 (79). – С. 138–142.

173. Шаханова А.Т. Полиморфизмы генов при артериальной гипертензии: ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Обзор литературы / А.Т. Шаханова, Н.Е. Аукунов, А.У. Нуртазина // Наука и здравоохранение. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 116–130.

174. Шацкая Е.Г. Полиморфизм “кандидатных” генов и артериальная гипертензия, осложненная инсультом / Е.Г. Шацкая, М.А. Карпенко, В.И. Ларионова // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2011. – Т. 1, № 33. – С. 35–42.

175. Ярмухамедова С.Х. Изучение геометрии миокарда у больных гипертонической болезнью по данным эхокардиографии / С.Х. Ярмухамедова, Д.Ж. Камолова // Достижения науки и образования. – 2019. – № 12 (53). – С. 76–80.

176. A common missense single nucleotide polymorphism in the E-selectin gene is significantly associated with essential hypertension in the Han population but only

- weakly associated in the Uygur population / Z. Wang, Y. Xu, S. Chen [et al.]. – DOI 10.1038/hr.2011.204 // *Hypertens Research*. – 2012. – Vol. 35 (4). – P. 413–417.
177. A contemporary view on endothelial function in heart failure / E. Shantsila, B.J. Wrigley, A.D. Blann [et al.]. – DOI 10.1093/eurjhf/hfs066 // *European journal of heart failure*. – 2012. – Vol. 14, Issue 8. – P. 873–881.
178. A polymorphism in AGT and AGTR1 gene is associated with lead-related high blood pressure / H.-K. Kim, H. Lee, J.-T. Kwon, [et al.]. – DOI 10.1177/1470320313516174 // *Journal of the ReninAngiotensin-Aldosterone System*. – 2015. – Vol. 16 (4). – P. 712–719.
179. Adaptation of heart to training: a comparative study using echocardiography and impedance cardiography in male and female athletes / D.C. Yilmaz, B. Buyukakilli, S. Gurgul [et al.] // *Indian J Med*. – 2013. – Vol. 137 (6). – P. 1111–1120.
180. Age-adjusted heart rate variability as an index of the severity and prognosis of heart failure / K. Soejima, M. Akaishi, T. Meguro [et al.]. – DOI 10.1253/jcj.64.32 // *Jpn Circ J*. – 2010. – Vol. 64 (1). – P. 32–38.
181. Alterations in the mitral flow velocity pattern induced by acute myocardial infarction. Doppler findings before and after infarction / H. Watada, H. Ito, T. Masuyama [et al.]. – DOI 10.1253/jcj.59.274 // *Jpn. Circ. J*. – 2014. – Vol. 59. – P. 274–283.
182. Androulakis E. The impact of an aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphism on vascular function and inflammatory biomarkers in essential hypertension acc Moderated Poster Contributions // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2012. – Vol. 59, № 13. – S. E1634.
183. Angiotensinogen (AGT) M235T, AGT T174M and Angiotensin-1- Converting Enzyme (ACE) I / D Gene Polymorphisms in Essential Hypertension: Effects on Ramipril Efficacy / V. Kolovou, E. Lagou, C. Mihas [et al.]. – DOI 10.2174/1874192401509010118 // *Open Cardiovasc. Med. J*. – 2015. – Vol. 9. – P. 118–126.

184. Anthony D. Cardiac risk factors: biomarkers and genetic tests to determine cardiovascular risk / D. Anthony, P. George, C.B. Eaton // *FP Essentials*. – 2014. – Vol. 421. – P. 11–15.
185. Are genetic polymorphisms in the renin-angiotensinaldosterone system associated with essential hypertension? Evidence from genome-wide association studies / L.D. Ji, J.Y. Li, B.B. Yao [et al.]. – DOI 10.1038/jhh.2017.29 // *J. Hum. Hypertens*. – 2017. – Vol. 31 (11). – P. 695–698.
186. Argyle R.A. Stress and strain: double trouble or useful tool? / R.A. Argyle, S.G. Ray. – DOI 10.1093/ejehocardiogr/jep066 // *Eur. J Echocardiogr*. – 2009. – Vol. 10 (6). – P. 716–722.
187. Asahara T. Concise review: Circulating endothelial progenitor cells for vascular medicine / T. Asahara, A. Kawamoto, H. Masuda. – DOI 10.1002/stem.745 // *Stem Cells*. – 2011. – Vol. 29 (11). – P. 1650–1655.
188. Association between 1019C/T polymorphism in the connexin 37 gene and essential hypertension / S. Guo, W. Chen, Y. Yang [et al.]. – DOI 10.1016/j.hlc.2014.02.016 // *Heart Lung Circ*. – 2014. – Vol. 23 (10). – P. 924–929.
189. Association Between Angiotensinogen M235T Polymorphism and Hypertrophic Cardiomyopathy / J.-L. Yao, S.-J. Sun, Y.-F. Zhou [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med*. – 2015. – Vol. 8, № 6. – P. 8767–8775.
190. Association between CACNB2 gene polymorphisms and essential hypertension / X. Wang, Q. Sun, Y. Huang [et al.]. – DOI 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2013.03.020 // *Zhonghua Yi Xue Yi ChuanXue Za Zhi*. – 2013. – Vol. 30 (3). – P. 340–344.
191. Association between matrix metalloproteinase family gene polymorphisms and ischemic stroke: a meta-analysis / D. Wen, X. Du, S.P. Nie [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2014. – Vol. 28. – P. 1834–1839.
192. Association between matrix metalloproteinase gene polymorphisms and development of ischemic stroke / Y. Hao, S. Tian, M. Sun [et al.] // *Int J Clin Exp Pathol*. – 2015. – Vol. 8 (9). – P. 1647–1652.

193. Association between regional ventricular function and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy assessed by speckle tracking echocardiography and delayed hyperenhancement magnetic resonance imaging / Z.B. Popović, D.H. Kwon, M. Mishra [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2008.09.011 // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2008. – Vol. 21. – P. 1299–1305.
194. Association between seven single nucleotide polymorphisms involved in inflammation and proteolysis and abdominal aortic aneurysm / A. Saratzis, M.J. Bown, B. Wild [et al.]. – DOI 10.1016/j.jvs.2013.11.099 // J Vasc Surg. – 2015. – Vol. 61 (5). – P. 1120–1128.
195. Association of Blood Pressure Classification in Young Adults Using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline With Cardiovascular Events Later in Life / Y. Yano, J.P. Reia, L.A. Colangelo [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2018.13551 // JAMA. – 2018. – Vol. 320 (17). – P. 1774–1782.
196. Association of genetic polymorphisms in matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease in the Chinese Han population: a case-control study / H.D. Wu, X. Bai, D.M. Chen [et al.]. – DOI 10.1089/gtmb.2013.0109 // Genet Test Mol Biomarkers. – 2013. – Vol. 17 (9). – P. 707–712.
197. Association of Genome Variation in the Renin-Angiotensin System with Physical Performance / A. Sgourou, V. Fotopoulos, V. Kontos [et al.] // Human genomics. – 2012. – Vol. 6, № 24. – URL: <http://paperity.org/p/56308863/association-of-genome-variations-in-the-renin-angiotensin-system-with-physical> (date of the application: 24.08.2016).
198. Association of insulin resistance and glycemic metabolic abnormalities with LV structure and function in middle age: the CARDIA study / S. Kishi, S.S. Gidding, J.P. Reis [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcmg.2016.02.033 // JACC Cardiovasc Imaging. – 2017. – Vol. 10. – P. 105–114.
199. Association of Interactions between dietary salt consumption and hypertension-susceptibility genetic polymorphisms with blood pressure among Japanese male workers / T. Imaizumi, M. Ando, M. Nakatochi [et al.]. – DOI 10.1007/s10157-016-1315-3 // Clin. Exp. Nephrol. – 2017. – Vol. 21, № 3. – S. 457–464.

