

На правах рукописи

МИХАЙЛИЧЕНКО ЕВГЕНИЯ СЕРГЕЕВНА

**КОМБИНИРОВАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ САРТАНА И
АНТАГОНИСТА МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ
У БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ:
КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Донецк 2019

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор,
Багрий Андрей Эдуардович

Официальные
оппоненты: **Гончарова Людмила Никитична,**
доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева»
Ушаков Алексей Витальевич,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского»

Ведущая
организация: ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени святителя Луки», г. Луганск

Защита состоится «26» декабря 2019 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43 а, e-mail: spec-sovet-01-010-02@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «22» ноября 2019 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.010.02

Налетов С.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее важных медицинских и социальных проблем во всем мире (Чазова И. Е. и соавт., 2019; Qamar A. et al., 2018; 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension). Сопряженные с наличием АГ различные сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти у лиц обоего пола как в странах СНГ, так и в государствах Западной Европы и Северной Америки (Муромцева Г.А. и соавт., 2014; Чазова И.Е. и соавт., 2019; Benjamin E.J. et al., 2019; Booth J.N. et al., 2017; Forouzanfar M.H. et al., 2017; Wang H. et al., 2016; World Health Organization, 2016; Zhou B. et al., 2017). С повышенным артериальным давлением (АД) непосредственно связано развитие до 54% всех случаев мозговых инсультов и до 47% случаев ишемической болезни сердца (ИБС) (Lim S. S. et al., 2012). АГ широко распространена: повышенным АД страдает до 40% всей популяции, а среди пожилого населения АГ страдает каждый второй (Чазова И. Е. и соавт., 2019; Chow C. K. et al., 2013). Среди лиц молодого и среднего возраста вероятность развития АГ в течение последующей жизни может достигать 90-95% (2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension). По данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АГ в России в среднем составляет 33,8% (Муромцева Г. А. и соавт., 2014).

АГ рассматривается как состояние с многофакторным патогенезом. В ее патогенезе одну из главных ролей играет чрезмерная активация нейрогуморальных систем, прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (Ахадов Ш. и соавт., 2018; Borghi C. et al., 2017; Te Riet L. et al., 2015). Гиперфункция РААС играет ведущую роль в развитии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), эндотелиальной дисфункции (ЭД), увеличении толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и ускорении развития атеросклероза сосудов (Balakumar P. et al., 2014; De Mello W.C. et al., 2017; Schull S. et al., 2016). Важное место в активации нейрогуморальных систем, а также в развитии АГ в целом отводится генетическим механизмам, в числе которых – полиморфизмы генов РААС, изменения эпигенетической регуляции генов этой системы, в т. ч. РНК-интерференции и другие (Ji L.D. et al., 2017; Padmanabhan S. et al., 2015; Singh M. et al., 2016; Wise I. et al., 2016). Исследованиям в этой области, направленным на поиск подходов к улучшению прогнозирования развития АГ и выбора терапевтической тактики, в последние годы в мире уделяется большое внимание (Fontana V. et al., 2015; Ji L.D. et al., 2017).

Лечение АГ – одна из приоритетных задач современной кардиологии и внутренней медицины в целом (Чазова И. Е. и соавт., 2019; Qamar A. et al., 2018; 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension). Вопрос выбора оптимальных режимов лечебной тактики при АГ остается предметом дискуссий (Qamar A. et al., 2018). В частности, обсуждается возможность более широкого применения при АГ препаратов из группы антагонистов минералокортикоидных рецепторов (МКР), например, неселективного их представителя – спиронолактона (Напалков Д. А. и соавт., 2015; Attar A. et al.,

2018; Colussi G. L. et al., 2013; Iqbal J. et al., 2014; Pelliccia F. et al., 2015). В течение последних лет он стал активно использоваться при резистентной АГ (что обосновывают достаточно высокой частотой при этом синдроме скрытого гиперальдостеронизма) (Braam B. et al., 2017). В недавнем рандомизированном контролируемом исследовании PATHWAY-2 у лиц с резистентной АГ спиронолактон в качестве дополнительного гипотензивного средства оказался более эффективным в сравнении с альфа-адреноблокатором доксазозином и бета-адреноблокатором бисопрололом (Чазова И. Е. и соавт., 2019; Williams B. et al., 2016, 2018; 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension).

Степень разработанности темы

Несмотря на интенсивное изучение, конкретные механизмы реализации генетической предрасположенности к активации РААС и развитию АГ до сих пор не установлены, что можно объяснить сложностью регуляции АД, наличием межгенных взаимодействий, эпигенетическими факторами, популяционными и этническими особенностями исследованных групп, различиями подбора групп пациентов, влиянием окружающих факторов (Padmanabhan S., 2015; Sarkar T., 2015; Singh M., 2016). В целом, на сегодняшний день не существует данных, позволяющих в полной мере оценить вклад той или иной мутации генов РААС в развитие АГ (Ji L.D. et al., 2017). Для изучения генетических предпосылок АГ требуется продолжение исследований. Новым перспективным направлением в генетике АГ является изучение эпигенетической регуляции генов, вовлеченных в развитие АГ (Wise I. et al., 2016). Особый интерес представляет собой явление РНК-интерференции, суть которого заключается в подавлении экспрессии генов с участием микро-РНК (Bartel D. P. et al., 2018; Nemezc M. et al., 2016). Все это свидетельствует о целесообразности предпринятого в настоящей работе исследования влияния полиморфизма A1166C гена рецепторов ангиотензина II 1 типа (*AT1R*) и уровней микро-РНК-155 на плотность рецепторов *AT1R* в гладкомышечных клетках сосудов (ГМКС) у больных с АГ и атеросклерозом.

Остаются противоречивыми взгляды на выбор оптимальных лечебных режимов при АГ (Кобалава Ж.Д. и соавт., 2018). Так, если место ведущих классов гипотензивных средств, таких как сартаны, просматривается достаточно четко (они используются весьма широко), то позиция антагонистов МКР в лечении АГ недостаточно ясна (Напалков Д. А. и соавт., 2015; Чазова И. Е. и соавт., 2019; 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension). Хотя недавние исследования и демонстрировали благоприятные эффекты добавления антагонистов МКР к другим гипотензивным препаратам (Hayer M. K. et al., 2017; Williams B. et al., 2016; 2018), остаются недостаточно выясненными многие аспекты их действия, включая влияние на АД, органопroteкцию, воздействие на прогноз (Напалков Д. А. и соавт., 2015; Подзолков В. И. и соавт., 2017; Bauersachs J. et al., 2015; Ferrario C. M. et al., 2015). Недостаточная изученность вопроса обосновывает необходимость продолжения исследований в этой области (Attar A. et al., 2018; Guo H. et al., 2015).

