

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО

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

Диссертация

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Багрий Андрей Эдуардович

Донецк 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОМ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ (обзор литературы).....	12
1.1. Патофизиологические механизмы формирования артериальной гипертензии (АГ) и сердечно-сосудистого ремоделирования.....	12
1.2. Генетические аспекты АГ.....	21
1.3. Диагностика субклинического поражения сердца и сосудов при АГ...	26
1.4. Гипотензивная терапия	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	35
2.1. Методы исследования.....	35
2.2. Характеристика больных.....	50
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II 1-ГО ТИПА В ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТКАХ СОСУДОВ.....	61
ГЛАВА 4. СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	70
ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ДВУХ РЕЖИМОВ ТЕРАПИИ (НА ОСНОВЕ ВАЛСАРТАНА И ЕГО КОМБИНАЦИИ СО СПИРОНОЛАКТОНОМ) НА СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ- МИШЕНЕЙ	78
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	103
ВЫВОДЫ.....	132

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	134
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	135
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее важных медицинских и социальных проблем во всем мире [1; 3; 19; 23; 41; 43; 50; 135; 227; 247; 296]. 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 [1; 19; 41; 48; 147; 149; 296; 297].

С повышенным артериальным давлением (АД) непосредственно связано развитие до 54% всех случаев мозговых инсультов и до 47 % случаев ишемической болезни сердца (ИБС) [52]. АГ широко распространена: повышенным АД страдает до 40 % всей популяции, а среди пожилого населения АГ страдает каждый второй [48; 220; 221]. Среди лиц молодого и среднего возраста вероятность развития АГ в течение последующей жизни может достигать 90-95% [50]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АГ в России в среднем составляет 33,8% [33].

АГ рассматривается как состояние с многофакторным патогенезом. В ее развитии одну из главных ролей играет чрезмерная активация нейрогуморальных систем, прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [2; 79; 85; 162; 243; 253]. Гиперфункция РААС играет ведущую роль в формировании гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), эндотелиальной дисфункции (ЭД), увеличении толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и ускорении развития атеросклероза сосудов [2; 5; 253; 257; 278]. 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, особенности РНК-интерференции и другие [10; 21; 71; 124; 135; 253; 247]. 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.

Лечение АГ – одна из приоритетных задач современной кардиологии и внутренней медицины в целом [1; 19; 23; 41; 43; 50; 227]. Вопрос выбора оптимальных режимов лечебной тактики при АГ остается предметом дискуссий. В частности, обсуждается возможность более широкого применения при АГ препаратов из группы антагонистов минералокортикоидных рецепторов (МКР), например, неселективного их представителя – спиронолактона [7; 25; 41]. В течение последних лет он стал активно использоваться при резистентной АГ (что обосновывают достаточно высокой частотой при этом скрытого гиперальдостеронизма) [83]. 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 [50; 127; 263].

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 [201; 214; 247]. В целом, на сегодняшний день не существует данных, позволяющих в полной мере оценить вклад той или иной мутации генов РААС в развитие АГ [71]. Для изучения генетических предпосылок АГ требуется продолжение исследований. Новым перспективным направлением в генетике АГ является изучение эпигенетической регуляции генов, вовлеченных в развитие АГ [295]. Особый интерес представляет собой явление РНК-интерференции, суть которого заключается в подавлении экспрессии генов с участием микро-РНК [81; 241].

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 [20]. 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 [25; 41; 50]. Хотя недавние исследования и демонстрировали благоприятные эффекты добавления антагонистов МКР к другим гипотензивным препаратам [54; 127], остаются недостаточно выясненными многие аспекты их действия, включая влияние на АД, органопroteкцию, воздействие на прогноз [25; 30; 83; 138]. Недостаточная изученность вопроса обосновывает необходимость продолжения исследований в этой области [151; 187].

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 ангиотензина II 1 типа (AT1R) в гладкомышечных клетках сосудов (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 клинико-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.

Научная новизна исследования. Впервые плотность рецепторов AT1R изучена у больных АГ с мультифокальным атеросклерозом в ГМКС 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.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов. 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 приеме 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.

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 моноклеарах периферической крови, экспрессии AT1R в ГМКС, вариант полиморфизма A1166C гена *AT1R*), инструментальные (измерение АД, ЭКГ покоя, амбулаторное мониторирование артериального давления (АМАД), эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов (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 моноклеарах 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, различные варианты патологических циркадных ритмов АД. Среди поражений сердца и сосудов у них с высокой частотой представлены гипертрофия ЛЖ, 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 АГ 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 гипертрофию ЛЖ и эндотелиальную дисфункцию.

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

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), XV съезде кардиологов Юга России «Аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний» (Ростов-на-Дону, 2016), EuroPrevent 2016 (Sophia Antipolis, France), 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).

Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений – Донецкого клинического территориального медицинского объединения

(отделение неотложной кардиологии), Института Неотложной и Восстановительной Хирургии им. В. К. Гусака Министерства Здравоохранения ДНР (отделение неотложной кардиологии и тромболизиса, отделение реабилитации), Дорожной клинической больницы станции Донецк (отделение кардиологии), Центральной клинической больницы №1, г. Донецк (отделение терапии, отделение кардиологии), а также в педагогический процесс ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького».

Публикации. По теме диссертации опубликованы 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.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОМ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ (обзор литературы)

1.1. Патологические механизмы формирования артериальной гипертензии и сердечно-сосудистого ремоделирования

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из ведущих проблем современной кардиологии и внутренней медицины, в целом [1; 3; 19; 23; 41; 43; 50; 135; 147; 227; 247; 296]. 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 [1; 19; 41; 48; 147; 296; 297].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), АГ признана главной причиной смертности в мире [296; 297]. С повышенным артериальным давлением (АД) непосредственно связано развитие 54% всех случаев мозговых инсультов и 47% случаев ишемической болезни сердца (ИБС) [52]. Анализ 23 исследований, в который были включены 193424 пациента с АГ, показал высокий уровень распространенности среди них ИБС (41,1%), инсультов (30%) и хронической сердечной недостаточности (ХСН)(28,9%) [284].

АГ широко распространена: повышенным АД страдает до 40% всей популяции, а среди пожилого населения АГ страдает каждый второй [48; 220; 221]. По данным ВОЗ, в развитых странах распространенность АГ составила: в Германии — 31,5%, Франции — 27,7%, Японии — 26,7%, Бельгии — 24,9%, США — 18,0%. В США страдает АГ около 34 % взрослого населения [296]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АГ в России в среднем по регионам составила 33,8%, при этом распространенность АГ

среди мужчин оказалась выше, чем у женщин (41,1% и 29,0% соответственно) [33]. Продемонстрированные гендерные различия характерны для лиц с АГ в большинстве стран.

Основными факторами риска АГ являются низкий уровень физической активности, курение, нерациональное питание (прежде всего избыточное потребление поваренной соли и недостаточное потребление овощей и фруктов), ожирение и дислипидемия [1; 19; 41; 43; 48; 50; 136; 153; 158; 159; 286]. Модификация факторов риска наряду с медикаментозным лечением играет огромную роль в лечении и профилактике АГ, а также снижении общего кардиоваскулярного риска [1; 19; 41; 43; 48; 50; 136; 286].

Длительное повышение АД неблагоприятно отражается на состоянии внутренних органов, вызывая их структурные и функциональные изменения [1; 3; 19; 41; 43; 50]. Основными органами-мишенями при АГ являются сердце, сосуды, почки и головной мозг [1; 3; 19; 41; 43; 50]. Длительная экспозиция высокого АД приводит к гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) [1; 19; 36; 41; 50; 150; 153; 180; 182; 255], при этом риск развития осложнений повышается в 2-6 раз по сравнению с лицами с нормальной массой миокарда [193]. Гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) характеризуется избыточным отложением коллагена и фиброзированием миокарда [92], что приводит к развитию диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ), являющейся одной из основ развития и прогрессирования ХСН у кардиологических больных [138; 150; 180; 223; 284]. Степень АГ коррелирует с частотой развития острых мозговых катастроф [49; 145; 153; 179], при этом неблагоприятным фактором служит сочетание АГ с атеросклеротическим поражением сонных артерий [19; 41; 49; 50; 192; 219; 277]. Ряд работ, в т. ч. крупномасштабное исследование PROGRESS, убедительно доказали, что гипотензивная терапия уменьшает риск развития первичных и вторичных инсультов [188; 234]. Повышение уровня АД предопределяет развитие и прогрессирование нарушений функции эндотелия в коронарных, почечных и периферических артериях, а, следовательно, и развитие структурных изменений, прежде

всего, атеросклероза [9; 19; 20; 24; 41; 49; 50; 244]. Некоторые авторы предлагают расценивать эндотелиальную дисфункцию (ЭД) в качестве предиктора развития сердечно-сосудистых катастроф [13; 128; 129]. Общеизвестно, что АГ представляет собой один из наиболее распространенных факторов риска хронической болезни почек (ХБП), в т. ч. со снижением функции почек [19; 20; 35; 50; 171].