200. Association of Matrix Metalloproteinase-9 Gene -1562C/T Polymorphism with Essential Hypertension: A Systematic Review and MetaAnalysis Article / W. Yang, J. Lu, L. Yang, J. Zhang // Iran J Public Health. – 2015. – Vol. 44 (11). – P. 1445–1452.
201. Association of matrix metalloproteinases (MMP2, MMP7 and MMP9) genetic variants with left ventricular dysfunction in coronary artery disease patients / A. Mishra, A. Srivastava, T. Mittal [et al.]. – DOI 10.1016/j.cca.2012.05.012 // Clin Chim Acta. – 2012. – Vol. 413 (19-20). – P. 1668–1674.
202. Association of the K173R variant and haplotypes in the aldosterone synthase gene with essential hypertension / Y.R. Kim, S.H. Kim, H.K. Sung // Genes and Genomics. – 2014. – Vol. 36, № 5. – P. 625–632.
203. Associations between Genetic Variants in the ACE, AGT, AGTR1 and AGTR2 Genes and Renal Function in the MultiEthnic Study of Atherosclerosis / C.Y. Campbell, B.F. Fang, X. Guo [et al.]. – DOI 10.1159/000315866 // Am. J. Nephrol. – 2010. – Vol. 32, № 2. – P. 156–162.
204. Atrial natriuretic peptide and aldosterone synthase gene in essential hypertension: A case-control study / S. Chandra, D. Saluja, R. Narang [et al.]. – DOI 10.1016/j.gene.2015.04.062 // Gene. – 2015. – Vol. 567, № 1. – P. 92–97.
205. Baratova M.S. Diagnostics of myocardial "stunned" of the left atrial in latent diastolic dysfunction of the left ventricular / M.S. Baratova // Biology and Integrative Medicine. – 2022. – № 2 (55). – P. 31–44.
206. Becker M. Analysis of myocardial deformation based on ultrasonic pixel tracking to determine transmuralit in chronic myocardial infarction / M. Becker, R. Hoffmann, H.P. Kühl. – DOI 10.1093/eurheartj/ehl288 // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27 (21). – P. 2560–2566.
207. Behravan J. Polymorphism of angiotensin II type 1receptor gene in Essential Hypertension in Iranian population / J. Behravan, M. Naghibi, M.A. Mazloomi // DARU. – 2006. – Vol. 14, № 2. – P. 82–86.
208. Bischof T. Degenerative calcification of mitral and aortic valves / T. Bischof, J. Schneider // SchweizerischeRundschau fur Medizin Praxis. – 2012. – Vol. 81, № 19. – P. 626–631.

209. Blood pressure, arterial stiffness and endogenous lithium clearance in relation to AGTR1 A1166C and AGTR2 G1675A gene polymorphisms / M. Cwynar, J. Gąsowski, A. Głuszewska[et al.]. – DOI 10.1177/1470320316655669 // J. Renin. Angiotensin. Aldosterone. Syst. – 2016. – Vol. 17, № 2. – S. 1–12.
210. Bonnans C. Remodelling the extracellular matrix in development and disease / C. Bonnans, J. Chou, Z. Werb. – DOI 10.1038/nrm3904 // Nat Rev Mol Cell Biol. – 2014. – Vol. 15 (12). – P. 786–801.
211. Boos C.J. Circulating endothelial cells in cardiovascular disease / C.J. Boos, G.Y. Lip, A.D. Blann. – DOI 10.1016/j.jacc.2006.02.078 // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 48 (8). – P. 1538–1547.
212. Bupha-Intr T. Role of endothelin in the induction of cardiac hypertrophy in vitro / T. Bupha-Intr, K.M. Haizlip, P.M. Janssen. – DOI 10.1371/journal.pone.0043179 // PLoS One. – 2012. – Vol. 7 (8). – P. 43179.
213. Burjakina T.A. Clinical and diagnostical features of cardiac examination of athletes / T.A. Burjakina, D.A. Zatejshhikov // Difficult case. – 2011. – Vol. 2 (3). – P. 128.
214. Byrd J.B. Aldosterone Synthase Promoter Polymorphism and Cardiovascular Phenotypes in a Large, Multiethnic Population-Based Study / J.B. Byrd, R.J. Auchus, P.C. White. – DOI 10.1097/JIM.0000000000000220 // J. Investig. Med. – 2015. – Vol. 63, № 7. – P. 862–866.
215. Cardiac structural remodeling, longitudinal systolic strain and torsional mechanics in lean and nonleandysglycemic Chinese adults / J.L. Lin, K.T. Sung, C.H. Su [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCIMAGING.117.007047 // Circ Cardiovasc Imaging. – 2018. – Vol. 11 (5). – P. e007047.
216. Cardiac systolic mechanics in heart failure with preserved ejection fraction: new insights and controversies / C.I. Lo, Y.H. Lai, J.J. Wu [et al.] // Acta Cardiol. Sin. – 2013. – Vol. 29 (6). – P. 515–523.
217. Cardiometabolic traits and systolic mechanics in the community / J.E. Ho, E.L. McCabe, T.J. Wang [et al.]. – DOI 10.1161/ CIRCHEARTFAILURE.116.003536 // Circ Heart Fail. – 2017. – Vol. 10 (5). – P. e003536.

218. Cardiovascular Disease Population Risk Tool (CVDPoRT): predictive algorithm for assessing CVD risk in the community setting / M. Taljaard, M. Tuna, C. Bennett [et al.] // *BMJ Open*. – 2014. – Vol. 4 (10). – P. 213–219.
219. Chevalier L. Sudden unexpected death in young athletes: reconsidering “hypertrophic cardiomyopathy” // *Eur. J. Cardiovasc.* – 2009. – Vol. 3. – P. 23–28.
220. Circulating Endothelial Cells, Arterial Stiffness, and Cardiovascular Risk Stratification in Hypertension / C.J. Boos, D.A. Lane, M. Karpha [et al.]. – DOI 10.1378/chest.07-0428 // *Chest J.* – 2007. – Vol. 132, issue 5. – P. 1540–1547.
221. Circulating endothelial cells, circulating endothelial progenitor cells, and von Willebrand factor in pregnancies complicated by hypertensive disorders / A. Szpera-Goździewicz, M. Majcherek, M. Boruckowski [et al.]. – DOI 10.1111/aji.12625. PMID: 28224722 // *Am J Reprod Immunol.* – 2017. – Vol. 77 (3). – P. e12625.
222. Circulating endothelial progenitor cells in hypertensive patients with increased arterial stiffness / M.E. Marketou, A. Kalyva, F.I. Parthenakis [et al.]. – DOI 10.1111/jch.12287 // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2014. – Vol. 16 (4). – P. 295–300.
223. Circulating endothelial progenitor cells in postmenopausal women with and without coronary artery disease / F. Pelliccia, V. Pasceri, C. Cianfrocca [et al.]. – DOI 10.1080/13697130802696191 // *Climacteric*. – 2009. – Vol. 12 (3). – P. 259–265.
224. Clinical characteristics and outcomes of patients with acute aortic dissection: impact of hypertension / Z.R. Chen, B. Huang, X.H. Fan [et al.]. – DOI 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.03.007 // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. – 2016. – Vol. 44 (3). – P. 220–225.
225. Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy / M. Saito, H. Okayama, T. Yoshii [et al.]. – DOI 10.1093/ejehocardi/jer318 // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. – 2012. – Vol. 13 (7). – P. 617–623.
226. Clinical utility of speckle-tracking echocardiography in cardiac resynchronisation therapy / S.G. Khan, D. Klettas, S. Kapetanakis [et al.]. – DOI 10.1530/ERP-15-0032 // *Echo Res. Pract.* – 2016. – Vol. 3(1). – P. R1-R11.

227. Clinicopathological significance of matrix metalloproteinase-7 protein expression in esophageal cancer: a meta-analysis / S. Miao, S.Y. Zhou, C.S. Han [et al.]. – DOI 10.2147/DDDT.S85987 // *Drug Des Devel Ther.* – 2015. – Vol. 9. – P. 3729–3740.
228. Cloning and characterization of a cDNA encoding the balloon tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) / R. Forough, S.T. Nikkari, D. Hasenstab [et al.]. – DOI 10.1016/0378-1119(95)00343-5 // *Gene.* – 1995. – Vol. 163, № 2. – P. 267–271.
229. Common matrix metalloproteinase 2 gene haplotypes may modulate left ventricular remodelling in hypertensive patients / R. Lacchini, A.L. Jacob-Ferreira, M.R. Luizon [et al.]. – DOI 10.1038/jhh.2011.8 // *J Hum Hypertens.* – 2012. – Vol. 26 (3). – P. 171–177.
230. Computational analysis of the functional single nucleotide polymorphisms associated with the CYP11B2 gene / M. Jia, B. Yang, Z. Li [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0104311 // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 8. – e104311.
231. Correlation between endothelial dysfunction and left ventricular remodeling in patients with chronic kidney disease / T. Peng, Z. Hu, L. Wu [et al.]. – DOI 10.1159/000368455 // *Kidney Blood Press Res.* – 2014. – Vol. 39 (5). – P. 420–426.
232. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography / V. Mor-Avi, R.M. Lang, L.P. Badano [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 12 (3). – P. 167–205.
233. CYP11B2 gene polymorphism and essential hypertension among Tibetan, Dongxiang and Han populations from northwest of China / X. Li, P. Xie, J. He [et al.]. – DOI 10.3109/10641963.2015.1131287 // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2016. – Vol. 38, № 4. – P. 375–380.
234. Decreased circulating endothelial progenitor cell levels and function in essential hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy / C.W. Lee, P.H. Huang, S.S. Huang [et al.]. – DOI 10.1038/hr.2011.68 // *Hypertension Research.* – 2011. – Vol. 34 (9). – P. 999–1003.