Цель исследования – повысить эффективность лечения больных с эссенциальной АГ за счет улучшения тактики сочетанного использования сартана и антагониста МКР.

Задачи исследования:

1. У лиц с эссенциальной АГ и мультифокальным атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов изучить плотность рецепторов AT1R в ГМКС в сопоставлении с различными генотипами полиморфизма A1166C гена *AT1R* и уровнями микро-РНК-155.

2. При неосложненной эссенциальной АГ оценить уровни АД, его вариабельность, особенности утреннего подъема и варианты циркадных ритмов; изучить характер ремоделирования левого желудочка (ЛЖ).

3. Исследовать структурно-функциональные особенности сонных артерий, а также состояние функции эндотелия плечевых артерий.

4. В проспективном рандомизированном исследовании оценить влияние комбинированной терапии валсартаном и антагонистом МКР спиронолактоном в невысокой фиксированной дозе (25 мг в сутки) на суточный профиль АД.

5. Установить особенности динамики показателей ремоделирования ЛЖ и сонных артерий, а также параметров функции эндотелия плечевых артерий на фоне лечения валсартаном и спиронолактоном.

6. Провести клинично-инструментальные сопоставления и на этой основе разработать и обосновать критерии выбора комбинации валсартана со спиронолактоном в качестве основы гипотензивного и органопротекторного лечения больных эссенциальной АГ.

Объект исследования: больные неосложненной эссенциальной АГ, больные с АГ и мультифокальным атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов.

Предмет исследования: плотность рецепторов AT1R, полиморфизм A1166C гена *AT1R*, уровни микро-РНК-155 в мононуклеарах периферической крови у лиц с АГ и мультифокальным атеросклерозом, клинично-лабораторные и инструментальные особенности больных АГ, показатели амбулаторного мониторинга АД, параметры структуры и функции ЛЖ по данным эхокардиографического исследования, показатели ТКИМ и сосудистой резистентности сонных артерий, показатели пробы с реактивной гиперемией плечевых артерий, 12-месячная динамика изученных клинично-лабораторных и инструментальных параметров на фоне применения различных вариантов гипотензивной терапии.

Научная новизна исследования

Впервые плотность рецепторов AT1R изучена у больных с АГ и мультифокальным атеросклерозом в гладкомышечных клетках стенки пораженных и непораженных сегментов артерий. Впервые установлено отсутствие связи между особенностями сосудистых поражений, плотностью рецепторов AT1R, особенностями полиморфизма A1166C гена *AT1R* и уровнями микро-РНК-155 в мононуклеарах периферической крови, что свидетельствует о неоднородности активации тканевой РААС и о сложности ее регуляции при АГ. Впервые на основании данных проспективного сравнительного исследования установлены дополнительные благоприятные гипотензивные и органопротекторные эффекты добавления спиронолактона в невысокой фиксированной дозе (25 мг в сутки) к стандартной терапии при АГ. Впервые

разработаны и обоснованы критерии выбора комбинированного использования сартана со спиронолактоном у лиц с эссенциальной АГ.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании проведенного комплекса иммуногистохимических исследований получены новые данные о плотности рецепторов AT1R в стенке пораженных и непораженных атеросклерозом сегментов артерий, об особенностях полиморфизма A1166C гена *AT1R* и об уровнях микро-РНК-155 в мононуклеарах периферической крови у лиц с АГ и мультифокальным атеросклерозом. Установленное отсутствие связи между особенностями сосудистых поражений и перечисленными параметрами интерпретировано как свидетельство неоднородности и сложности регуляции активности тканевой РААС при АГ.

Проведенное сопоставление двух вариантов гипотензивной терапии – основывающейся на приема валсартана и основывающейся на применении комбинации валсартана со спиронолактоном – позволило выявить и обосновать дополнительный гипотензивный и органопротекторный потенциал антагониста МКР, установить критерии выбора комбинированного использования сартана со спиронолактоном у лиц с эссенциальной АГ.

Методология и методы исследования: клинические (расспрос и физикальное исследование); лабораторные (определение уровня глюкозы, общего холестерина, триглицеридов и фракций липопротеидов в крови, креатинина крови с подсчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), калия крови, аминотрансфераз крови, альдостерона крови, микро-РНК-155 в мононуклеарах периферической крови, экспрессии AT1R в ГМКС, варианты полиморфизма A1166C гена *AT1R*), инструментальные (измерение АД, ЭКГ покоя, амбулаторное мониторирование артериального давления (АМАД), эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (УЗИ БЦА), проба с реактивной гиперемией (РГ), статистические (параметрические и непараметрические).

Положения, выносимые на защиту

1. Выявленное отсутствие связи между плотностью рецепторов AT1R, особенностями полиморфизма A1166C гена *AT1R* и экспрессией микро-РНК-155 в мононуклеарах периферической крови свидетельствует о неоднородности активации и сложности регуляции тканевой РААС у больных АГ с мультифокальным атеросклерозом.

2. Лица с неосложненной эссенциальной АГ характеризуются наличием широкого спектра изменений, выявляемых при АМАД, включая устойчиво повышенные уровни среднедневного и средненочного АД, высокую вариабельность АД, повышенные величины пульсового АД (ПАД), различные варианты патологических циркадных ритмов АД. Среди поражений сердца и сосудов у них с высокой частотой представлены ГЛЖ, утолщение комплекса интима-медиа и дисфункция эндотелия артерий.

3. Добавление к стандартному лечению АГ невысокой фиксированной дозировки спиронолактона позволяет уменьшить количество и дозы дополнительно применяемых гипотензивных средств, удовлетворительно

переносится больными, способствует улучшению контроля АД и органопротекции.

4. Использование антагониста МКР в сочетании с сартаном обеспечивает улучшение показателей среднедневного и средненочного АД, улучшает вариабельность АД и его циркадный ритм; «двойная блокада» РААС оказывает комплекс дополнительных благоприятных эффектов на ГЛЖ и ЭД.