На сегодняшний день не существует единой точки зрения на этиологию и патогенез АГ [5; 19; 41; 50; 247]. Это обусловлено многофакторностью этого состояния [203, 25, 82]. Считается, что в патогенезе АГ одну из главных ролей играют нейрогуморальные системы, прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [2; 79; 85; 162; 243; 253].

Основными органами-мишенями, вовлекающимися в патофизиологический процесс при АГ, являются почки, сердце, головной мозг и сосуды, т. к. именно их поражение во многом определяет клиническое течение АГ и ее прогноз [1; 19; 23; 41; 43; 50; 135]. Действующие рекомендации по лечению АГ уделяют особое внимание необходимости выявления субклинического (бессимптомного) поражения органов-мишеней как важнейшей составляющей в определении сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ [41; 50]. Каждый из основных маркеров органного поражения (ГЛЖ, атеросклеротическое поражение сонных артерий, микроальбуминурия и повышение скорости пульсовой волны) является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности [1; 19; 23; 41; 43; 50].

Развитие ГЛЖ ранее расценивалось как преимущественно адаптационный ответ, направленный на преодоление хронической перегрузки ЛЖ давлением, обусловленной повышенным АД [36; 92; 255; 274]. Однако, данный компенсаторный механизм позволяет объяснить увеличение массы миокарда лишь частично. Помимо гемодинамических факторов, на развитие ГЛЖ влияют генетические и нейро-гуморальные факторы: повышенная активность симпатической нервной системы, РААС и

других кардио- и вазоактивных систем [36; 55; 88; 92; 93; 182; 255; 274]. Развитие ГЛЖ – один из важнейших этапов сердечно-сосудистого континуума, следствием которого является развитие ДДЛЖ и ХСН [150; 181; 193; 284]. Развитие ГЛЖ зависит от возраста, пола и степени АГ [36; 88; 93]. Повышенная масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) ассоциирована с высоким риском кардиоваскулярных осложнений и смертности [41; 50; 95; 148; 184; 254; 274]. ГЛЖ прямо коррелирует с нарушением коронарного кровотока [106; 183; 239], прогрессированием атеросклероза различной локализации [36; 50], развитием стенокардии, инфаркта миокарда (ИМ) [184], ХСН [150; 181; 193; 284; 274], фибрилляции предсердий [44; 51; 72; 160] и жизнеугрожающих желудочковых аритмий [161; 287].

Для изменений структуры сердца при АГ характерно не только прогрессирующее изменение его геометрии и массы. Ремоделирование миокарда также включает в себя изменение клеточной организации и формы кардиомиоцитов (увеличение их длины и объема) [88; 92; 93; 94; 205; 274], а также снижение их контрактильной функции в результате повышения экспрессии генов фетального типа, т. е. тех, которые в норме экспрессируются в эмбриональном периоде (тяжелых цепей β -миозина и скелетного α -актина, а также предсердного и мозгового натрийуретических пептидов) под воздействием катехоламинов, ангиотензина II, эндотелина 1, ростовых факторов, цитокинов [55; 92; 93; 105; 196; 236]. Для ремоделирования сердца также характерны изменения в интерстициальной ткани [113; 207; 280]. Увеличение содержания в миокарде модифицированных изоформ коллагена, фиброзной ткани, синтез эмбриональных форм белков соединительной ткани приводят к развитию интерстициального и периваскулярного фиброза [176; 204]. Важную роль в ремоделировании сердца играет и апоптоз [207; 205]. Все это способствует развитию диастолической, а впоследствии и систолической дисфункции ЛЖ и, соответственно, ХСН. Нарушение перфузии миокарда при ГЛЖ наблюдается не только при сопутствующем коронарном атеросклерозе, но и

при интактных коронарных артериях [229]. Это обусловлено уменьшением коронарного резерва вследствие миокардиального фиброза, увеличения сосудистого сопротивления коронарных артерий, уменьшения количества капилляров относительно увеличенной ММЛЖ, развитием ЭД и ремоделированием коронарных артерий [94; 229; 239]. Некоторые авторы связывают высокий риск развития аритмий, ИМ и внезапной коронарной смерти у больных АГ именно с развитием миокардиальной ишемии [161; 184; 287]. Фиброзирование миокарда также является важным фактором риска развития аритмий, создавая благоприятные условия для циркуляции волн re-entry [287].

Сосудистое ремоделирование (СР) – это морфофункциональная перестройка сосудов компенсаторно-приспособительного характера, развивающаяся в условиях АГ [238; 250]. Процесс СР начинается с функциональных нарушений, обусловленных вазоспастическими реакциями на повышенное трансмуральное давление и нейрогуморальную активацию, что приводит впоследствии к структурным изменениям: утолщению медиального слоя стенки сосудов (комплекса интима-медиа (КИМ)) преимущественно за счет гипертрофии и сужения их просвета [215; 226; 238; 250]. Поражение артерий среднего и крупного калибра при АГ является независимым фактором риска кардиоваскулярной смертности [41; 50; 57; 74; 265]. Увеличение толщины КИМ (ТКИМ) в сонных артериях ассоциировано с высоким риском развития транзиторных нарушений мозгового кровообращения и инсультов, а также ИБС [41; 50; 59; 84; 219].

Влияние вазоконстрикторных нейрогуморальных факторов, таких как гиперактивность РААС и симпато-адреналовой системы, ЭД и повышение сосудистого тонуса, лежат в основе процесса СР [197; 215; 226; 238; 243; 244; 249; 250; 278]. Структурной основой СР является взаимное влияние процессов клеточного роста, гибели и миграции клеток, воспаления, фиброза, образования и деградации внеклеточного матрикса; пролиферации

гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС) и их апоптоза [89; 197; 215; 226; 238; 243; 244; 249; 250; 278].

Ряд исследователей выделяет три типа СР при АГ [9; 197]. Первый – гипертрофия сосудистой стенки – характеризуется увеличением соотношения толщины стенки/диаметра просвета сосуда и определяется преимущественно в артериях мышечного типа. Второй тип СР – уменьшение соотношения толщины стенки/диаметра просвета сосуда (дилатация) – определяется в сосудах эластического типа и характеризуется увеличением внутреннего и внешнего диаметров сосудов при незначительных изменениях толщины их стенок за счет повышения скорости кровотока и обеднения клеточного состава сосудистой стенки и активного протеолиза компонентов ее матрикса. Третий вариант СР – разрежение сосудистой сети. Он наблюдается в сосудах микроциркуляторного русла – мелких артериолах и капиллярах. В данном случае СР характеризуется уменьшением толщины сосудистой стенки и диаметра сосуда вплоть до полной его анатомической окклюзии. В результате уменьшается плотность микроциркуляторной сети, нарушается перфузия органов и тканей, повышается общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) [91; 99; 191].

Ремоделирование артерий среднего и крупного калибра при АГ характеризуется утолщением медиального слоя стенки сосудов за счет гипертрофии и гиперплазии ГМКС, уменьшением соотношения эластин/коллаген, сужением просвета артерий, увеличением внеклеточного матрикса и повреждением эндотелия, что приводит к снижению эластических свойств артерий, повышению их жесткости и прогрессирующему развитию атеросклероза [9; 58; 179; 226; 238; 249; 250]. В мелких артериях и артериолах СР, скорее, характеризуется дилатацией сосудов, обеднением микроциркуляторной сети и окклюзиями в ее структурах; в конечном итоге это повышает ОПСС, ухудшает перфузию органов и тканей; способствует развитию и прогрессированию поражений органов-мишеней при АГ [91; 179; 191].