235. Detection of Obstructive Coronary Artery Disease Using Peak Systolic Global Longitudinal Strain Derived by Two-Dimensional Speckle-Tracking: A Systematic Review and Meta-Analysis / K. Liou, K. Negishi, S. Ho [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2016.03.002 // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2016. – Vol. 29 (8). – P. 724–735.
236. Determinants of Doppler indexes of left ventricular diastolic function in normal subjects (the Framingham Heart Study) / E.J. Benjamin, D. Levi, K.M. Anderson [et al.]. – DOI 10.1016/0002-9149(92)91199-e // Am. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 70 (4). – P. 508–515.
237. Dimmeler S. Vascular repair by circulating endothelial progenitor cells: the missing link in atherosclerosis? / S. Dimmeler, A.M. Zeiher. –DOI 10.1007/s00109-004-0580- x // Journal of Molecular Medicine. – 2004. – Vol. 82. – P. 671–677.
238. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography / T.S. Kot, A. Noda, H. Izawa [et al.]. – DOI 10.1161/01.CIR.0000150334.69355.00 // Circulation. – 2004. – Vol. 110 (25). – P. 3808–3814.
239. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation: optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty / I. Afridi, N. Kleiman, A. Raizner, W. Zoghbi. – DOI 10.1161/01.cir.91.3.663 // Circulation. – 2005. – Vol. 91. – P. 663–670.
240. Doppler echocardiography in athletes from different sports / A.S. Moro, M.P. Okoshi, C.R. Padovani [et al.]. – DOI 10.12659/MSM.883829 // Med Sci Monit. – 2013. – Vol. 19. – P. 187–193.
241. Doppler tissue imaging expresses non uniformity of left ventricular diastolic function during regional ischaemia / T. Edvardsen, S. Urheim, K. Steine [et al.] // Eur.Heart Jour. – 2009. – Vol. 20. – P. 611.
242. Duration of myocardial early systolic lengthening predicts the presence of significant coronary artery disease / M.K. Smedsrud, S. Sarvari, K.H. Haugaa [et al.]. –

DOI 10.1016/j.jacc.2012.06.022 // J. Am. Coll. of Cardiol. – 2012. – Vol. 60. – P. 1086–1093.

243. Dysglycemia-based chronic disease: An American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement / J.I. Mechanick, A.J. Garber, G. Grunberger [et al.]. – DOI 10.4158/PS-2018-0139 // EndocrPract. – 2018. – Vol. 24. – P. 995–1011.

244. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study / H. Tanaka, H. Nesser, T. Buck [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehq213 // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 1690–700.

245. Early impairment of left ventricular function in patients with systemic hypertension: New insights with 2-dimensional speckle tracking echocardiography / S.P. Sengupta, G. Caracciolo, C. Thompson [et al.]. – DOI 10.1016/j.ihj.2012.12.009 // Indian Heart J. – 2013. – Vol. 65 (1). – P. 48–52.

246. Echocardiographic evaluation of cardiac structure and function in children with hypertension / J. Pavlíček, J. Strnadel, T. Gruszka, T. Šuláková. – DOI 10.1016/j.crvasa.2016.04.002 // Cor et Vasa. – 2006. – Vol. 58 (6). – P. e615–e622.

247. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study / T. Sugimoto, R. Dulgheru, A. Bernard [et al.]. – DOI 10.1093/ehjci/jex140 // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2017. – Vol. 18 (8). – P. 833–840.

248. Echocardiography Study Group of The Italian Society Of Cardiology (Rome, Italy). Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function / S. Mondillo, M. Galderisi, D. Mele [et al.]. – DOI 10.7863/jum.2011.30.1.71 // J. Ultrasound Med. – 2011. – Vol. 30 (1). – P. 71–83.

249. Eek C. Strain echocardiography predicts acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome / C. Eek, B. Grenne, H. Brunvand. – DOI 10.1093/ejechocard/jeq008 // Eur. J. Echocardiogr. – 2010. – Vol. 11 (6). – P. 501–508.

250. Effect of combined systolic and diastolic functional parameter assessment for differentiation of cardiac amyloidosis from other causes of concentric left ventricular

- hypertrophy / D. Liu, K. Hu, M. Niemann [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCIMAGING.113.000683 // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. – 2013. – Vol. 6 (6). – P. 1066–1072.
251. Effect of interaction between left ventricular dysfunction and endothelial function in hypertension / A. Sciacqua, F. Borrello, M. Vatrano [et al.]. – DOI 10.1007/s11906-006-0053-4 // *CurrHypertens Rep*. – 2006. – Vol. 8 (3). – P. 212–218.
252. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins / C. Baigent, A. Keech, P.M. Kearney [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(05)67394-1 // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1267–1278.
253. El-Aziz T.A. Matrix Metalloproteinase 3 Gene Polymorphism and Its Level Predict Morbidity After Acute Myocardial Infarction / T.A. El-Aziz, R.H. Mohamed. – DOI 10.1093/ajcp/aqv008 // *Am J Clin Pathol*. – 2016. – Vol. 145 (1). – P. 134–139.
254. Endothelial dysfunction in hypertension in pregnancy: associations between circulating endothelial cells, circulating progenitor cells and plasma von Willebrand factor / V.J. Karthikeyan, A.D. Blann, S. Baghdadi [et al.]. – DOI 10.1007/s00392-010-0277-9 // *Clin Res Cardiol*. – 2011. – Vol. 100 (6). – P. 531–537.
255. Endothelial dysfunction is associated with left ventricular mass (assessed using MRI) in an adult population (MESA) / J. Yeboah, J.R. Crouse, D.A. Bluemke [et al.]. – DOI 10.1038/jhh.2010.25 // *J Hum Hypertens*. – 2011. – Vol. 25 (1). – P. 25–31.
256. Endothelial progenitor cells are reduced in refractory hypertension / A. Oliveras, M.J. Soler, O.M. Martínez-Estrada [et al.]. – DOI 10.1038/sj.jhh.1002304 // *J Hum Hypertens*. – 2008. – Vol. 22 (3). – P. 183–190.
257. Endothelial progenitor cells as markers of severity in hypertrophic cardiomyopathy / A. Kalyva, M.E. Marketou, F.I. Parthenakis [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.436 // *Eur J Heart Fail*. – 2016. – Vol. 18 (2). – P. 179–184.
258. Endothelial progenitor cells in patients with essential hypertension / P. Delva, M. Degan, P. Vallerio [et al.]. – DOI 10.1097/HJH.0b013e3280109271 // *J Hypertens*. – 2007. – Vol. 25 (1). – P. 127–132.

259. Endothelin-1 promotes hypertrophic remodelling of cardiac myocytes by activating sustained signalling and transcription downstream of endothelin type A receptors / C.R. Archer, E.L. Robinson, F.M. Drawnel, H.L. Roderick. – DOI 10.1016/j.cellsig.2017.04.010 // Cell Signal. – 2017. – Vol. 36. – P. 240–254.
260. Erdbruegger U. Circulating endothelial cells: a novel marker of endothelial damage / U. Erdbruegger, M. Haubitz, A. Woywodt. – DOI 10.1016/j.cca.2006.05.016 // Clin Chim Acta. – 2006. – Vol. 373 (1-2). – P. 17–26.
261. ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) / M. Brignole, A. Auricchio, G. Baron-Esquivias [et al.]. – DOI 10.1093/europace/eut206 // Europace. – 2013. – Vol. 15 (8). – P. 1070–1118.
262. Estrogen-mediated endothelial progenitor cell biology and kinetics for physiological postnatal vasculogenesis / H. Masuda, C. Kalka, T. Takahashi [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.106.144006 // Circ Res. – 2007. – Vol. 101 (6). – P. 598–606.
263. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehs092 // Eur Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 1635–1701.
264. European Study Group on Diastolic Heart Failure, How to diagnose diastolic heart failure. – DOI 10.1053/euhj.1998.1057 // Eur Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 990–1003.
265. Evaluation of Endothelial (dys) Function, Left Ventricular Structure and Function in Patients with Chronic Kidney Disease / P. Bartnicki, M. Kowalczyk, B. Franczyk-Skóra [et al.]. – DOI 10.2174/1570161114666160112142403 // CurrVascPharmacol. – 2016. – Vol. 14 (4). – P. 360–367.