5. Выбор в качестве основы лечебной стратегии при эссенциальной АД комбинации сартана со спиронолактоном особенно оправдан у лиц в возрасте менее 60 лет, с избыточной массой тела или ожирением, с наличием АД 2 или 3 степени, наличием выраженной и/или концентрической ГЛЖ.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, базируется на использовании современных, метрологически поверенных, средств и методов исследований, достаточном объеме клинического материала, использовании методик, адекватных поставленным задачам и применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных, проверяемых (воспроизводимых) фактах, они согласуются с имеющимися опубликованными данными.

Материалы диссертации были представлены на XVII Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей с международным участием «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2014), Third Congress of the ESC Council on Basic Cardiovascular Science «Frontiers in CardioVascular Biology 2014» (Barcelona, 2014), Российском национальном конгрессе кардиологов «Российское кардиологическое общество в год борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России» (Москва, 2015), VI международной практической конференции «Актуальные проблемы биологии, нанотехнологий и медицины» (Ростов-на-Дону, 2015), Symposium of the International Atherosclerosis Society «Anitschkow Days» (St. Petersburg, 2016), XV съезде кардиологов Юга России «Аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний» (Ростов-на-Дону, 2016), EuroPrevent 2016 (Sophia Antipolis, France, 2016), Российском национальном конгрессе кардиологов «Российское Кардиология 2016: вызовы и пути решения» (Екатеринбург, 2016), V международном образовательном форуме: «Российские дни сердца» (Москва, 2017), Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации» (Санкт-Петербург, 2017), Fifth Congress of the ESC Council on Basic Cardiovascular Science «Frontiers in CardioVascular Biology 2018» (Vienna, 2018), российском национальном конгрессе кардиологов «Новые технологии – в практику здравоохранения» (Москва, 2018), 7-ой Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2018), III национальном конгрессе «Кардионеврология» (Москва, 2018), VII международном образовательном форуме: «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2019), Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019), VI съезде терапевтов Южного федерального округа (Ростове-на-Дону, 2019).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 23 печатных работы: 8 статей, 5 из которых включены в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, Украины, Российской Федерации, для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, и 15 тезисов в материалах конференций, конгрессов, форумов, 8 работ написано без соавторов.

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений Донецкой Народной Республики: Донецкого клинического территориального медицинского объединения, Института неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, Дорожной клинической больницы станции Донецк, Центральной городской клинической больницы №1, г. Донецк, а также в педагогический процесс Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького».

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 172 страницах машинописи, состоит из вступления, обзора литературы, раздела методов исследования и характеристики больных, 3 разделов собственных исследований, анализа и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 301 ссылку (из них 259 латиницей), иллюстрирована 32 рисунками и 21 таблицей.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Под проспективным наблюдением находились 102 больных с эссенциальной АГ 2 стадии (51 мужчина и 51 женщина в возрасте $60,4 \pm 8,9$ лет), составивших группу А и 30 больных с АГ и диагностированным мультифокальным атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов (21 мужчина и 9 женщин в возрасте $66,2 \pm 8,08$ лет), составивших группу Б. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц (12 мужчин и 8 женщин в возрасте $47,7 \pm 5,6$ лет). Больные из группы А были включены в открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности двух режимов гипотензивной терапии: А1 – основывающегося на валсартане (55 человек) и А2 – основывающегося на комбинации валсартана со спиронолактоном (47 человек). Больным из группы Б проводилось исследование экспрессии рецептора AT1R в ГМКС, полиморфизма A1166C гена *AT1R*, а также экспрессии микро-РНК-155 в мононуклеарах периферической крови с целью изучения возможного влияния полиморфизма A1166C и микро-РНК-155 на плотность рецепторов AT1R.

В группе А у всех больных оценивали жалобы, проводили сбор анамнеза, выполняли объективное исследование, измеряли уровни АД; до начала исследования и при его завершении через 12 месяцев оценивали уровни глюкозы, креатинина, липидов, аминотрансфераз, калия и альдостерона (иммунохемилюминесцентный анализ, аппарат Liaison, DiaSorin, Италия) в сыворотке крови; по стандартным методикам выполняли электрокардиографическое (ЭКГ-аппарат MEDIANA YM412i, Корея) и

эхокардиографическое исследования (ультразвуковая диагностическая система TOSHIBA Xario, Япония, датчики 2,5-3,0МГц). Также до начала и по завершении исследования всем выполняли АМАД («Кардиотехника 04-АД-3/12Р», фирма «ИНКАРТ», г. Санкт-Петербург, Россия; оценивали уровни среднедневного и средненочного систолического и диастолического АД (САД и ДАД соответственно), вариабельности АД, пульсового АД (ПАД), утреннего подъема САД и ДАД; степень ночного снижения АД – суточный индекс (СИ)); УЗИ БЦА (в режиме дуплексного сканирования – ультразвуковая диагностическая система TOSHIBA SSA-580A, Япония, с измерением ТКИМ сонных артерий, оценкой атеросклеротических бляшек общих сонных артерий (ОСА), пиковой систолической скорости и минимальной диастолической скорости кровотока в ОСА и внутренней сонной артерии (ВСА), средней по времени максимальной скорости кровотока (TAMX), подсчетом индекса резистивности (RI) и пульсативного индекса (PI)); а 60 больным, кроме того, тест с РГ (с оценкой динамики диаметра и RI плечевой артерии (ПА) в ходе ее компрессии – декомпрессии).