РААС играет ключевую роль в регуляции АД и ремоделировании компонентов сердечно-сосудистой системы [2; 5; 166; 172; 253; 257; 278]. Основной эффекторной молекулой РААС является ангиотензин II (АнгII) – октапептидный гормон, оказывающий как благотворное, так и патофизиологическое воздействие на функцию практически всех органов, включая сердце, почки, кровеносные сосуды и головной мозг [2; 5; 79; 243; 253; 257; 278]. Это – один из мощнейших вазоконстрикторов и факторов роста. Стимуляция АнгII отвечает за адаптационные процессы при острых нарушениях центральной гемодинамики, регулирует водно-солевой гомеостаз, вазоконстрикцию и АД, хроническая же гиперстимуляция оказывает патологическое воздействие на органы и системы, вызывая их дисфункцию, приводя к органной недостаточности [2; 5; 79; 243; 253; 257; 278]. Гиперфункция РААС играет ведущую роль в развитии метаболического синдрома, АГ, ИБС, атеросклероза, ХСН, ХБП, диабетической нефропатии и др. [2; 5; 79; 190; 243; 253; 257; 278]. Кроме того, длительная экспозиция избыточных концентраций АнгII играет важную роль в поражении органов-мишеней и приводит к развитию гиперплазии и гипертрофии ГМКС, гипертрофии и ремоделированию миокарда, ИМ, АГ, атеросклероза и ренального фиброза [2; 5; 79; 166; 243; 253; 257; 278].

АнгII продуцируется системно циркуляторной РААС и локально – тканевой РААС [63; 108; 165]. Биологические реакции АнгII опосредованы его взаимодействием с двумя высокоаффинными рецепторами, связанными с G-белками: рецепторами к АнгII 1-го и 2-го типа (AT1R и AT2R, соответственно) [63; 68; 167; 213; 258]. Все классические эффекты АнгII, включая вазоконстрикцию, влияние на клеточный рост и дифференцировку, а также эффекты, направленные на водно-электролитный гомеостаз, проявляются вследствие стимуляции AT1R, расположенных на плазматической мембране клеток. Более того, большинство патологических эффектов АнгII также опосредованы AT1R [63; 68; 167; 258].

В отличие от циркулирующей РААС, для которой характерна регуляция гомеостаза на уровне организма, локальные РААС проявляют пара- и аутокринные влияния, направленные на поддержание локальных гомеостатических параметров в тканях и органах [108; 165; 244; 278]. Компоненты тканевых РААС представлены в миокарде, сосудистой стенке, жировой ткани, причем в отсутствие заболеваний они определяются в незначительном количестве, а при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) определяется их выраженная экспрессия [79; 108; 162; 165; 244; 278]. Гиперактивность тканевой РААС обуславливает морфологические и функциональные нарушения в органах и тканях, в которых она экспрессируется. Значение локальных РААС в развитии и течении ССЗ, по мнению ряда исследователей, сопоставимо с таковым циркулирующей: именно активации тканевых РААС отводят важнейшее место в формировании сердечно-сосудистого ремоделирования, развития ХСН, сахарного диабета 2-го типа и ХБП [2; 68; 79; 108; 162; 190; 244; 278].

Более 90% АнгII синтезируется в тканях органов-мишеней. В них же содержатся ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) и рецепторы к АнгII. Таким образом, эти ткани являются как местом синтеза АнгII, так и мишенью для его воздействия [63; 108; 278; 300]. Синтезированный АнгII быстро связывается со своими рецепторами, плотность которых в тканях при АГ обычно высока. При этом высокая активность тканевого АнгII не зависит от плазменных уровней ренина и ангиотензиногена [63; 108; 257].

Чрезмерная активация рецепторов AT1R вызывает сужение сосудов, ЭД, воспаление, гипертрофию и ремоделирование сосудистой стенки [68; 213]. Стимуляция AT1R активирует трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) и митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК), повышает тканевую экспрессию генов матричных металлопротеиназ (ММП) – ММП-1, ММП-2, ММП-9 и их тканевого ингибитора (ТИМП-1), ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), фактора роста соединительной ткани (CTGF), и, в результате, приводит к клеточной пролиферации,

гиперпродукции внеклеточного матрикса, воспалению и фиброзированию [63; 158; 208, 268; 278; 292].

Стимуляция рецептора AT1R также повышает активность NADPH-оксидазы (NOX), увеличивая образование активных форм кислорода (АФК), которые также повышают экспрессию вышеупомянутых целевых генов [66; 203; 206]. Большого внимания заслуживает повышение активности NOX под воздействием АнгII в клетках эндотелия и ГМКС, в результате чего повышается уровень АФК, таких как супероксид и пероксид водорода, в сосудистой стенке. АФК активируют множественные сигнальные пути, включая MAPK, тирозинкиназу, фосфатазы, кальциевые каналы, и чувствительные к активному кислороду транскрипционные факторы, что в итоге приводит к клеточной пролиферации, повышенной экспрессии провоспалительных генов, синтезу белков внеклеточного матрикса (коллаген, эластин, фибриллин, фибронектин, протеогликаны) и ускорению апоптоза [63; 66; 203]. Недавние исследования продемонстрировали роль АнгII-опосредованной активности TGF- β в формировании сосудистых аневризм [162].

Альдостерон – минералокортикоидный гормон, синтезируемый клубочковой зоной коры надпочечников и некоторыми другими тканями (стенка артерий и др.). Регуляция синтеза альдостерона осуществляется преимущественно АнгII, в меньшей степени – адренкортикотропным гормоном, дофамином и натрийуретическими гормонами [40; 174; 267].

Классическая роль альдостерона заключается в регуляции электролитного баланса путем повышения реабсорбции натрия и воды и снижения реабсорбции калия и магния в почечных канальцах. Это приводит к возрастанию объема циркулирующей крови, повышению АД и гипокалиемии. Свои эффекты альдостерон реализует путем воздействия на цитоплазматические минералокортикоидные рецепторы (МКР) [14; 40; 144; 174; 200; 267]. Помимо роли, связанной с регуляцией ионного гомеостаза, альдостерон, независимо от влияния на АД, участвует в процессах

воспаления, ремоделирования и фиброза в органах-мишенях [40; 46; 89; 144; 189]. Это обусловлено тем, что МКР имеются в кардиомиоцитах, эндотелиальных клетках и фибробластах, а альдостерон может локально синтезироваться в структурах стенки интрамиокардиальных артерий, сосудов головного мозга и, соответственно, воздействовать на органы непосредственно в месте его секреции [46; 144; 189; 200]. Кроме того, альдостерон увеличивает местный синтез АПФ и АнгII, а также плотность рецепторов AT1R, поддерживая гиперактивацию тканевых РААС и усугубляя вышеописанные процессы [144; 299]. Таким образом, помимо системных эффектов, альдостерон оказывает мощное воздействие на тканевом уровне: вызывает ЭД и вазоспазм, создавая условия для ремоделирования сосудистой стенки и прогрессирования атеросклероза, влияет на развитие и прогрессирование ГЛЖ, ИБС и ХСН [14; 83; 139; 169; 200; 299].

Активация МКР может происходить под воздействием не только альдостерона, но и других лигандов; на этой основе делают вывод о том, что в развитии ССЗ играет роль не только альдостерон, но и непосредственно МКР [14; 83; 169; 189]. Подтверждением этому служит высокая эффективность применения антагониста МКР спиронолактона у пациентов с АГ, ИБС и ХСН с исходно нормальным уровнем альдостерона в крови [4; 7; 46; 83; 256]. Это позволяет предполагать перспективность органопротекторного потенциала блокирования МКР при различных ССЗ.

1.2. Генетические аспекты АГ

Эссенциальная АГ – мультифакторное заболевание, обусловленное как воздействием факторов внешней среды, так и влиянием конституциональных, в т. ч. наследственных, факторов [43; 50; 135; 247]. Роль генетических факторов в развитии АГ несомненна, однако конкретные механизмы реализации генетической предрасположенности к развитию АГ

до сих пор не установлены [5; 10; 124; 201; 214; 247; 295]. Попытки связать возникновение АГ с мутацией уникального гена или группы генов не увенчались успехом, за исключением двух редко встречающихся ее форм: синдрома Лиддла (аутосомно-доминантное заболевание в результате мутации гена, кодирующего бета- и/или гамма-части амилорид-чувствительных натриевых каналов почек) и первичного глюкокортикоид-зависимого альдостеронизма (мутация Р-субъединицы натриевого канала эпителия почечного канальца) [201; 209; 214].