266. Evaluation of myocardial blood flow reserve in patients with chronic congestive heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy / M. Canetti, M.W. Akhter, A. Lerman [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjcard.2003.08.002 // *Am J Cardiol.* – 2003. – Vol. 92 (10). – P. 1246–1249.
267. Evaluation of plasma MMP-8, MMP-9 and TIMP-1 identifies candidate cardiometabolic risk marker in metabolic syndrome: results from double-blinded nested case-control study / S.M. Hoseini, A. Kalantari, M. Afarideh [et al.]. – DOI 10.1016/j.metabol.2014.12.009 // *Metabolism.* – 2015. – Vol. 64 (4). – P. 527–538.
268. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / J.C. Plana, M. Galderisi, A. Barac [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2014. – Vol. 15 (10). – P. 1063–1093.
269. Fagard R.H. Athletes with systemic hypertension / R.H. Fagard. – DOI 10.1016/j.ccl.2007.07.001 // *Cardiol. Clin.* – 2007. – Vol. 25 (3). – P. 441–448.
270. Feasibility of singlebeat full-volume capture real-time three-dimensional echocardiography and auto-contouring algorithm for quantification of left ventricular volume: validation with cardiac resonance imaging / S.A. Chang, S.C. Lee, E.Y. Kim [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2011.04.015 // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 24 (8). – P. 853–859.
271. Fields G.B. Imaging Matrix Metalloproteinase Activity Implicated in Breast Cancer Progression / G.B. Fields, M.J. Stawikowski. – DOI 10.1007/978-1-4939-3444-7_25 // *Methods Mol Biol.* – 2016. – Vol. 1406. – P. 303–329.
272. Gender and Endothelial Progenitor Cell Number in Middle-Aged Adults / B.L. Stauffer, O.J. Maceneaney, E.J. Kushner [et al.]. – DOI 10.1016/j.artres.2008.10.001 // *Artery Res.* – 2008. – Vol. 2 (4). – P. 156–160.
273. Gender differences in endothelial progenitor cells and cardiovascular risk profile: the role of female estrogens / G.P. Fadini, S.de Kreutzenberg, M. Albiero [et al.]. – DOI 10.1161/ATVBAHA.107.159558 // *ArteriosclerThrombVasc Biol.* – 2008. – Vol. 28 (5). – P. 997–1004.

274. Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase-1 and coronary artery disease susceptibility: a case-control study in a Han Chinese population / C. Qintao, L. Yan, D. Changhong [et al.]. – DOI 10.1089/gtmb.2014.0222 // *Genet Test Mol Biomarkers*. – 2014. – Vol. 18 (12). – P. 826–831.
275. Genetic variants in matrix metalloproteinase-9 gene modify metalloproteinase-9 levels in black subjects / I.F. Metzger, M.R. Luizon, R. Lacchini, J.E. Tanus-Santos. – DOI 10.1089/dna.2011.1388 // *DNA Cell Biol*. – 2012. – Vol. 31 (4). – P. 504–510.
276. Genetic Variation in the Human SORBS1 Gene is Associated With Blood Pressure Regulation and Age at Onset of Hypertension: A SAPHIRE Cohort Study / T.J. Chang, W.C. Wang, C.A. Hsiung [et al.]. – DOI 10.1097/MD.0000000000002970 // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95 (10). – P. 2970.
277. Genotype association of C(-735)T polymorphism of the MMP-2 gene with the risk of carotid atherosclerosis-vulnerable plaque in the Han Chinese population / F. Wang, X.P. Jin, M. Zhu [et al.]. – DOI 10.1177/1358863X10394237 // *Vasc Med*. – 2011. – Vol. 16 (1). – P. 13–18.
278. Global longitudinal strain aids the detection of non-obstructive coronary artery disease in the resting echocardiogram / D.E. Montgomery, J.J. Puthumana, J.M. Fox [et al.]. – DOI 10.1093/ejehocardi/jer282 // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. – 2012. – Vol. 13. – P. 579–587.
279. Global strain in severe aortic valve stenosis: relation to clinical outcome after aortic valve replacement / J.S. Dahl, L. Videbæk, M.K. Poulsen [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCIMAGING.112.973834 // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. – 2012. – Vol. 5 (5). – P. 613–620.
280. Guidelines for the Use of Echocardiography as a Monitor for Therapeutic Intervention in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography / T. R. Porter, S. K. Shillcut, M. S. Adams [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2014.09.009 // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2015. – Vol. 28, N. 1. – P. 40.
281. Haugaa K.H. Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction / K.H. Haugaa, B.L. Grenne, C.H. Eek. – DOI

- 10.1016/j.jcmg.2013.03.005 // JACC Cardiovasc. Imaging. – 2013. – Vol. 6 (8). – P. 841–850.
282. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study / K.E. Farsalinos, A.M. Daraban, S. Ünlü [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2015.06.011 // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28 (10). – P. 1171–1181.
283. Hejduk P. Association between ins4436A in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene and essential hypertension in Polish population / P. Hejduk, A. Sakowicz, T. Pietrucha. – DOI 10.5604/17322693.1180646 // Postepy Hig Med Dosw. – 2015. – Vol. 69. – P. 1245–1250.
284. Herrera C.L. Association of polymorphisms within the Renin-Angiotensin System with metabolic syndrome in a cohort of Chilean subjects / C.L. Herrera. – DOI 10.1590/2359-3997000000134 // Arch Endocrinol Metab. – 2016. – Vol. 60, № 3. – P. 190–198.
285. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension / C. Cuspidi, G. Macca, L. Sampieri [et al.]. – DOI 10.1097/00004872-200111000-00018 // J Hypertens. – 2001. – Vol. 19 (11). – P. 2063–2070.
286. Hypertension Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blockers / S. Julius, S.D. Nesbitt, B.M. Egan [et al.] // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 354 (16). – P. 1685–1697.
287. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive “cardiomyopathy”? / G.Y. Lip, D.C. Felmeden, F.L. Hee [et al.]. – DOI 10.1053/euhj.2000.2339 // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P. 1653–1665.
288. Immunosenescent CD8⁺ T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension / J.C. Youn, H.T. Yu, B.J. Lim [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00689 // Hypertension. – 2013. – Vol. 62 (1). – P. 126–133.
289. Impact of age and gender interaction on circulating endothelial progenitor cells in healthy subjects / A. Rousseau, F. Ayoubi, C. Deveau [et al.]. – DOI 10.1016/j.fertnstert.2008.10.062 // FertilSteril. – 2010. – Vol. 93 (3). – P. 843–846.

290. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project / J.K. Vishram, A. Borglykke, A.H. Andreasen [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201400 // Hypertension. – 2012. – Vol. 60 (5). – P. 1117–1123.
291. Impact of impaired myocardial deformation on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis / S. Lafitte, M. Perlant, P. Reant [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10 (3). – P. 414–419.
292. Impact of LIMK1, MMP2 and TNF- α variations for intracranial aneurysm in Japanese population / S.K. Low, H. Zembutsu, A. Takahashi, N. Kamatani. – DOI 10.1038/jhg.2010.169 // J Hum Genet. – 2011. – Vol. 56 (3). – P. 211–216.
293. Impaired endothelial responses in apparently healthy young people associated with subclinical variation in blood pressure and cardiovascular phenotype / M. Lazdam, A.J. Lewandowski, I. Kyliantiras [et al.]. – DOI 10.1038/ajh.2011.176 // Am J Hypertens. – 2012. – Vol. 25 (1). – P. 46–53.
294. Importance of left ventricular longitudinal function and functional reserve in patients with degenerative mitral regurgitation: assessment by two-dimensional speckle tracking / P. Lancellotti, B. Cosyns, D. Zacharakis [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2008.09.023 // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2008. – Vol. 21 (12). – P. 1331–1336.
295. Incremental value of strain rate analysis as an adjunct to wall-motion scoring for assessment of myocardial viability by dobutamine echocardiography / L. Hanekom, C. Jenkins, L. Jeffries [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489310 // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 3892–3900.
296. Incremental value of subclinical left ventricular systolic dysfunction for the identification of patients with obstructive coronary artery disease / G. Nucifora, J.D. Schuijf, V. Delgado [et al.]. – DOI 10.1016/j.ahj.2009.10.030 // Am. Heart. – 2010. – Vol. 159. – P. 148–157.
297. Influence of matrix metalloproteinase-1 gene -1607 (1G/2G) (rs1799750) promoter polymorphism on circulating levels of MMP-1 in chronic pancreatitis / K. Sri

- Manjari, P. Nallari, N. Balakrishna [et al.]. – DOI 10.1007/s10528-013-9594-9 // *Biochem Genet.* – 2013. – Vol. 51 (7-8). – P. 644–654.
298. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques / P.D. Richardson, M.J. Davies, G. Born [et al.] // *Heart.* – 2014. – Vol. 99 (10). – P. 715–721.
299. Insulin Resistance Atherosclerosis Study Investigators. Insulin sensitivity, insulinemia, and coronary artery disease: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study / M. Rewers, D. Zaccaro, R. D'Agostino [et al.]. – DOI 10.2337/diacare.27.3.781 // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 781–787.
300. Insulin sensitivity and atherosclerosis: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators / M. Rewers, D. Zaccaro, H.G. D'Agostino [et al.]. – DOI 10.1161/01.cir.93.10.1809 // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P. 1809–1817.
301. Intengan H.D. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation and fibrosis / H.D. Intengan, E.L. Schiffrin. – DOI 10.1161/hy09t1.096249 // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 38, № 3 (Pt. 2). – P. 581–587.
302. Involvement of bone marrow cells and neuroinflammation in hypertension / M.M. Santisteban, N. Ahmari, J.M. Carvajal [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.117.305853 // *Circ Res.* – 2015. – Vol. 117 (2). – P. 178–191.
303. Italian Society of Hypertension. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies / C. Cuspidi, C. Sala, F. Negri [et al.]. – DOI 10.1038/jhh.2011.104 // *J Hum Hypertens.* – 2012. – Vol. 26 (6). – P. 343–349.
304. Ivashkevich, Ya. V. Pill Therapy in Outpatients with Complicated Comorbid Hypertensive Disease: Comparison of Fixed Combined Versus Isolated Modes / Ya.V. Ivashkevich, A.V. Tishkov, L.P. Churilov // *Russian Biomedical Research.* – 2020. – Vol. 5, № 3. – P. 23–30.
305. Jackson C. Matrix metalloproteinases and angiogenesis / C. Jackson. – DOI 10.1097/00041552-200205000-00005 // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2002. – Vol. 11, № 3. – P. 295–299.

306. Joyce E. Quantitative Dobutamine Stress Echocardiography Using Speckle-Tracking Analysis versus Conventional Visual Analysis for Detection of Significant Coronary Artery Disease after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / E. Joyce, G.E. Hoogslag, I. Al Amri. – DOI 10.1016/j.echo.2015.07.023 // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28 (12). – P. 1379–1389.
307. Kahan T. Left ventricular hypertrophy in hypertension: its arrhythmogenic potential / T. Kahan, L. Bergfeldt. – DOI 10.1136/hrt.2004.042473 // Heart. – 2005. – Vol. 91 (2). – P. 250–256.
308. Katholi R.E. Left ventricular hypertrophy: major risk factor in patients with hypertension: update and practical clinical applications / R.E. Katholi, D.M. Couri. – DOI 10.4061/2011/495349 // Int J Hypertens. – 2011. – Vol. 2011. – P. 495349.
309. Kawamoto A. Role of progenitor endothelial cells in cardiovascular disease and upcoming therapies / A. Kawamoto, T. Asahara. – DOI 10.1002/ccd.21292 // Catheter Cardiovasc Interv. – 2007. – Vol. 70 (4). – P. 477–484.
310. Kylmälä M.M. Can strain rate imaging predict recovery of contraction after acute myocardial infarction / M.M. Kylmälä, M. Antila, S.M. Kivistö. – DOI 10.1093/ejehocard/jer026 // Eur. J. Echocardiogr. – 2011. – Vol. 12 (5). – P. 364–371.
311. Lack of association of CYP11B2-344C/T polymorphism with essential hypertension: a meta-analysis / J.F. Chen, J. Jing, H. Tan [et al.] // Int J Clin Exp Med. – 2015. – Vol. 8 (6). – P. 9162–9167.
312. Lancellotti P. Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay / P. Lancellotti, E. Donal, J. Magne. – DOI 10.1136/hrt.2009.190942 // Heart. – 2010. – Vol. 96 (17). – P. 1364–1371.
313. Lapierre A.V. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension in San Luis // Biocell. – 2006. – Vol. 30, № 3. – P. 447–455.
314. Lapu-Bula R. From hypertension to heart failure: role of nitric oxide-mediated endothelial dysfunction and emerging insights from myocardial contrast echocardiography / R. Lapu-Bula, E. Ofili. – DOI 10.1016/j.amjcard.2006.12.014 // Am J Cardiol. – 2007. – Vol. 99 (6B). – P. 7D–14D.

315. Lee P.S.S. Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases / P.S.S. Lee, K.K. Poh. – DOI 10.4252/wjsc.v6.i3.355 // *World J Stem Cells*. – 2014. – Vol. 6 (3). – P. 355–366.
316. Left Ventricular Deformation and Myocardial Fibrosis in Patients With Advanced Heart Failure Requiring Transplantation / M. Cameli, S. Mondillo, F.M. Righini [et al.]. – DOI 10.1016/j.cardfail.2016.02.012 // *Journal of Cardiac Failure*. – 2016. – Vol. 22. – P. 901–907.
317. Left ventricular dyssynchrony acutely after myocardial infarction predicts left ventricular remodeling / S.A. Mollema, S.S. Liem, M.S. Suffoletto [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2007.07.025 // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50 (16). – P. 1532–1540.
318. Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging / P.P. Sengupta, V.K. Krishnamoorthy, J. Korinek [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2006.10.013 // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2007. – Vol. 20. – P. 539–551.
319. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular disease risk prediction and reclassification in blacks and whites: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / T.M. Okwuosa, E.Z. Soliman, F. Lopez [et al.]. – DOI 10.1016/j.ahj.2014.09.013 // *Am Heart J*. – 2015. – Vol. 169 (1). – P. 155–61.e5.
320. Left ventricular hypertrophy and endothelial dysfunction in chronic kidney disease / D. Poulikakos, L. Ross, A. Recio-Mayoral [et al.]. – DOI 10.1093/ehjci/jet120 // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2014. – Vol. 15 (1). – P. 56–61.
321. Left ventricular hypertrophy and endothelial functions in patients with essential hypertension / E. Ercan, I. Tengiz, H.E. Ercan, I. Nalbantgil. – DOI 10.1097/00019501-200312000-00004 // *Coron Artery Dis*. – 2003. – Vol. 14 (8). – P. 541–544.
322. Left ventricular mechanics in asymptomatic normotensive and hypertensive patients with aortic regurgitation / V. Mizariene, S. Bucyte, D. Zaliaduonyte-Peksiene [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2010.11.004 // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 24 (4). – P. 385–391.