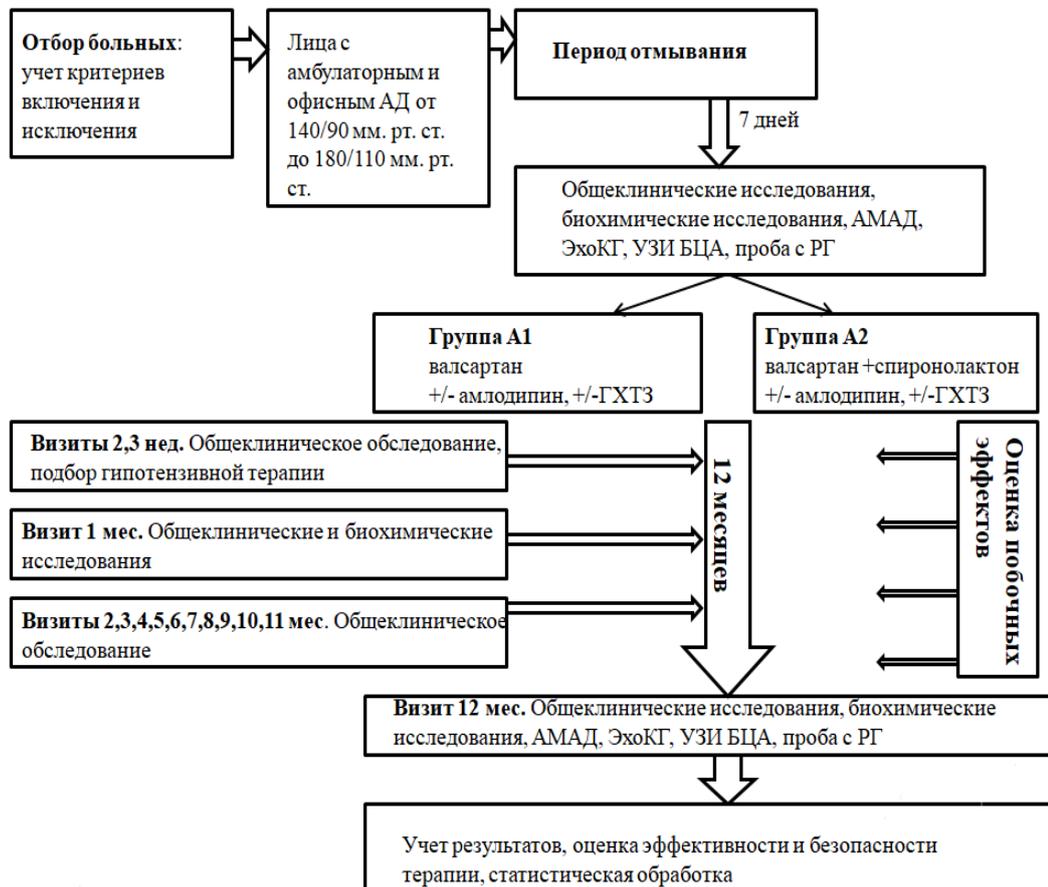


Рисунок. 1. Схема протокола исследования эффективности гипотензивной терапии, основывающейся на валсартане, и на комбинации валсартана со спиронолактоном, у больных с АГ.

На рисунке 1 схематично представлен протокол исследования. Методом случайной выборки пациенты группы А были разделены на 2 группы: А1 и А2; после первичного обследования лицам А1 группы в качестве основного гипотензивного препарата назначали валсартан (начальная доза – 160 мг/сут), а

больным А2 группы – валсартан (в той же дозе) в сочетании с невысокой фиксированной дозой спиронолактона (25 мг/сут). Далее в течение 1 месяца в ходе еженедельных визитов подбирали дозы валсартана в обеих группах для достижения целевого АД (которым считали уровни 130-139 / 80-89 мм рт.ст.); в обеих группах на усмотрение врача при необходимости к лечению можно было добавлять гидрохлоротиазид в дозе 12,5-25 мг/сут и/или амлодипин в дозе 5-10 мг/сут. При учете результатов исследования особое внимание обращали на безопасность лечения и динамику изучавшихся клинико-лабораторных и инструментальных показателей.

Группу Б составили больные с АГ и диагностированным мультифокальным атеросклерозом, которым было запланировано проведение плановых оперативных вмешательств по поводу стенозирующих сосудистых поражений. Этот раздел исследования выполняли в течение 2013-2014 гг в кардиохирургическом и сосудистом отделениях, а также в лаборатории ГУ «Института неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака НАМН Украины» при участии профессора, д.м.н. Гнилорыбова А.М., д.м.н. Родина Ю.В., к.м.н. Тополова П.А. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от проводимого оперативного вмешательства. В группу Б1 вошли 16 лиц, которым проводились реконструктивные операции по поводу облитерирующего атеросклероза нижних конечностей (у них исследованы участки пораженных атеросклерозом артерий), группу Б2 составили 14 больных, которым проводилось аорто-коронарное шунтирование (исследованы участки неповрежденных атеросклерозом аа. thoracica interna). Всего было исследовано 30 резецированных артерий.

В полученных участках артерий иммуногистохимически определяли экспрессию AT1R в ГМКС (использовали ротационный микротом ShandonFinesse 325, ThermoScientific, США; покрытые адгезивом стекла SuperFrostPlus, Menzel, Германия; поликлональные антитела Anti-AT1R, SIGMA, Швеция; микроскопию и морфометрические исследования проводили на микроскопе Olympus AX70 Provis, Olympus, Япония, с помощью программы анализа изображения Analysis 3.2 Pro, SoftImaging, Германия). Кроме того, у пациентов группы Б в мононуклеарах периферической крови методом полимеразной цепной реакции с применением специфических праймеров определяли варианты полиморфизма A1166C гена *AT1R* (для выделения ДНК использовали набор NucleoSpin® BloodQuickPure, MACHEREY-NAGELGmbH&Co, Германия; применяли рабочую смесь TaqManUniversal PCR MasterMix производства AppliedBiosystems, США; программное обеспечение прибора BioRadiQ5), у них также исследовали экспрессию микро-РНК-155 (применяли набор NucleoSpin® miRNA, MACHEREY-NAGELGmbH&Co, Германия; для проведения обратной транскрипции – набор TaqMan® MicroRNAReverseTranscriptionKit, AppliedBiosystems, США; спектрофотометр Genesys 10UV, ThermoSpectronic, США; праймеры AppliedBiosystems, США).

Полученную информацию статистически обрабатывали с использованием программы STATISTICA forWindows/version 10 / StatSoft, Inc. (2011 г.). Средние величины представляли как $M \pm$ стандартное отклонение, категориальные данные представляли в виде процентов (%). Для сравнения показателей групп между собой использовали тест Манна-Уитни, для сравнения данных внутри групп –