С целью выяснения механизмов генетической предрасположенности к АГ проведено множество исследований, в результате которых были идентифицированы полиморфизмы десятков генов-кандидатов, которые могли бы быть маркерами развития эссенциальной АГ [29; 71; 124; 178; 214; 247; 253]. При этом особое внимание ученых было уделено изучению полиморфизмов генов РААС, играющей ключевую роль в контроле АД, регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы и ее ремоделировании [29; 31; 60; 71; 124; 156; 214; 247; 253; 276]. Для некоторых из них, таких как гены ангиотензиногена и АПФ, в большинстве исследований была показана достоверная ассоциация с АГ [60; 126; 201; 253; 276]. Для других же генов (ген проренина, ренина, *AT1R*) такая ассоциация на сегодняшний день остается недоказанной из-за противоречий в результатах исследований [71; 124; 126; 135; 253]. Неоднородность полученных данных можно объяснить сложностью регуляции АД, наличием межгенных взаимодействий, эпигенетическими факторами, популяционными и этническими особенностями исследованных групп, различиями подбора групп пациентов, влиянием окружающих факторов. В целом, на сегодняшний день не существует данных, позволяющих в полной мере оценить вклад той или иной мутации генов РААС в развитие АГ [10; 21; 71; 124; 253]. Для изучения генетических предпосылок АГ требуется продолжение исследований. Современными подходами в изучении генетических аспектов АГ являются широкомасштабный скрининг генов-кандидатов, комплексный анализ

полиморфизмов сразу нескольких генов с использованием биочипов, анализ межгенных взаимодействий с оценкой их вклада в развитие АГ. Новым перспективным направлением в генетике АГ является изучение эпигенетической регуляции генов, вовлеченных в развитие АГ. При этом особый интерес представляет собой явление РНК-интерференции, представляющей собой подавление экспрессии генов с участием микро-РНК [81; 98; 295].

Микро-РНК – класс эндогенных, коротких, длиной 20-23 нуклеотида, некодирующих молекул РНК, регулирующих генную экспрессию на посттранскрипционном уровне [81; 82; 98; 126; 152; 195; 199; 241; 295]. Микро-РНК влияют на экспрессию около 60% всех белок-кодирующих генов человека и участвуют в регуляции таких биологических процессов, как клеточная дифференцировка, пролиферация клеток, развитие, апоптоз и множество патологических процессов, таких как рак, болезнь Альцгеймера и ССЗ [82; 126; 137; 195; 199; 241].

Явление РНК-интерференции основано на взаимодействии молекул микро-РНК и матричной РНК (мРНК) [81; 98; 126; 152; 170]. Участки связывания микро-РНК и мРНК расположены в некодирующем участке мРНК. Взаимодействие между молекулами микро-РНК и мРНК происходит по принципу комплементарности: для этого необходимо, чтобы участок связывания мРНК был комплементарен как минимум 6-8 нуклеотидам такового микро-РНК. В зависимости от степени комплементарности, микро-РНК могут либо ингибировать трансляцию, либо вызывать деградацию мРНК [81; 98; 126; 152; 170].

Интересно, что на комплементарность между микро-РНК и мРНК могут влиять точечные мутации генов, расположенные в участках связывания мРНК. Так, однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), меняя последовательность нуклеотидов мРНК, могут влиять на ее комплементарность тем или иным микро-РНК. Другими словами, ОНП могут создавать, либо разрушать участки связывания с микро-РНК, тем самым

приводя к нарушению регуляции экспрессии гена [125; 126; 198; 273]. Логично предположить, что ОНП, расположенные в участках связывания генов РААС с микро-РНК, могут влиять на микро-РНК-опосредованную регуляцию экспрессии генов РААС и способствовать предрасположенности к сердечно-сосудистой патологии, в том числе АГ. Наше внимание привлекли исследования, впервые показавшие возможность влияния микро-РНК-155 на экспрессию гена *AT1R* и плотность рецепторов AT1R в тканях в зависимости от представленного варианта полиморфизма A1166C [125; 126; 198; 273].

Ген рецептора *AT1R* локализован на длинном плече 3-й хромосомы в локусе 3q21-q25, содержит 5 экзонов, его размер составляет 55 тысяч пар оснований [126; 258]. Основная функция рецептора – связывание АнгII и передача сигналов вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечным клеткам. В настоящее время известно около 20 полиморфных участков *AT1R* [126; 258]. Для изучения ассоциации с полигенными наследственными заболеваниями наиболее часто использовался однонуклеотидный полиморфизм A1166C (точечная мутация, заключающаяся в замене аденина (A) на цитозин (C) в положении 1166 последовательности гена *AT1R*).

В результате исследований полиморфизма A1166C удалось выявить ассоциацию аллеля C и генотипа CC с АГ [102, 270], ГЛЖ [78], жесткостью аорты [269], ИМ [60; 202], ХСН [78], аневризмой брюшной аорты [126] и увеличенным уровнем оксидативного стресса при сердечной недостаточности [126; 300]. В то же время, в ряде других исследований показано отсутствие достоверной ассоциации АГ с данным полиморфизмом [61; 64; 65; 126].

Учитывая тот факт, что полиморфизм A1166C расположен в некодирующем (т. е. не участвующем непосредственно в передаче генетической информации) участке гена *AT1R*, его функциональная значимость всегда оставалась под вопросом. И только в 2006 г. Martin M. M. и соавт. впервые продемонстрировали механизм, позволяющий объяснить возможное влияние данного полиморфизма на развитие и течение ССЗ [198].

Было показано, что участок гена *AT1R*, включающий в себя полиморфизм A1166C, может взаимодействовать со специфической микро-РНК – микро-РНК-155 и приводить к подавлению экспрессии гена *AT1R* [198].

Взаимодействие микро-РНК-155 и A1166C возможно лишь при АА-варианте данного полиморфизма, т. к. только в этом случае имеется область комплементарности между микро-РНК-155 и мРНК-мишенью *AT1R*. В присутствии же С-аллеля (т. е. при вариантах АС или СС) эта комплементарность нарушается [125; 126; 198; 273]. Исходя из этого, наличие С-аллеля полиморфизма A1166C уменьшает способность микро-РНК-155 взаимодействовать с геном *AT1R*, что приводит к усиленной экспрессии гена *AT1R*, и, следовательно, увеличению синтеза рецептора *AT1R*, что было впервые подтверждено этими же авторами в экспериментальных исследованиях *in vitro* [125; 126; 198; 273]. Так, было показано, что микро-РНК-155 и ген *AT1R* ко-экспрессируются в одних и тех же видах клеток человека: фибробластах, гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов и мононуклеарных клетках крови, причем, в зависимости от представленного генотипа гена *AT1R*, микро-РНК-155 может по-разному влиять на плотность рецепторов *AT1R* в них. После переноса микро-РНК-155 в ГМКС авторы наблюдали более высокие уровни *AT1R* в этих клетках в присутствии аллеля С полиморфизма A1166C, чем при генотипе АА, и в итоге продемонстрировали, что полиморфизм A1166C может приводить к увеличению плотности *AT1R* в ГМКС [125; 126; 198; 273]. До настоящего момента не проведено ни одного исследования по изучению экспрессии микро-РНК-155 и плотности рецепторов *AT1R* в сосудах, изолированных от пациентов с сердечно-сосудистой патологией, в т. ч. АГ, с различными вариантами полиморфизма гена *AT1R*.

Учитывая важную роль *AT1R* в сердечно-сосудистом ремоделировании, потенциальная возможность воздействовать на количество рецепторов в органах и тканях, по мнению Martin M.M. [125; 126; 198; 273] и соавт. весьма перспективна. В представленной работе одной из задач явилось

исследование данного феномена (но не в культурах клеток, как описано в литературных источниках, а в клетках сосудов пациентов с АГ и атеросклерозом).

1.3. Диагностика субклинического поражения сердца и сосудов при АГ

Наиболее чувствительным и предпочтительным методом в определении ГЛЖ в настоящее время является эхокардиография (ЭхоКГ) [19; 23; 41; 43; 50]. Обязательными эхокардиографическими параметрами в диагностике ГЛЖ являются измерение толщины задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), межжелудочковой перегородки (МЖП), конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ, определение ММЛЖ и индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) [17; 19; 23; 34; 41; 43; 50; 141; 232]. Эхокардиографические показатели ГЛЖ являются независимыми факторами риска развития ССЗ и смерти от них [19; 23; 41; 43; 50; 80]. Критериями ГЛЖ является ИММЛЖ более 95 г/м^2 у женщин и более 115 г/м^2 у мужчин [17; 19; 23; 34; 41; 43; 50; 141; 232]. ЭхоКГ также позволяет выявить диастолическую и систолическую дисфункцию ЛЖ, размеры левого предсердия, оценить структуру восходящего отдела аорты и клапанного аппарата сердца [17; 34; 141; 232].