323. Left ventricular remodelling and torsional dynamics in dilated cardiomyopathy: reversed apical rotation as a marker of disease severity / B.A. Popescu, C.C. Beladan, A. Calin [et al.]. – DOI 10.1093/eurjhf/hfp124 // Eur. J. Heart Fail. – 2009. – Vol. 11 (10). – P. 945–951.
324. Left Ventricular Speckle Tracking-Derived Cardiac Strain and Cardiac Twist Mechanics in Athletes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Studies / A. Beaumont, F. Grace, J. Richards [et al.]. – DOI 10.1007/s40279-016-0644-4 // Sports Med. – 2017. – Vol. 47. – P. 1145–1170.
325. Lemieux C. Menstrual cycle influences endothelial progenitor cell regulation: A link to gender differences in vascular protection? / C. Lemieux, I. Cloutier, J.F. Tanguay. – DOI 10.1016/j.ijcard.2008.04.054 // Int. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 136. – P. 200–210.
326. Li Y.Y. Lack of association of A-6G polymorphism of AGT gene with essential hypertension in the Chinese population / Y.Y. Li. – DOI 10.2459/JCM.0b013e328355a726 // J. Cardiovasc. Med. – 2012. – Vol. 13, № 8. – P. 505–510.
327. Lifton R.P. Molecular mechanisms of human hypertension / R.P. Lifton, A.G. Gharavi, D.S. Geller. – DOI 10.1016/s0092-8674(01)00241-0 // Cell. – 2001. – Vol. 104 (4). – P. 545–556.
328. Lindsay M.M. TIMP-1: marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension / M.M. Lindsay, P. Maxwell, F.G. Dinn. – DOI 10.1161/01.hyp.0000024573.17293.23 // Hypertension. – 2002. – Vol. 40, № 2. – P. 136–141.
329. Liu X. Association study of CD36 single nucleotide polymorphisms with essential hypertension in the Northeastern Han Chinese / X. Liu, F. Meng, P. Yang. – DOI 10.1016/j.gene.2013.05.077 // Gene. – 2013. – Vol. 527 (1). – P. 410–415.
330. Lobach L.Y. Gene polymorphism of aldosterone synthetase (CYP11B2) variants and main cardiovascular risk factors / L.Y. Lobach, V.Y. Dosenko, M.M. Dolzhenko // Zaporozhye Med. J. – 2016. – Vol. 6. – P. 4.

331. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality / J.O. Choi, S.W. Cho, Y.B. Song [et al.]. – DOI 10.1093/ejehocardi/jep041 // Eur. J. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10. – P. 695–701.
332. Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling, and prognosis after myocardial infarction / C.L. Hung, A. Verma, H. Uno [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2010.06.044 // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 56 (22). – P. 1812–1822.
333. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension / S.J. Kang, H.S. Lim, B.J. Choi [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2008.01.015 // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2008. – Vol. 21. – P. 907–911.
334. Longitudinal strain of left ventricular basal segments and E/e' ratio differentiate primary cardiac amyloidosis at presentation from hypertensive hypertrophy: an automated function imaging study / V. Schiano-Lomoriello, M. Galderisi, D. Mele [et al.]. – DOI 10.1111/echo.13278 // Echocardiography. – 2016. – Vol. 33. – P. 1335–1343.
335. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure / G. Mancia, R. Facchetti, M. Bombelli [et al.]. – DOI 10.1161/01.HYP.0000215363.69793.bb // Hypertension. – 2006. – Vol. 47 (5). – P. 846–853.
336. LV mechanics in mitral and aortic valve diseases: value of functional assessment beyond ejection fraction / E. Galli, P. Lancellotti, P.P. Sengupta [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcmg.2014.07.015 // JACC Cardiovasc. Imaging. – 2014. – Vol. 7 (11). – P. 1151–1166.
337. Lysozyme M-positive monocytes mediate angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction / P. Wenzel, M. Knorr, S. Kossmann [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.034470 // Circulation. – 2011. – Vol. 124 (12). – P. 1370–1381.

338. Magne J. Left ventricular contractile reserve in asymptomatic primary mitral regurgitation / J. Magne, H. Mahjoub, R. Dulgheru. – DOI 10.1093/eurheartj/ehs345 // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35 (24). – P. 1608–1616.
339. Matrix metalloproteinase-1 mitral expression and -1607 1G/2G gene promoter polymorphism in mitral chordae tendinae rupture / T.H. Lin, S.F. Yang, C.C. Chiu [et al.]. – DOI 10.1016/j.trsl.2012.10.002 // Transl Res. – 2013. – Vol. 161 (5). – P. 406–413.
340. Matrix metalloproteinase12 (MMP-12) and the risk of cerebral aneurysm / A. Arning, A. Jeibmann, S. Köhnemann [et al.] // J Neurosurg. – 2016. – Vol. 8. – P. 1–6.
341. Matrix metalloproteinase-2 (-1306 c>t) promoter polymorphism and risk of colorectal cancer in the Saudi population / H.M. Saeed, M.S. Alanazi, N.R. Parine [et al.]. – DOI 10.7314/apjcp.2013.14.10.6025 // Asian Pac J Cancer Prev. – 2013. – Vol. 14 (10). – P. 6025–6030.
342. Matrix metalloproteinase-2 functional promoter polymorphism G1575A is associated with elevated circulatory MMP-2 levels and increased risk of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus patients / F. Bahrehmand, A. Vaisi-Raygani, A. Kiani [et al.]. – DOI 10.1177/0961203312436857 // Lupus. – 2012. – Vol. 21 (6). – P. 616–624.
343. Matrix metalloproteinase-3 genotype contributes to age-related aortic stiffening through modulation of gene and protein expression / T.L. Medley, B.A. Kingwell, C.D. Gatzka [et al.]. – DOI 10.1161/01.RES.0000076891.24317.CA // Circ. Res. – 2013. – Vol. 92. – P. 1254–1261.
344. McCullough P.A. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study / P.A. McCullough, R.M. Nowak, J. McCord. – DOI: 10.1161/01.cir.0000025242.79963.4c // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 416–422.
345. Meta-Analysis of Cardiac Structure and Function / B. Pluim, A. Zwinderman, A. Van der Laarse [et al.]. – DOI 10.1161/01.cir.101.3.336 // The Athletes Heart. Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 336–344.

346. Mild left ventricular hypertrophy in essential hypertension: is it really arrhythmogenic? / K. Gatzoulis, G. Vyssoulis, T. Apostolopoulos [et al.]. – DOI 10.1016/s0895-7061 (99)00201-0 // American Journal of Hypertension. – 2000. – Vol. 13. – P. 340–345.
347. Mingo-Santos S. Usefulness of Two-Dimensional Strain Parameters to Diagnose Acute Rejection after Heart Transplantation / S. Mingo-Santos, V. Moñivas-Palomero, I. Garcia-Lunar. – DOI 10.1016/j.echo.2015.06.005 // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28 (10). – P. 1149–1156.
348. MMP-1 and -3 haplotype is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract / T. Djuric, M. Zivkovic, B. Milosevic [et al.]. – DOI 10.1007/s00467-013-2699-x // PediatrNephrol. – 2014. – Vol. 29 (5). – P. 879–884.
349. MMP9 gene polymorphism is not associated with polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration in a Chinese Han population / R. Zeng, X. Zhang, K. Wu [et al.]. – DOI 10.3109/13816810.2014.952832 // Ophthalmic Genet. – 2014. – Vol. 35 (4). – P. 235–240.
350. Molecular genetics of essential hypertension / M. Singh, A.K. Singh, P. Pandey [et al.]. – DOI 10.3109/10641963.2015.1116543 // Clin Exp Hypertens. – 2016. – Vol. 38 (3). – P. 268–277.
351. Montaniel K.R. Is Hypertension a Bone Marrow Disease? / K.R. Montaniel, D.G. Harrison. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024520 // Circulation. – 2016. – Vol. 134 (18). – P. 1369–1372.
352. Moser M. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials / M. Moser, P.R. Hebert. – DOI 10.1016/0735-1097 (95)00606-0 // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 27. – P. 1214–1218.
353. Multicentre study using strain delay index for predicting response to cardiac resynchronization therapy (MUSIC study) / P. Lim, E. Donal, S. Lafitte [et al.]. – DOI 10.1093/eurjhf/hfr073 // Eur. J. Heart Failure. – 2011. – Vol. 13. – P. 984–991.
354. Multimodality imaging in cardiooncology / F. Pizzino, G. Vizzari, R. Qamar [et al.]. – DOI 10.1155/2015/263950 // J. Oncol. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–9.