критерий Вилкоксона. Также применяли статистический пакет SPSS с использованием критерия хи-квадрат. Для двухфакторного дисперсионного анализа использовали метод MANOVA. Статистически значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В группе А 40,2% больных имели 1 степень АГ, 39,2% - 2 степень и 20,6% - 3 степень. Средняя давность АГ составляла $6,49 \pm 3,3$ года. В сравнении с группой контроля лица с АГ были старше и имели достоверно более высокие уровни АД, липидов крови, индекса массы миокарда ЛЖ, конечно-диастолического размера ЛЖ, у них ниже были значения фракции выброса ЛЖ. Суточный профиль АД у лиц группы А по сравнению с контрольной группой отличался стойким повышением АД в течение суток, более высокой вариабельностью АД, высокими показателями утреннего подъема АД, скорости его подъема, а также пульсового АД. У большинства больных группы А выявлялись патологические варианты циркадных ритмов АД (варианты «non-dipper», «over-dipper», «night-peaker» были зарегистрированы у 82,4% лиц), в то время как у лиц контрольной группы в 100% случаев выявлялся благоприятный вариант «dipper». Ремоделирование сердца у большинства лиц с неосложненной АГ, по данным ЭхоКГ, характеризовалось формированием ГЛЖ преимущественно концентрического типа разной степени выраженности (выявлена у 87,25% больных группы А, в 57,8% случаев носила выраженный характер, в то время как в контрольной группе ГЛЖ выявлена у 20,0 % больных и была умеренной). Также у большинства больных с АГ присутствовало увеличение ТКМ БЦА (утолщение комплекса интима-медиа ОСА было зафиксировано у 75,5% больных группы А против 20,0% лиц контрольной группы) и снижение их резистентности по данным УЗИ. В 81,7% наблюдений в группе А выявлялась ЭД в виде отсутствия адекватного прироста диаметра ПА либо ее парадоксального сужения при проведении пробы с РГ. Выявленные особенности АГ носят негативный характер, так как высокие уровни АД, его неблагоприятный суточный профиль и ремоделирование сердца и сосудов ассоциированы с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий (Чазова И. Е. и соавт., 2019; Qamar A. et al., 2018).

В ходе проведения в группе А проспективного сравнительного исследования отмечена удовлетворительная переносимость обоих лечебных режимов; ни в одном из случаев не наблюдалось развития выраженной гиперкалиемии и гинекомастии; отмены лечения не потребовалось ни в одном из наблюдений. Применение комбинированного лечения с использованием спиронолактона в сравнении с изолированным приемом валсартана обеспечивало достижение более значимого гипотензивного эффекта, что выражалось в более существенном снижении параметров АМАД: среднедневных и средненочных цифр САД и ДАД, вариабельности САД и ДАД, пульсового АД. Добавление к терапии валсартаном спиронолактона положительно влияло на суточный профиль АД: обеспечивало дополнительное снижение САД и ДАД ночью, а также более значимо снижало величину и скорость утреннего подъема САД и ДАД.

На фоне лечения как в группе А1, так и в группе А2 имело место достоверное и устойчивое снижение уровней АД; целевые значения АД достигнуты у всех больных. Добавление к стандартному лечению АГ невысокой фиксированной

дозировки спиронолактона позволило уменьшить количество и дозы дополнительно применяемых гипотензивных средств, способствовало улучшению контроля АД и органопротекции. При сравнении величин динамических изменений параметров АМАД (т.е. их Δ) между группами А1 и А2 (Таблица 1) установлено, что в группе А2 как степень снижения АД, так и благоприятные эффекты лечения на вариабельность АД, утренний подъем АД и ПАД были более выраженными, чем в группе А1. Так, показатели среднегодневного и средненочного САД в группе А1 за 12 месяцев лечения снизились на $32,5 \pm 9,2$ мм рт. ст. и $26,9 \pm 13,1$ мм рт. ст., в то время как в группе А2 наблюдалось более значимое их снижение – на $37,6 \pm 8,7$ мм рт. ст. и $32,7 \pm 14,1$ мм рт. ст., соответственно, все $p < 0,05$. Показатели среднегодневного и средненочного ДАД в группе А1 снизились на $17,7 \pm 8,8$ мм рт. ст. и $16,1 \pm 8,4$ мм рт. ст., соответственно, а в группе А2 на $21,6 \pm 6,9$ мм рт. ст. и $19,4 \pm 14,9$ мм рт. ст., соответственно (все $p < 0,05$).

Таблица 1

Характеристика некоторых динамических показателей АМАД

Показатели	Группа А1	Группа А2
Δ среднегодневного САД, мм рт. ст.	- $32,5 \pm 9,24$	- $37,56 \pm 8,67^*$
Δ среднегодневного ДАД, мм рт. ст.	- $17,67 \pm 8,8$	- $21,62 \pm 6,94^*$
Δ средненочного САД, мм рт. ст.	- $26,87 \pm 13,1$	- $32,67 \pm 14,09^*$
Δ средненочного ДАД, мм рт. ст.	- $16,13 \pm 8,35$	- $19,42 \pm 14,85^*$
Δ вариабельности САД днем, мм рт. ст.	- $2,35 \pm 6,12$	- $4,9 \pm 5,63^*$
Δ вариабельности САД ночью, мм рт. ст.	- $2,6 \pm 4,15$	- $3,53 \pm 3,81^*$
Δ утреннего подъема САД, мм рт. ст.	- $25,07 \pm 16,4$	- $29,53 \pm 13,35^*$
Δ утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.	- $12,65 \pm 26,33$	- $18,76 \pm 20,9^*$
Δ скорости УП САД, мм рт.ст/час	- $2,24 \pm 9,42$	- $5,56 \pm 11,05^*$
Δ пульсового АД, мм рт. ст.	- $15,75 \pm 9,25$	- $20,22 \pm 6,5^*$

Примечание: приведены изменения показателей в сравнении с исходными значениями (Δ); * - различия сравниваемых величин между группами достоверны, $p < 0,05$; УП – утренний подъем.

Применение спиронолактона ассоциировалось с усилением выраженности кардио- и вазопротекции, что проявлялось, прежде всего, в более выраженном регрессе ГЛЖ, улучшении систолической функции ЛЖ и уменьшении сосудистой резистентности. Использование валсартана и его комбинации со спиронолактоном ассоциировалось с улучшением функции эндотелия у пациентов с АД: в обеих группах наблюдалось увеличение прироста диаметра ПА и дополнительное снижение RI в ответ на пробу с РГ, но более значимая эндотелий-зависимая дилатация ПА регистрировалась в группе спиронолактона. Перечисленные дополнительные позитивные эффекты спиронолактона, полученные при его добавлении к базисному гипотензивному препарату (сартану), в сочетании с удовлетворительной переносимостью, мотивируют возможность расширения его применения при АД в качестве одного из полноправных компонентов комбинированного лечения.