В современных рекомендациях по лечению АГ зафиксирована необходимость оценки показателей, характеризующих состояние сосудистой стенки [19; 23; 41; 43; 50]. Для этого рекомендовано проводить УЗИ сонных артерий с определением ТКИМ и выявлением атеросклеротических бляшек, определять лодыжечно-плечевой индекс в качестве маркера поражения артерий нижних конечностей; и скорость распространения пульсовой волны, как универсального показателя жесткости артериальной стенки [19; 23; 41; 43; 50; 86]. Кроме того, в рекомендациях обсуждается необходимость выявления ЭД – неотъемлемой части сердечно-сосудистого континуума и важного маркера ремоделирования сосудов. При этом констатируется, что на

сегодняшний день накоплено недостаточно данных о клинической и прогностической значимости методик по оценке ЭД у больных с АГ [43; 50].

В реальной клинической практике для оценки раннего развития атеросклероза наиболее широко используется определение ТКИМ сонных артерий. ТКИМ сонных артерий – независимый предиктор развития ССЗ и их осложнений, таких как инсульт и ИМ [19; 23; 41; 43; 50; 96]. Определение ТКИМ сонных артерий является простым и неинвазивным ультразвуковым методом. Помимо определения ТКИМ, ультразвуковое исследование позволяет одновременно оценить и другие важные параметры: диаметр артерий, наличие атеросклеротических бляшек, их особенности и строение, степень стеноза сосуда. Кроме того, дуплексный режим сканирования каротидных артерий дает возможность также оценить и скоростные характеристики кровотока в них с определением специальных индексов, таких как пульсативный индекс (PI) и индекс резистивности (RI), характеризующих сосудистую резистентность и, косвенно, жесткость исследуемых артерий [53; 70]. В исследованиях показано, что RI и PI коррелируют с ТКИМ и являются суррогатными маркерами атеросклероза и предикторами кардиоваскулярной и общей смертности, возможно даже в большей степени, чем ТКИМ [74; 192; 277]. Комплексная оценка ТКИМ сонных артерий и индексов RI и PI рассматривается как доступный и точный метод оценки морфологических и функциональных изменений сосудистой стенки практически на всех стадиях развития ее ремоделирования и помогает более точно классифицировать пациентов по степени сердечно-сосудистого риска [192].

Перспективным направлением в оценке сосудистого ремоделирования является оценка ЭД как ключевого звена атерогенеза [37; 50; 129; 146; 177; 218; 282; 288]. ЭД является наиболее ранним признаком поражения сосудов, возникающим еще до развития атеросклероза [24; 37; 128]. В норме эндотелий непрерывно высвобождает релаксирующие факторы, прежде всего оксид азота (NO), для поддержания сосудов в постоянном состоянии

дилатации. При ЭД образуется дисбаланс между выработкой эндотелием вазодилатирующих и констриктивных стимулов в сторону увеличения последних, что приводит к повышению сосудистого тонуса, развитию внутрисосудистого воспаления, изменению структуры сосудистой стенки, атерогенезу [24; 128; 129; 146; 177; 282]. На способности эндотелия синтезировать вазодилатирующие субстанции (в первую очередь NO) в ответ на медикаментозные или физические раздражители основывается большинство методов оценки ЭД, при этом особенно широко используемым в оценке ЭД является окклюзионный тест или проба с реактивной гиперемией [37; 218; 288]. Суть метода заключается в оценке изменения диаметра и скоростных характеристик кровотока в плечевой артерии в ответ на ее временную окклюзию пневматической манжетой. Реактивность плечевой артерии коррелирует с реактивностью сонных и коронарных артерий, что позволяет проецировать полученные результаты на них [37; 218; 288]. Проба с реактивной гиперемией – достаточно простой, неинвазивный и информативный метод диагностики ЭД.

1.4. Гипотензивная терапия

Основной задачей лечения АГ является снижение сердечно-сосудистого риска [1; 19; 23; 41; 43; 50; 227]. Большинству больных с АГ требуется проведение медикаментозной терапии, которая должна начинаться как можно раньше и продолжаться постоянно, в течение всей жизни [1; 19; 23; 41; 43; 50]. Наряду с медикаментозным лечением, неотъемлемой частью терапии АГ является проведение мероприятий, направленных на коррекцию факторов риска ССЗ [1; 19; 23; 41; 43; 50]. С целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза (уменьшения риска развития ИМ и инсульта, ХСН и ХБП, предотвращения или замедления поражения органов-мишеней) необходимо добиваться устойчивого достижения целевых уровней АД [1; 19; 23; 41; 43; 50; 171].

Медикаментозное лечение АГ основывается на применении 5 основных групп препаратов [1; 19; 23; 41; 43; 50], имеющих большую доказательную базу по влиянию на прогноз и органопroteкцию: диуретиков, ингибиторов АПФ (ИАПФ), антагонистов рецепторов к АнгII (АРАII или сартанов), блокаторов кальциевых каналов (БКК), бета-адреноблокаторов (при наличии специфических клинических ситуаций, таких как, ХСН, ИБС, перенесенный ИМ, необходимость контроля ритма) [1; 19; 23; 41; 43; 50]. Препараты второй линии (альфа-адреноблокаторы, препараты центрально действия и антагонисты МКР) могут применяться в дополнение к основным гипотензивным средствам в случаях, когда невозможно достичь целевых значений АД, например, при резистентной АГ, а также в отдельных клинических случаях, в которых препараты второй линии имеют доказанные преимущества [1; 19; 23; 43; 50]. Гипотензивные препараты могут использоваться как в виде моно-, так и в виде комбинированной терапии. В настоящее время к широкому применению рекомендована комбинированная гипотензивная терапия с использованием комбинаций из двух, трех и более препаратов уже на начальном этапе лечения [1; 19; 23; 38; 41; 43; 50]. Комбинированная терапия позволяет более быстро и эффективно снижать и контролировать АД, более безопасна и увеличивает приверженность больного к лечению. Воздействуя на различные звенья патогенеза АГ, лекарственные комбинации дают возможность использовать препараты в более низких дозах, а рациональные сочетания позволяют одному медикаменту нивелировать и предупреждать побочные эффекты другого [1; 19; 23; 41; 43; 50].

В связи с особенностями данной работы приводим более подробную информацию о применении используемых в исследовании классов препаратов.

Сартаны являются одним из самых молодых и востребованных классов гипотензивных средств. Исследование ЭССЕ-РФ показало, что в России ежегодно наблюдается увеличение числа больных, принимающих эту группу

препаратов [33]. Это обусловлено не только выраженным гипотензивным эффектом данного класса, но и хорошей (сравнимой с плацебо) переносимостью, метаболической нейтральностью, а также большой доказательной базой по улучшению сердечно-сосудистого прогноза и органопротекции. Напрямую воздействуя на рецепторы AT1R, сартаны блокируют патофизиологические эффекты АнгII независимо от пути его образования, что обеспечивает более полную блокаду РААС, чем при применении ИАПФ. Гипотензивное действие сартанов обусловлено снижением ОПСС, уменьшением реабсорбции натрия в почечных канальцах, уменьшением активности РААС и симпатической нервной системы. Блокада рецепторов AT1R приводит к снижению тонуса сосудистой стенки, способствует регрессии гипертрофии стенки сосудов и ГЛЖ, уменьшению сосудистой и миокардиальной жесткости, улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ [3; 12; 15; 18; 19; 35; 50; 90; 227; 289]. Лучшая переносимость сартанов в сравнении с ИАПФ обусловлена значительно меньшим их влиянием на систему брадикинина [18; 32; 248; 289].

По влиянию на уровень АД и органопротекцию сартаны сравнимы с ИАПФ [56; 289]. Сартаны обладают выраженными нефро-, кардио-, вазо- и церебропротекторными свойствами. АРАII рекомендованы для лечения АГ в целом, а также при сочетании АГ с ХБП и сахарным диабетом [3; 12; 15; 18; 56; 90; 112; 227]. Отдельные представители данного класса имеют дополнительные показания: острый коронарный синдром (валсартан), хроническая ИБС (валсартан, телмисартан); ХСН (валсартан, кандесартан, лозартан) [3; 19; 22; 23; 41; 56; 289]. Как и ИАПФ, сартаны не следует использовать у беременных [3; 19; 22; 23; 41; 56; 289].