355. Myocardial deformation measured by 3-Demensional speckle tracking in children and adolescents with systemic arterial hypertension / S. Navarini, H. Bellsham-Revell, H. Chubb [et al.]. – DOI 10.1161/ HYPERTENSIONAHA.117.09574 // Hypertension. – 2017. – Vol. 70 (6). – P. 1142–1147.
356. Myocardial Imaging: Tissue Doppler and Speckle Tracking / edited by T.H. Marwick, C. Yu, J.P. Sun. – Wiley-Blackwell, 2007. – 334 p. – ISBN 978-0-470-69244-8.
357. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? / O.A. Smiseth, H. Torp, A. Opdahl [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehv529 // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37 (15). – P. 196–207.
358. Negishi T. Practical guidance in echocardiographic assessment of global longitudinal strain / T. Negishi, K. Kurosawa. – DOI 10.1016/j.jcmg.2014.06.013 // JACC Cardiovasc Imaging. – 2015. – Vol. 8 (4). – P. 489–492.
359. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. - 2016. - Vol.29(4). - P. 277- 314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
360. Pharmacogenetic associations of MMP9 and MMP12 variants with cardiovascular disease in patients with hypertension / R.M. Tanner, A.I. Lynch, V.H. Brophy [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0023609 // PLoS One. – 2011. – Vol. 6 (8). – P. 23609.
361. Pilot study of combined blockade of the renin-angiotensin system in essential hypertensive patients / M. Azizi, A. Linhart, J. Alexander [et al.]. – DOI 10.1097/00004872-200018080-00020 // J Hypertens. –2010. – Vol.18. – P. 1139–1147.
362. Plasma matrix metalloproteinase-9 levels, MMP-9 gene haplotypes, and cardiovascular risk in obese subjects / M.R. Luizon, V.A. Belo, K.S. Fernandes [et al.]. – DOI 10.1007/s11033-016-3993-z // Mol Biol Rep. – 2016. – Vol. 43 (6). – P. 463–471.

363. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in systolic heart failure: role on disease susceptibility, phenotypic characteristics, and prognosis / F.M. Velho, C.R. Cohen, K.G. Santos [et al.]. – DOI 10.1016/j.cardfail.2010.09.017 // J Card Fail. – 2011. – Vol. 17 (2). – P. 115–121.
364. Polymorphisms of MMP-2 gene are associated with systolic heart failure prognosis / Y. Hua, L. Song, N. Wu [et al.]. – DOI 10.1016/j.cca.2009.03.030 // Clin Chim Acta. – 2009. – Vol. 404 (2). – P. 119–123.
365. Prager G. Comparison of the twenty-four-hour blood pressure profile in elderly subjects with isolated systolic hypertension, essential hypertension and normotension / G. Prager, R. Prager, P. Klein // J Hypertens. – 2011. – Vol. 9. – P. 15.
366. Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with left ventricular dysfunction / M. Williams, J. Odabashian, M. Lauer [et al.]. – DOI 10.1016/0735-1097(95)00393-2 // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 27. – P. 132–139.
367. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior-wall acute myocardial infarction / Y.H. Park, S.J. Kang, J.K. Song [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2007.08.026 // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2008. – Vol. 21. – P. 262–267.
368. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms / S. Hein, E. Arnon, S. Kostin [et al.]. – DOI 10.1161/01.cir.0000051865.66123.b7 // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 984–991.
369. Prospective studies collaboration: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies / S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash [et al.]. – DOI 10.1016/s0140-6736(02)11911-8 // Lancet. – 2002. – Vol. 360, № 9349. – P. 1903–1913.
370. Quantitated transcript haplotypes (QTH) of AGTR1, reduced abundance of mRNA haplotypes containing 1166C (rs5186: A> C), and relevance to metabolic syndrome traits / M.R. Abdollahi, R.M. Lewis, T.R. Gaunt [et al.]. – DOI 10.1002/humu.20454 // Hum. Mutat. – 2007. – Vol. 28, № 4. – P. 365–373.

371. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2015. – Vol. 16 (3). – P. 233–270.
372. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi[et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2014.10.003 // Journal of the American society of echocardiography. – 2015. – Vol. 28 (1). – P. 1–39.
373. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert, [et al.] // J Am Soc. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 22. – P. 107–133.
374. Reduced number and function of endothelial progenitor cells in patients with aortic valve stenosis: a novel concept for valvular endothelial cell repair / Y. Matsumoto, V. Adams, C. Walther [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehn501 // Eur Heart J. – 2009. – Vol. 30 (3). – P. 346–355.
375. Relation of Insulin Resistance to Longitudinal changes in Left Ventricular Structure and Function in a General Population / N. Cauwenberghs, J. Knez, L. Thijs [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.117.008315 // J Am Heart Assoc. – 2018. – Vol. 7 (7). – P. e008315.
376. Relation of left ventricular hypertrophy with systemic inflammation and endothelial damage in resistant hypertension / G.F. Salles, R. Fiszman, C.R. Cardoso, E.S. Muxfeldt. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.093120 // Hypertension. – 2007. – Vol. 50 (4). – P. 723–728.
377. Relations of insulin resistance and glycemic abnormalities to cardiovascular magnetic resonance measures of cardiac structure and function: the Framingham Heart Study / R.S. Velagaleti, P. Gona, M.L. Chuang [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCIMAGING.109.911438 // Circ Cardiovasc Imaging. – 2010. – Vol. 3 (3). – P. 257–263.

378. Relations of left ventricular mass and systolic function to endothelial function and coronary flow reserve in healthy, new discovered hypertensive subjects / V. Palmieri, G. Storto, E. Arezzi [et al.]. – DOI 10.1038/sj.jhh.1001921 // J Hum Hypertens. – 2005. – Vol. 19 (12). – P. 941–950.
379. Relations of plasma total TIMP-1 levels to cardiovascular risk factors and echocardiographic measures: the Framingham heart study / J. Sundstrom, J.C. Evans, E.J. Benjamin [et al.]. – DOI 10.1016/j.ehj.2004.05.029 // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25, № 17. – P. 1509–1516.
380. Relationship between circulating endothelial cells and the predicted risk of cardiovascular events in acute coronary syndromes / C.J. Boos, S.K. Soor, D. Kang, G.Y. Lip. – DOI 10.1093/eurheartj/ehm070 // Eur Heart J. – 2007. – Vol. 28 (9). – P. 1092–1101.
381. Relationship between improvement in left ventricular dyssynchrony and contractile function and clinical outcome with cardiac resynchronization therapy: the MADIT-CRT trial / A. Pouleur, D. Knappe, A. Shah [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehr185 // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P. 1720–1729.
382. Relationship between microalbuminuria and cardiac structural changes in mild hypertensive patients / F.L. Plavnik, M.A. Silva, N.E. Kohlmann [et al.]. – DOI 10.1590/s0100-879x2002000700006 // Braz J Med Biol Res. – 2002. – Vol. 35 (7). – P. 799–804.
383. Relationship between Plasma Aldosterone Levels and Left Ventricular Mass in Hypertensive Africans / A. Adebisi, O. Akinosun, C. Nwafor, A. Falase. – DOI 10.1155/2013/762597 // Int J Hypertens. – 2013. – Vol. 2013. – P. 762597.
384. Relationship between resistant hypertension and arterial stiffness assessed by brachial-ankle pulse wave velocity in the older patient / C.M. Chung, H.W. Cheng, J.J. Chang [et al.]. – DOI 10.2147/CIA.S68544 // Clin Interv Aging. – 2014. – Vol. 9. – P. 1495–1502.
385. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac

- amyloidosis / D. Phelan, P. Collier, P. Thavendiranathan [et al.]. – DOI 10.1136/heartjnl-2012-302353 // Heart. – 2012. – Vol. 98 (19). – P. 1442–1448.
386. Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview / C. Cuspidi, A. Vaccarella, F. Negri, C. Sala. – DOI 10.1016/j.jash.2010.10.003 // J Am Soc Hypertens. – 2010. – Vol. 4 (6). – P. 319–324.
387. Ruilope L.M. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients / L.M. Ruilope, R.E. Schmieder. – DOI 10.1038/ajh.2008.16 // Am J Hypertens. – 2008. – Vol. 21 (5). – P. 500–508.
388. Ruiz-Hurtado G. Nitric oxide pathway in hypertrophied heart: new therapeutic uses of nitric oxide donors / G. Ruiz-Hurtado, C. Delgado. – DOI 10.1097/01.hjh.0000388496.66330.b8 // J Hypertens. – 2010. – Suppl 1. – P. S56-61.
389. Saghir M. Strain rate imaging differentiates hypertensive cardiac hypertrophy from physiologic cardiac hypertrophy (athlete's heart) / M. Saghir, M. Areces, M. Makan. – DOI 10.1016/j.echo.2006.08.006 // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2007. – Vol. 20 (2). – P. 151–157.
390. Scand Methylenetetrahydrofolate reductase C667T polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population / W. Chen, K. Hua, H. Gu [et al.]. – DOI 10.1111/sji.12215 // J Immunol. – 2014. – Vol. 80 (5). – P. 346–353.
391. Segers V.F.M. Cardiac Remodeling: Endothelial Cells Have More to Say Than Just NO / V.F.M. Segers, D.L. Brutsaert, G.DeKeulenaer. – DOI 10.3389/fphys.2018.00382 // Frontiers in Physiology. – 2018. – Vol. 9. – P. 382.
392. Seravalle G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension and hypertension-related cardiovascular disease / G. Seravalle, G. Mancia, G. Grassi. – DOI 10.1007/s40292-014-0056-1 // High Blood Press Cardiovasc Prev. – 2014. – Vol. 21 (2). – P. 89–105.
393. 17 β -Estradiol enhances the recruitment of bone marrow-derived endothelial progenitor cells into infarcted myocardium by inducing CXCR4 expression / H. Li, J. Liu, X. Ye [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2011.05.074 // Int J Cardiol. – 2013. – Vol. 162 (2). – P. 100–106.