При дополнительном анализе в группе А2 выявлена связь между более высокой гипотензивной и органопротекторной эффективностью лечения, с одной

стороны, и такими характеристиками больных, как возраст менее 60 лет ($\chi^2 = 4,32$; $p < 0,05$); наличие избыточной массы тела или ожирения ($\chi^2 = 6,19$; $p < 0,01$); наличие АГ 2 или 3 степени ($\chi^2 = 3,49$; $p < 0,05$); ($\chi^2 = 4,32$; $p < 0,05$); наличие выраженной и/или концентрической гипертрофии ЛЖ ($\chi^2 = 5,78$; $p < 0,01$). Таким образом, к критериям выбора комбинации валсартана с невысокой фиксированной (25 мг в сутки) дозой спиронолактона в качестве основы гипотензивного и органопротекторного лечения у лиц с АГ, отнесены возраст менее 60 лет, наличие избыточной массы тела или ожирения, наличие АГ 2 или 3 стадии, наличие выраженной и/или концентрической гипертрофии ЛЖ.

Среди 30 больных, вошедших в группу Б, перенесенный инфаркт миокарда имел место в 50,0 % наблюдений, перенесенный мозговой инсульт – в 16,7%, сахарный диабет 2 типа – в 20,0%; во всех случаях имели место клинические проявления ХСН. При проведении иммуногистохимического исследования со специфическими поликлональными антителами к АТ1R были получены уровни экспрессии АТ1R, достоверно не отличающиеся между группами атеросклеротически измененных и интактных артерий ($\chi^2 = 0,94$; $p = 0,626$). Так, в группе Б1 в 50,0% сегментах артерий наблюдалась слабая (+) экспрессия АТ1R, еще в 43,8% экспрессия АТ1R была выраженной (++), в 6,2% – экспрессия АТ1R отсутствовала (-). В группе Б2 слабая (+) экспрессия АТ1R наблюдалась в 50%, сильная (++) также в 50% наблюдений. Варианты экспрессии АТ1R в ГМКС пораженных атеросклерозом артерий представлены на рисунках 2-4.

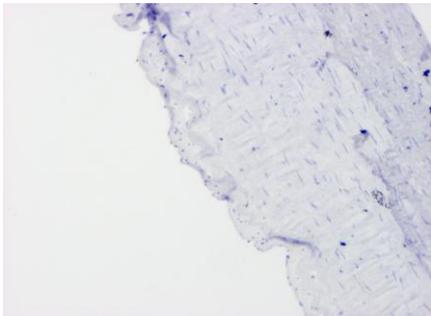


Рисунок 2. Отсутствие экспрессии АТ1R в ГМКС пораженного атеросклерозом артериального сосуда. Система визуализации DAKO Envision Flex+ x75.

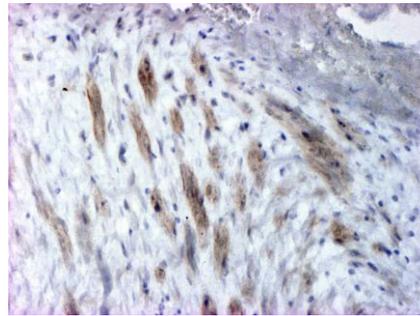


Рисунок 3. Очаговая экспрессия АТ1R в пораженной атеросклерозом артерии. Система визуализации DAKO Envision Flex+ x150

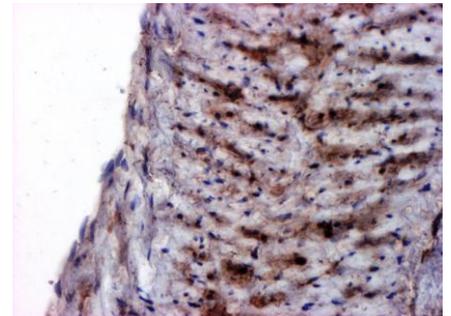


Рисунок 4. Сильная экспрессия АТ1R в пораженной атеросклерозом артерии. Система визуализации DAKO Envision Flex+ x75.

В результате генотипирования и в группе Б1, и в группе Б2 не было выявлено лиц с генотипом СС полиморфизма А1166С гена *AT1R*, а генотипы АА и АС встречались с одинаковой частотой. Распределение генотипов полиморфизма А1166С среди больных группы Б было таким: АА у 50% и АС у 50% больных группы Б1, АА у 64,3% и АС у 35,7% лиц группы Б2. Корреляции между уровнями экспрессии АТ1R и распределением генотипов полиморфизма А1166С среди всех лиц группы Б выявлено не было ($\chi^2 = 1,38$; $p > 0,05$). Уровни экспрессии микро-РНК-155 в обеих группах также достоверно не различались (критерий Стьюдента; $T = 0,8$; число степеней свободы $k = 28$; $p = 0,567$). Кроме

того, не было выявлено различий в уровнях экспрессии микро-РНК-155 при разделении пациентов в зависимости от генотипа полиморфизма A1166C (критерий Стьюдента; $T=1,74$; число степеней свободы $k = 28$; $p = 0,093$).

При проведении двухфакторного дисперсионного анализа уровня экспрессии AT1R (плотности рецепторов AT1R), варианта полиморфизма A1166C гена AT1R и уровня микро-РНК-155, статистически значимых связей между всеми парами этих трех показателей выявлено не было (Таблица 2). Это указывает на отсутствие влияния генотипов AA и AC полиморфизма A1166C гена AT1R и уровней циркулирующих микро-РНК-155 на плотность рецепторов AT1R в ГМКС ($p=0,967$ для сочетания признаков).

Таблица 2

Оценка влияния уровня микро-РНК-155 и полиморфизма A1166C гена AT1R на плотность рецепторов (уровень экспрессии) AT1R (двухфакторный дисперсионный анализ, метод MANOVA) *

Экспрессия AT1R	Генотип полиморфизма A1166C	n, абс	Микро-РНК-155, ΔCt	
			$\bar{X} \pm m$	95% доверительный интервал
(-) или (+)	AC	7	$-19,85 \pm 0,69$	$-21,27 \div -18,43$
	AA	9	$-18,69 \pm 0,61$	$-19,94 \div -17,44$
(++)	AC	6	$-19,43 \pm 0,75$	$-20,97 \div -17,90$
	AA	8	$-18,33 \pm 0,65$	$-19,66 \div -17,00$

Примечание. * – статистически значимой связи значений показателя микро-РНК-155 с генотипом и значением AT1R не выявлено ($p = 0,967$).