Одним из наиболее изученных сартанов является валсартан, эффективность которого доказана более чем в 150 клинических исследованиях с участием более 100000 больных [3; 12; 22; 90]. Валсартан является активным веществом, не требующим каких-либо метаболических превращений. Он прямо, необратимо и высокоспецифично связывается с

рецепторами AT1R, обеспечивая устойчивую блокаду всех известных эффектов АнгII [3; 12; 15; 90]. Прием валсартана характеризуется быстрым началом действия: его максимальная концентрация в крови наблюдается уже через 2 часа после приема. Валсартан выводится преимущественно с желчью и лишь 14-30% - с мочой, что является дополнительным преимуществом применения валсартана при почечной патологии [3; 12; 22; 32]. Валсартан не влияет на частоту сердечных сокращений, не вызывает ортостатической гипотензии, не вызывает синдрома отмены, не влияет на онкологический риск. Валсартан обеспечивает устойчивый контроль АД в течение суток и имеет переносимость, сравнимую с плацебо [3; 12; 22; 32]. Благоприятное влияние валсартана на сердечно-сосудистый, цереброваскулярный и почечный прогноз доказано в больших клинических исследованиях (VALUE [212; 281], VALIANT [164; 224], Val-HeFT [154; 291], MARVAL [112]). Валсартан снижает риск развития ИМ, способствует регрессии ГЛЖ, уменьшает микроальбуминурию и протеинурию у больных с АГ и диабетической нефропатией, улучшает когнитивную функцию у пожилых [3; 12; 15; 90]. Валсартан обладает доказанными ангиопротективными свойствами [3]. На фоне терапии валсартаном наблюдалось снижение центрального АД и скорости пульсовой волны – показателей жесткости сосудистой стенки, увеличение продукции NO, улучшение функции эндотелия, уменьшение выраженности атеросклероза в сонных артериях [32; 114]. Кроме того, привлекательной особенностью валсартана является его положительное влияние на функцию тромбоцитов: применение валсартана в исследованиях сопровождалось снижением агрегации тромбоцитов, снижением частоты тромботических осложнений (ИМ, инсультов), снижением риска рестеноза стента [290].

Антагонисты МКР (АМКР) – спиронолактон и эплеренон – наиболее востребованы в лечении ХСН и постинфарктных больных [7; 25; 46; 47; 83; 251], а при АГ до недавнего времени имели ограниченные показания к применению. Сейчас же они все шире используются в комплексной терапии

АГ в качестве четвертого препарата (в добавление к традиционным «тройным» комбинациям, составленным из ИАПФ или сартана, тиазидного диуретика и БКК) [3; 19; 23; 41; 43; 50]. Спиронолактон и эплеренон отличаются по молекулярной структуре, фармакокинетике и фармакодинамике [175; 245; 267]. Спиронолактон – неселективный АМКР. Он имеет аффинность к рецепторам прогестерона, андрогенов, глюкокортикостероидов [175; 245; 267]. Эплеренон же обладает большей селективностью к МКР и лишь минимально связывается с рецепторами андрогенов и прогестерона [130; 245]. В то же время, спиронолактон обладает более выраженным сродством к МКР [175; 245; 267]. АМКР эффективно снижают АД как в виде комбинированного применения с препаратами других классов, так и в виде монотерапии [101; 121; 127; 130; 175; 263]. В исследованиях гипотензивный эффект АМКР был сравним с таковым ИАПФ и сартанов [122]. Кроме того, было показано, что АМКР снижают АД и уровни микроальбуминурии не менее эффективно, чем БКК [121; 175]. Эплеренон обладает лучшей переносимостью, чем широко используемый БКК амлодипин при сопоставимом влиянии на САД [121; 130]. Кроме того, в исследовании EPINESUS [272], сокращение общей смертности при ХСН, ассоциированное с приемом эплеренона, было более выражено у лиц с системной АГ в анамнезе. В исследовании PATHWAY-2 [50; 127; 263] спиронолактон, добавленный к трехкомпонентной комбинированной гипотензивной терапии с использованием ИАПФ (или сартана), БКК и диуретика, по сравнению с доксазозином и бисопрололом показал более выраженную гипотензивную эффективность. Органопротективный эффект АМКР заключается прежде всего в регрессе ГЛЖ и уменьшении микроальбуминурии [30; 175]. При АГ и ХСН альдостерон оказывает воздействие на механизмы, способствующие развитию и прогрессированию ССЗ: активацию NOX, окислительный стресс, снижение биодоступности NO и, в конечном счете, сосудистую дисфункцию [122]. При этом блокада спиронолактоном МКР приводит к уменьшению

воспаления, окислительного стресса, фиброза, ремоделирования, гипертрофии и улучшает сердечную и сосудистую функцию [30; 90; 200].

Учитывая низкий риск развития побочных эффектов АМКР у лиц с нормальной функцией почек, добавление АМКР к препаратам первого ряда может быть целесообразно у пациентов с ГЛЖ [4].

Существуют исследования, в которых непосредственно сравнивались два наиболее популярных АМКР спиронолактон и эплеренон у лиц с АГ. В многоцентровом, двойном, слепом, плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с мягкой или умеренной АГ, оценивалась эффективность, безопасность и переносимость обоих АМКР. Было показано, что эплеренон в дозе 100 мг в сутки на 25% менее эффективно снижал АД, чем спиронолактон в той же дозе, что продемонстрировало более мощные гипотензивные свойства спиронолактона [121]. Те же тенденции были выявлены и при вторичной АГ при первичном альдостеронизме [104]. Более мощный и длительный гипотензивный эффект спиронолактона вероятно связан с более длительным периодом полураспада его активных метаболитов по сравнению с эплереноном [175].

Данные исследований предполагают, что спиронолактон более эффективен в лечении АГ, чем эплеренон, и является наиболее предпочтительным АМКР в лечении как эссенциальной, так и вторичной АГ [175; 251]. В то же время при развитии побочных эффектов на фоне приема спиронолактона (в первую очередь, гинекомастии), целесообразно переходить на терапию эплереноном в более высоких дозировках [175; 251]. На сегодняшний день АМКР в качестве гипотензивных препаратов используются достаточно редко. Текущие рекомендации рассматривают АМКР как препараты второй линии, применение которых ограничивается лишь резистентной АГ (за исключением пациентов с первичным альдостеронизмом, где АМКР являются основными препаратами) [19; 41 50; 251]. Исследования, демонстрирующие эффективность, безопасность и

органопroteкцию АМКР, возможно, позволят расширить показания для их применения у гипертоников.

АГ остается важнейшей проблемой здравоохранения. Продолжение исследований по изучению этиологии и патогенеза АГ, оптимизации гипотензивной и органопroteктивной терапии остаются актуальными и сегодня. Особый интерес представляет дальнейшее изучение генетических механизмов развития АГ и, в особенности, эпигенетической регуляции передачи наследственной информации, а также непосредственной ассоциации генетических особенностей и морфофункциональных изменений в органах и тканях при ССЗ. Также необходимо продолжение изучения влияния комбинированной гипотензивной терапии с использованием валсартана и спиронолактона на течение и прогноз АГ и ее протекторных возможностей.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методы исследования.

Под проспективным наблюдением находились 102 больных с артериальной гипертензией (АГ) (51 мужчин и 51 женщин, 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 мужчин 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 проспективное 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 ангиотензина II 1 типа (AT1R) в гладкомышечных клетках сосудов (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. Далее приводится раздельная характеристика методов исследования, использовавшихся в группах А и Б.

В группе А диагностику АГ, выделение степеней и стадий АГ проводили согласно рекомендациям Российского Кардиологического Общества и Европейского общества Кардиологов [41; 50]. Симптоматический характер АГ во всех случаях исключался при стандартном лабораторном и инструментальном обследовании.

У всех больных оценивали жалобы, проводили сбор анамнеза, выполняли объективное исследование, измеряли уровни артериального

давления (АД, аппарат фирмы A&D, модель UA-911 ВТ-С, Япония). После первого визита в основной группе в течение 7 дней отменяли все гипотензивные препараты (период «отмывания»). После этого с использованием стандартных методик определяли уровни глюкозы, креатинина (с подсчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI), общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов, аминотрансфераз и калия в сыворотке крови [16]. Эти же показатели определяли в конце исследования (через 12 месяцев). Кроме того, в начале исследования оценивали уровень альдостерона в сыворотке крови методом иммунохемилюминесцентного анализа на аппарате Liaison (DiaSorin, Италия).

Электрокардиографическое исследование (ЭКГ) проводили в динамике, по общепринятым методикам на аппарате MEDIANA YM412i (Корея).