394. Sex differences in the endothelial function of untreated hypertension / F.S. Routledge, A.L. Hinderliter, J.A. Blumenthal, A. Sherwood. – DOI 10.1111/j.1751-7176.2012.00593.x // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2012. – Vol. 14 (4). – P. 228–235.
395. Shah A.M. Divergent roles of endothelial nitric oxide synthase in cardiac hypertrophy and chamber dilatation? / A.M. Shah. – DOI 10.1016/j.cardiores.2005.03.022 // Cardiovasc Res. – 2005. – Vol. 66 (3). – P. 421–422.
396. Shenasa M. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death / M. Shenasa, H. Shenasa. – DOI 10.1016/j.ijcard.2017.03.002 // Int J Cardiol. – 2017. – Vol. 237. – P. 60–63.
397. Soluble cell adhesion molecules in hypertensive concentric left ventricular hypertrophy / K. Malmqvist, H.N. Wallén, C. Held, T. Kahan. – DOI 10.1097/00004872-200208000-00019 // J Hypertens. – 2002. – Vol. 20 (8). – P. 1563–1569.
398. Speckle-tracking 2-dimensional strain echocardiography: a new noninvasive imaging tool to evaluate acute rejection in cardiac transplantation / G.M. Pieper, A. Shah, L. Harmann [et al.]. – DOI 10.1016/j.healun.2010.04.009 // J. Heart Lung. Transplant. – 2010. – Vol. 29 (9). – P. 1039–1046.
399. Spectrum of Mutations in the Renin-Angiotensin System Genes in Autosomal Recessive Renal Tubular Dysgenesis / O. Gribouval, V. Moriniere, A. Pawtowski [et al.]. – DOI 10.1002/humu.21661 // Hum. Mutat. – 2012. – Vol. 33, № 2. – P. 316–326.
400. Standartization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements / R.B. Devereux, D.R. Alonso, E.M. Lutas [et al.]. – DOI 10.1016/s0735-1097(84)80141-2 // J. Am. Coll. – 1984. – Vol. 4, № 6. – P. 1222–1230.
401. Stanhewicz A.E. Sex differences in endothelial function important to vascular health and overall cardiovascular disease risk across the lifespan / A.E. Stanhewicz, M.M. Wenner, N.S. Stachenfeld. – DOI 10.1152/ajpheart.00396.2018 // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2018. – Vol. 315 (6). – P. H1569–H1588.
402. Stanton T. Prediction of allcause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring / T. Stanton, R.

Leano, T.H. Marwick. – DOI 10.1161/CIRCIMAGING.109.862334 // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. – 2009. – Vol. 2 (5). – P. 356–364.

403. Strain Rate Analysis and Levosimendan Improve Detection of Myocardial Viability by Dobutamine Echocardiography in Patients with Post-Infarction Left Ventricular Dysfunction: A Pilot Study / C. Cianfrocca, F. Pelliccia, V. Pasceri [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2008.03.002 // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2009. – Vol. 21. – P. 1068–1074.

404. Sundstrom J. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts / J. Sundstrom, M. Neovius, P. Tynelius. – DOI 10.1136/bmj.d643 // *BMJ*. – 2011. – Vol. 342. – d643.

405. Systematic review and meta-analysis of training mode, imaging modality and body size influences on the morphology and function of the male athletes heart / V. Utomi, D. Oxborough, G.P. Whyte [et al.]. – DOI 10.1136/heartjnl-2012-303465 // *Heart*. – 2013. – Vol. 99 (23). – P. 1727–1733.

406. Systemic endothelial dysfunction as an early predictor of adverse outcome in heart failure / T.Heitzer, S. Baldus, Y. von Kodolitsch [et al.]. – DOI 10.1161/01.ATV.0000166516.52477.81 // *ArteriosclerThrombVasc Biol*. – 2005. – Vol. 25 (6). – P. 1174–1179.

407. Target Organ Complications and Cardiovascular Events Associated With Masked Hypertension and White-Coat Hypertension: Analysis From the Dallas Heart Study / D. Tientcheu, C. Ayers, S.R. Das [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2015.09.007 // *J Am Coll Cardiol*. – 2015. – Vol. 66 (20). – P. 2159–2169.

408. Temporal evolution of left ventricular dyssynchrony after myocardial infarction: relation with changes in left ventricular systolic function / G. Nucifora, M. Bertini, N. Ajmone Marsan [et al.]. – DOI 10.1093/ehjci/jes095 // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. – 2012. – Vol. 13 (12). – P. 1041–1046.

409. The association of genetic variants of matrix metalloproteinases with abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis / D.R. Morris, E. Biros, O. Cronin [et al.]. – DOI 10.1136/heartjnl-2013-304129 // *Heart*. – 2014. – Vol. 100 (4). – P. 295–302.

410. The endothelial status reflected by circulating endothelial cells, circulating endothelial progenitor cells and soluble thrombomodulin in patients with mild and resistant hypertension / M. Budzyń, B. Gryszczyńska, M. Borucki [et al.]. – DOI 10.1016/j.vph.2018.12.005 // *VasculPharmacol.* – 2019. – Vol. 113. – P. 77–85.
411. The interaction of AGT and NOS3 gene polymorphisms with conventional risk factors increases the predisposition to hypertension / R.R. Gatti, P.S. Santos, A.A.Sena [et al.]. – DOI 10.1177/1470320312452027 // *JRAAS-J. ReninAngiotensin-Aldosterone Syst.* – 2013. – Vol. 14, № 4. – P. 360–368.
412. The matrix metalloproteinase 2-1575 gene polymorphism is associated with the risk of developing myocardial infarction in Mexican patients / N. Pérez-Hernández, G. Vargas-Alarcón, N. Martínez-Rodríguez [et al.]. – DOI 10.5551/jat.11817 // *J AtherosclerThromb.* – 2012. – Vol. 19 (8). – P. 718–727.
413. The number of circulating endothelial progenitor cells in healthy individuals--effect of some anthropometric and environmental factors (a pilot study) / B. Ruszkowska-Ciastek, A. Sokup, M. Leszcz [et al.]. – DOI 10.1016/j.advms.2014.10.004 // *Adv Med Sci.* – 2015. – Vol. 60 (1). – P. 58–63.
414. The relationship between angiotensinogen gene polymorphisms and essential hypertension in a Northern Han Chinese population / H. Li, Z. Du, L. Zhang [et al.]. – DOI 10.1177/0003319713491309 // *Angiology.* – 2014. – Vol. 65, № 7. – P. 614–619.
415. The research on endothelial function in women and men at risk for cardiovascular disease (REWARD) study: methodology / S.L. Bacon, K.L. Lavoie, A. Arsenault [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2261-11-50 // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2011. – Vol. 11. – P. 50.
416. The Speckle Tracking Imaging for the Assessment of Cardiac Resynchronization Therapy (START) study / T. Maruo, Y. Seo, S. Yamada [et al.]. – DOI 10.1253/circj.CJ-14-0842 // *Circ. J.* – 2015. – Vol. 79 (3). – P. 613–622.
417. T-HOD: A literaturebased candidate gene database for hypertension, obesity and diabetes / H.J. Dai, J.C. Wu, R.T. Tsai [et al.]. – DOI 10.1093/database/bas061 // *Database.* – 2013. – Vol. 2013. – bas061.