Полученные в работе данные позволяют констатировать, что активность тканевой РААС неоднородна среди больных с АГ и атеросклерозом и не зависит от генотипа полиморфизма A1166C гена AT1R и уровня циркулирующих микро-РНК-155. Нельзя исключить, что плотность AT1R может регулироваться внутриклеточными микро-РНК-155, локально экспрессируемыми в ГМКС, и не связана с уровнем циркулирующих микро-РНК-155, что требует дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

В диссертации проведено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение научной проблемы – у больных эссенциальной АГ продемонстрирована неоднородность активации тканевой ренин-ангиотензиновой системы; разработаны и обоснованы критерии выбора комбинации сартана с антагонистом МКР в качестве основы гипотензивного и органопротекторного лечения АГ.

1. По результатам иммуногистохимического исследования участков резецированных артерий у больных с АГ и мультифокальным атеросклерозом, не было установлено связи между выраженностью сосудистых поражений, с одной стороны, и плотностью рецепторов AT1R, особенностями полиморфизма A1166C гена AT1R, а также экспрессией микро-РНК-155 в мононуклеарах, с другой стороны, что свидетельствует о неоднородности активации тканевой ренин-ангиотензиновой системы при АГ.

2. У больных с неосложненной АГ суточный профиль АД характеризовался стойким повышением АД в течение суток, высокой его вариабельностью, выявлением в 82,4% случаев патологических вариантов циркадных ритмов АД; гипертрофия ЛЖ (чаще концентрического типа) выявлена в 87,3% наблюдений; утолщение комплекса интима-медиа и снижение резистентности сонных артерий – в 75,5%; дисфункция эндотелия плечевых артерий – в 81,7%.

3. По данным проспективного исследования длительностью 12 месяцев, отмечено, что лечение, основывающееся на приеме комбинации валсартана с невысокой фиксированной дозой (25 мг в сутки) спиронолактона в сравнении с лечением, основывающимся на приеме валсартана, характеризовалось удовлетворительной переносимостью и развитием более выраженных гипотензивных и органопротекторных эффектов.

4. Лечение с применением комбинации валсартана со спиронолактоном ассоциировалось с более значительным благоприятным влиянием на уровни АД, его вариабельность, утренний подъем, пульсовое АД, циркадные ритмы; комбинированное лечение также сопровождалось более существенными позитивными изменениями левых отделов сердца, регрессом гипертрофии ЛЖ, улучшением структурно-функциональных показателей сонных артерий и уменьшением эндотелиальной дисфункции плечевых артерий.

5. Критериями выбора комбинации валсартана со спиронолактоном в качестве основы гипотензивного и органопротекторного лечения у лиц с эссенциальной АГ явились возраст больных менее 60 лет, наличие избыточной массы тела или ожирения, наличие АГ 2 или 3 стадии, наличие выраженной и/или концентрической гипертрофии ЛЖ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для работы в амбулаторной практике (терапевты, семейные врачи, кардиологи поликлиник и центров первичной медико-санитарной помощи), а также в стационарах (терапевтических, кардиологических) с целью более полной оценки особенностей АГ и вовлечения органов-мишеней рекомендуется лицам с эссенциальной АГ на этапе выбора лечебной тактики, а также на фоне лечения проведение обследования, включающего, наряду с общеклиническими и биохимическими методами исследования, проведение амбулаторного мониторинга АД, эхокардиографического исследования, ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и выполнение пробы с реактивной гиперемией плечевых артерий.

2. Использование препаратов из групп блокаторов РААС целесообразно у большинства больных с АГ, при отсутствии противопоказаний. В части случаев может быть использована комбинация сартана с антагонистом МКР, такое лечение ассоциировано с усилением гипотензивного и органопротекторного эффектов.

3. Лицам с эссенциальной АГ 2 или 3 степени, в возрасте менее 60 лет, с избыточной массой тела или ожирением, наличием выраженной и/или концентрической гипертрофии ЛЖ в качестве основы медикаментозной гипотензивной и органопротекторной терапии может быть рекомендована комбинация валсартана с невысокой фиксированной дозой спиронолактона; в

ходе лечения наряду с регулярным контролем АД рекомендовано периодическое исследование уровней калия и креатинина сыворотки крови.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Публикации в рецензируемых научных изданиях:

1. Интерференция микро-РНК и полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы: новые механизмы развития артериальной гипертензии / А.М. Гнилорыбов, Е.С. Михайличенко, Н.Н. Трубникова, Р.А. Джоджуа, Е.А. Бондарева, М.А. Худякова // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 202-206.

2. Михайличенко, Е.С. Экспрессия рецепторов ангиотензина II первого типа в гладкомышечных клетках сосудов у пациентов с мультифокальным атеросклерозом / Е.С. Михайличенко // Вісник серцево-судинної хірургії. – 2014. – Вып. 22. – С. 204-206.

3. Михайличенко, Е.С. Особенности экспрессии рецепторов ангиотензина II 1-го типа у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом / Е.С. Михайличенко // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 8, Ч.1. – С. 24-28.

4. Михайличенко, Е.С. Экспрессия рецепторов ангиотензина II 1-го типа у пациентов с мультифокальным атеросклерозом / Е.С. Михайличенко // Российский кардиологический журнал [Engl.]. – 2016. – № 4 (132). – С. 187-189.

5. Багрий, А.Э. Возможности двойной блокады РААС в коррекции эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией: сравнительное исследование / А.Э. Багрий, Е.С. Михайличенко, Л.И. Кардашевская, Е.В. Щукина // Фарматека. – 2019. – Т.26, № 9. – С. 12-15.

Публикации в других изданиях

6. Mykhailichenko, I.S. The density of angiotensin II receptor type 1 in patients with multifocal atherosclerosis / I.S. Mykhailichenko // Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук. – 2016. – Мат. I Международной научно-практической конференции «Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук». – Praha, Czech Republic, 18 января 2016. – С. 55-59.

7. Михайличенко, Е.С. Генетика артериальной гипертензии: значение полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы / Е.С. Михайличенко // Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук. – 2016. – Мат. III Международной научно-практической конференции «Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук». – Praha, Czech Republic, 25 апреля 2016. – С. 73-81.

8. Оценка эффективности комбинированной гипотензивной терапии валсартаном и спиронолактоном / А.Э. Багрий, Е.С. Михайличенко, Е.В. Говорова, Л.И. Кардашевская, Е.В. Щукина, А.Ю. Андрусак // Университетская клиника. – 2018. – Приложение. – Мат. Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать...болезнь», 14-15 ноября 2018. – С.22-27.