Всем больным неоднократно проводили амбулаторное мониторирование АД (АМАД) прибором «Кардиотехника 04-АД-3/12Р» (фирма «ИНКАРТ», г. Санкт-Петербург, Россия) после периода отмывания и в конце исследования. Анализ результатов АМАД проводили по стандартной методике [11; 26] с определением показателей среднедневного и средненочного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), показателей вариабельности АД, индексов времени гипертензии, пульсового АД (ПАД), утреннего подъема САД и ДАД и его скорости. Также оценивали степень ночного снижения АД – суточный индекс (СИ), характеризующий степень снижения САД и ДАД ночью, в зависимости от которого выделяли 4 категории пациентов: «dipper» – нормальное снижение АД ночью (СИ 10-20%), «non-dipper» – недостаточное ночное снижение АД (СИ 0-10%), «over-dipper» – избыточное снижение АД ночью (СИ > 20%), «night-peaker» – гипертензия в ночное время (СИ < 0).

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполняли у всех больных в начале исследования и в динамике на ультразвуковой диагностической системе TOSHIBA Xario (Япония) с использованием

датчиков с частотой 2,5-3,0 МГц, оснащенных импульсным, непрерывно-волновым, тканевым и цветным доплером.

В соответствии со стандартными рекомендациями [17; 34; 141; 232], исследование проводили после 15-минутного отдыха, при спокойном дыхании на выдохе, в положении больного лежа на левом боку из левой и правой парастернальных позиций, по длинной и короткой осям, из верхушечной позиции, а также из субкостального доступа. С целью стабилизации гемодинамического состояния больным перед исследованием рекомендовали придерживаться привычного распорядка и избегать чрезмерных физических нагрузок. Эхокардиографические измерения выполнялись в течение трех кардиальных циклов. Для последующего анализа вычислялись средние значения соответствующих показателей.

При ЭхоКГ стандартным образом оценивали размеры камер сердца, толщины стенок левого желудочка (ЛЖ), подсчитывали индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), относительную толщину стенки ЛЖ (ОТСЛЖ) по формуле $ОТСЛЖ = (\text{толщина межжелудочковой перегородки ЛЖ в диастолу} + \text{толщина задней стенки ЛЖ в диастолу}) / \text{конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР)}$, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. Критерием гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) считали уровни ИММЛЖ $> 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин и $> 95 \text{ г/м}^2$ для женщин. ГЛЖ подразделяли на умеренную (ИММЛЖ $115\text{--}130 \text{ г/м}^2$ у мужчин и ИММЛЖ $95\text{--}110 \text{ г/м}^2$ у женщин) и выраженную (ИММЛЖ $> 130 \text{ г/м}^2$ у мужчин и ИММЛЖ $> 110 \text{ г/м}^2$ у женщин). Выделяли концентрическую ГЛЖ (ИММЛЖ повышен, ОТСЛЖ $\geq 0,42$) и эксцентрическую ГЛЖ (ИММЛЖ повышен, ОТСЛЖ $< 0,42$). Также устанавливали наличие концентрического ремоделирования ЛЖ (ИММЛЖ – норма, ОТСЛЖ $\geq 0,42$) [17; 34].

Для оценки диастолической функции ЛЖ использовали параметры трансмитрального кровотока, по данным доплерографического исследования. Измеряли пиковую скорость раннего (Е) и позднего (А) потоков, вычисляли их отношение Е/А.

Всем больным в начале и в конце исследования выполняли ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (УЗИ БЦА) в режиме дуплексного сканирования (ультразвуковая диагностическая система TOSHIBA SSA-580A, Япония). Проводили измерение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий, оценку атеросклеротических бляшек общих сонных артерий (ОСА), пиковой систолической скорости и минимальной диастолической скорости кровотока в ОСА и внутренней сонной артерии (ВСА), среднюю по времени максимальную скорость кровотока (TAMX), по стандартным методикам подсчитывали индекс резистивности (RI) и пульсативный индекс (PI) [37].

60 больным из группы А в начале и в конце наблюдения проводили тест с реактивной гиперемией (РГ) [37; 218; 288]. Исследование выполняли в утреннее время, в положении лежа на спине, в тихом помещении, при температуре воздуха в кабинете 20–22°C. В течение суток перед проведением исследования исключали прием обильной пищи, курение, употребление кофе, тяжелые физические нагрузки. После 10-минутного отдыха проводили измерение исходного АД, а также диаметра плечевой артерии (ПА) и RI методом ультразвуковой доплерографии. Изображение ПА анализировали в продольном сечении на 5 см проксимальнее локтевой ямки. Через 5 минут осуществляли компрессию ПА: на плечо испытуемого накладывали манжету сфигмоманометра соответствующего размера, в ней создавали давление, превышающего исходное САД на 50 мм рт. ст. с обязательным контролем окклюзии ПА ультразвуковой доплерографией. Длительность компрессии составляла 5 минут, после чего быстро выпускали из манжеты воздух. Через 15 и 90 секунд после декомпрессии проводили измерение диаметра ПА и RI. Результат теста оценивали по приросту диаметра ПА после окклюзии. Нормальной реакцией ПА считали увеличение ее диаметра более чем на 10% [37; 218; 288].

Критериями включения пациентов в группу А явились: (1) возраст 40-80 лет; (2) АД более 140/90 мм. рт. ст.; (3) неэффективность применяемой

гипотензивной терапии либо ее отсутствие; (4) отсутствие общепринятых противопоказаний к назначению используемых гипотензивных средств; (5) наличие информированного согласия.

Критериями исключения из исследования явились: симптоматическая АГ; кризовое течение АГ; перенесенный инфаркт миокарда или инсульт; острые либо тяжелые хронические формы ИБС; тяжелые нарушения ритма и проводимости; хроническая сердечная недостаточность III-IV класса по NYHA; ХБП ≥ 4 стадии; декомпенсация сахарного диабета; злокачественные новообразования; наличие по данным УЗИ БЦА атеросклеротических бляшек; невозможность регулярных посещений врача; наличие в анамнезе алкоголизма, наркомании, психических расстройств.

Методом случайной выборки пациенты группы А были разделены на 2 группы: А1 (n = 55) и А2 (n = 47); существенных отличий между ними в распределении по полу, в средних значениях возраста, давности АГ, исходных уровней АД не было.

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 начальной дозе) в сочетании со спиронолактоном (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.); доза спиронолактона в группе А2 была фиксированной; 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. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Протокол исследования схематично представлен на рисунке 2.1.