Публикации апробационного характера

9. Михайличенко Е.С. Влияние полиморфизма A(1166)C на плотность рецепторов ангиотензина II 1-го типа в гладкомышечных клетках сосудов у пациентов с мультифокальным атеросклерозом / Е.С. Михайличенко, А.С. Хаустова, Т.В. Шатохина // Материалы XVII Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей (с международным участием) «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье». – Санкт-Петербург, 2014. – С.304.

10. Михайличенко, Е.С. Активность тканевой ренин-ангиотензиновой системы у гипертоников с очень высоким кардиоваскулярным риском / Е.С. Михайличенко, Л.И. Кардашевская // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Российское кардиологическое общество в год борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России». – Москва, 2015. – С. 452.

11. Михайличенко, Е.С. Активность ренин-ангиотензиновой системы в гладкомышечных клетках сосудов у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом / Е.С. Михайличенко, Л.И. Кардашевская // Материалы VI Международной практической конференции «Актуальные проблемы биологии, нанотехнологий и медицины». – Ростов-на-Дону, 2015. – С. 167.

12. Михайличенко, Е.С. Уровень микро-РНК-155 у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом / Е.С. Михайличенко, Л.И. Кардашевская // Материалы XV съезда кардиологов Юга России «Аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний». – Ростов-на-Дону, 2016. – С. 81.

13. Михайличенко, Е.С. Влияние блокаторов PАС на плотность рецептора AT1R у пациентов с мультифокальным атеросклерозом / Е.С. Михайличенко, Л.И. Кардашевская // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Российское Кардиология 2016: вызовы и пути решения». – Екатеринбург, 2016. – С. 535.

14. Михайличенко, Е.С. Влияние полиморфного маркера A(1166)C гена *AT1R* и микро-РНК-155 на плотность рецепторов ангиотензина II 1-го типа у пациентов с мультифокальным атеросклерозом / Е.С. Михайличенко, Л.И. Кардашевская // Материалы V международного образовательного форума: «Российские дни сердца». – Москва, 2017. – С. 51.

15. Багрий, А.Э. Эффективность применения спиронолактона в комбинации со стандартной гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертензией / А.Э. Багрий, Л.И. Кардашевская, Е.С. Михайличенко, Е.В. Щукина // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации». – Санкт-Петербург, 2017. – С. 364.

16. Михайличенко, Е.С. Гипотензивные и органопротекторные свойства комбинации валсартана и спиронолактона / Е.С. Михайличенко, А.Э. Багрий, Е.В. Щукина, Л.И. Кардашевская // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Новые технологии – в практику здравоохранения». – Москва, 2018. – С. 378.

17. Михайличенко, Е.С. Комбинация валсартана и спиронолактона в лечении неосложненной артериальной гипертензии / Е.С. Михайличенко,

А.Э. Багрий, Л.И. Кардашевская, Е.В. Щукина // Материалы 7-ой Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Самара, 2018. – С. 35.

18. Михайличенко, Е.С. Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в коррекции эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией / Е.С. Михайличенко // Материалы III национального конгресса «Кардионеврология». – Москва, 2018. – С. 134.

19. Михайличенко, Е.С. Преимущества двойной блокады РААС в лечении артериальной гипертензии и коррекции эндотелиальной дисфункции / Е.С. Михайличенко, А.Э. Багрий, Л.И. Кардашевская, Е.В. Щукина // Материалы VII международного образовательного форума: «Российские дни сердца». – Санкт-Петербург, 2019. – С. 230.

20. Tissue expression of angiotensin 2 receptor type 1 in patients with significant atherosclerosis / I. Mykhailichenko, A. Gnylorybov, Yu. Rodin, P. Topolov, L. Kardashevskaya, O. Koshyk, T. Shatokhina, R. Jojua, V. Melokhina // Abstract Third Congress of the ESC Council on Basic Cardiovascular Science «Frontiers in CardioVascular Biology 2014». – Barcelona, 2014. – Cardiovascular Research Suppl. – 2014. – Vol. 103. – P. P215.

21. Mykhailichenko, I. Tissue RAS activity in hypertensive patients with atherosclerosis / I. Mykhailichenko // Abstracts Symposium of the International Atherosclerosis Society. Anitschkow Days. – St. Petersburg. 2016. – P. 141.

22. Mykhailichenko, I. The influence of AT1R/A1166C polymorphism on angiotensin II receptor type 1 expression in patients with atherosclerosis and arterial hypertension / I. Mykhailichenko, L. Kardashevskaya // Abstract EuroPrevent 2016. – Eur. J. Prevent. Cardiol. Suppl.1. – 2016. – P. P27.

23. Mykhailichenko I. RAS blockers and AT1R receptor density in patients with multifocal atherosclerosis / I. Mykhailichenko // Abstract Fifth Congress of the ESC Council on Basic Cardiovascular Science «Frontiers in CardioVascular Biology 2018». – Vienna, 2018. – Cardiovascular Research Suppl.1. – 2018 – Vol. 114. – P. S46.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АМАД	амбулаторное мониторирование артериального давления
AT1R	рецепторы ангиотензина II 1 типа
ВСА	внутренняя сонная артерия
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ГМКС	гладкомышечные клетки сосудов
ДАД	диастолическое артериальное давление
ЛЖ	левый желудочек
МКР	минералокортикоидные рецепторы
ОСА	общая сонная артерия

ПА	плечевая артерия
ПАД	пульсовое артериальное давление
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РГ	реактивная гиперемия
САД	систолическое артериальное давление
СИ	суточный индекс
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ТКИМ	толщина комплекса интима-медиа
УЗИ БЦА	ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЭД	эндотелиальная дисфункция
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
М	среднее значение
m	ошибка среднего значения
PI	пульсативный индекс
RI	индекс резистивности
ТАМХ	средняя по времени максимальная скорость кровотока
χ^2	критерий Хи-квадрат

Подписано в печать 18.10.2019. Формат 60x84x1/16.
Усл. печ. л. 1,0. Печать лазерная. Заказ № 148. Тираж 100 экз.

Отпечатано в «Документ-Центр»
на цифровых издательских комплексах Xerox DocuColor 242.

83050, г. Донецк, ул. Университетская, 34
тел./факс: 8 (062) 345-01-00; тел.: 8 (062) 334-11-00
<http://doc.dn.ua>, e-mail: print@ doc.dn.ua