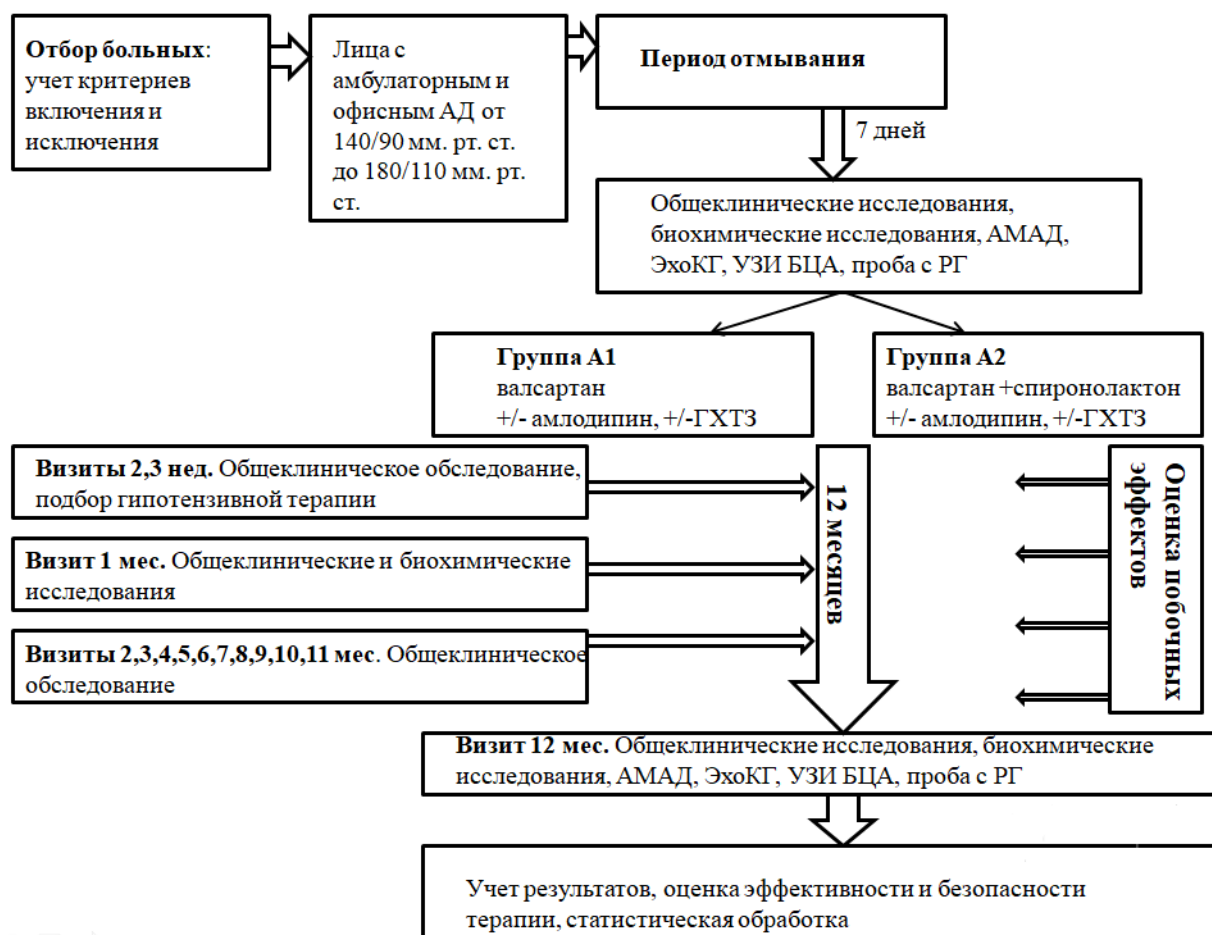


Рисунок 2.1. Схема протокола исследования эффективности гипотензивной терапии, основывающейся на валсартане и на комбинации валсартана со спиронолактоном, у больных с АГ.

Примечания: АМАД – амбулаторное мониторирование АД, ЭхоКГ – эхокардиография, УЗИ БЦА – ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, РГ – реактивная гиперемия, ГХТЗ – гидрохлортиазид.

В ходе повторных визитов особое внимание обращали на возможное развитие характерных для используемых лекарственных средств побочных эффектов, прежде всего, гиперкалиемии, гинекомастии у мужчин, повышения уровня креатинина и снижения СКФ.

С целью систематизации данных исследования и удобства обработки информации была разработана формализованная карта пациента, включающая в себя персональные данные пациента, анамнестические

данные, результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований, особенности терапии (Рисунок 2.2).

Паспортные данные: •Ф.И.О. _____ •Пол _____ •Возраст _____ •.....	Анамнез: •Курение _____ •Сах диабет _____ •Ожирение _____ •.....	ЭКГ: •ГЛЖ _____ •ИМ _____ •Нар ритма _____ •.....
ЭхоКГ: •КДР _____ •КСР _____ •ИММЛЖ _____ •.....	АМАД: •САД днем _____ •ДАД днем _____ •Вариабельность САД днем _____ •.....	
УЗИ БЦА: •ТКИМ ОСА _____ •Vmax ВСА _____ •Vmin ВСА _____ •.....	Проба РГ: •Диаметр ПА (исходно) _____ •Диаметр ПА (15 с) _____ •Диаметр ПА (90 с) _____ •.....	
Лабораторные: •ОХ _____ •Калий _____ •Креатинин _____ •.....	Лечение: •Валсартан _____ •Спиронолактон _____ •ГХТЗ _____ •.....	

Рисунок 2.2. Схема формализованной карты истории болезни для группы А.

Примечания: АМАД – амбулаторное мониторирование АД, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЭхоКГ – эхокардиография, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, УЗИ БЦА – ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, ОСА – общая сонная артерия, ВСА – внутренняя сонная артерия, Vmax- максимальная скорость кровотока; Vmin - минимальная скорость кровотока, РГ – реактивная гиперемия, ПА – плечевая артерия, ОХ – общий холестерин, ГХТЗ – гидрохлортиазид.

Группу Б составили больные с АГ и диагностированным мультифокальным атеросклеротическим поражением сосудов (по данным проводившихся ранее УЗИ БЦА, УЗИ артерий нижних конечностей, ангиографии коронарных артерий и артерий нижних конечностей), которым было запланировано проведение плановых оперативных вмешательств по поводу стенозирующих сосудистых поражений соответствующих бассейнов. 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. мед. н. Гнилорыбова А.М., д. мед. н. Родина Ю.В., к. мед. 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, группу Б2 составили 14 больных, которым проводилось аорто-коронарное шунтирование (для которого использовали а. thoracica interna – маммарную артерию, а также подкожные вены голени). У пациентов группы Б1 были резецированы участки атеросклеротически измененных артерий, у пациентов группы Б2 – участки неповрежденных атеросклерозом а. thoracica interna. Всего было исследовано 30 резецированных артерий.

В полученных участках артерий определяли экспрессию AT1R в ГМКС. Для этого полученный материал помещали в нейтральный забуференный 10% раствор формалина (pH 7,4) и фиксировали в течение 24 часов. После дегидратации кусочки заливали в парафин по стандартной методике. На ротационном микротоме ShandonFinesse 325 (ThermoScientific, США) изготавливали серийные гистологические срезы толщиной 4 мкм, которые затем окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Степень экспрессии AT1R в мышечном слое сосудов исследовали с помощью иммуногистохимической методики. Для этого исследования срезы помещали на покрытые адгезивом стекла SuperFrostPlus (Menzel, Германия). Для «демаскирования» антигенов регидратированные срезы подвергали термической обработке в растворе TargetRetrievalSolution (DAKO, Дания) с использованием микроволновой печи Samsung CE118KFR. После блокирования неспецифического связывания белков протеиновым блоком (DAKO) и эндогенной пероксидазной активности пероксидазным блоком (DAKO) наносили первичные антитела. Использовали поликлональные антитела (ПАТ) к Anti-AT1R (SIGMA, Швеция).

Визуализацию первичных антител проводили с помощью высокочувствительной полимерной системы детекции EnVision FLEX+ (DAKO). В качестве субстрата для пероксидазы хрена использовали DAB+ (DAKO). Препараты окрашивали гематоксилином Майера. Далее окрашенные срезы заключали в полусинтетическую среду Eukit (Kaltex, Италия). Микроскопию препаратов и морфометрические исследования проводили на микроскопе Olympus AX70 Provis (Olympus, Япония) с помощью программы анализа изображения Analysis 3.2 Pro (SoftImaging, Германия) согласно рекомендациям производителя программного обеспечения. В каждом случае иммуногистохимического исследования экспрессию маркера Anti-AT1R в виде цитоплазматического или мембранного окрашивания коричневого цвета изучали в 30 полях зрения при увеличении 200. Интенсивность окрашивания AT1R в мышечном слое артерий оценивали полуколичественно по проценту позитивных клеток согласно 3-х уровневой шкале: «-», отрицательный (отсутствие позитивно окрашенных клеток); «+», очаговая или слабая экспрессия (<50% позитивных клеток); «++», диффузная или сильная позитивная реакция (>50% позитивных клеток).

Кроме того, у пациентов группы Б определяли варианты полиморфизма A1166C гена AT1R. Для этого геномную ДНК, выделенную из мононуклеаров периферической крови, амплифицировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфических праймеров. Для выделения мононуклеарных клеток использовали цельную кровь из периферической вены, набранную в вакутайнеры с гепарином Venosafe (Terumo, Бельгия). Выделение проводили в несколько этапов: (1) 3 мл градиента плотности фиколл-урографина наливали в центрифужную мерную пробирку. Далее наслаивали кровь из вакутайнера на градиент, держа пробирку под углом 45°. (2) Центрифугировали при 3000 об/мин в течение 40 минут. (3) Полученное в результате лимфоидное кольцо отбирали в другую центрифужную пробирку, используя пипетку Пастера. Туда же

добавляли равное количество фосфатного буфера PBS, pH 7,2 (готовую навеску (10,2 гр) PBS (Euroimmun, Германия) растворяли в 1000 мл дистиллированной воды). (4) Центрифугировали при 3000 об/мин в течение 30 минут. (5) Отбирали надосадочную жидкость, а к осадку мононуклеаров добавляли 1 мл PBS и ресуспендировали его. (5) Центрифугировали при 3000 об/мин в течение 20 минут. (6) Отбирали надосадочную жидкость. Полученный осадок очищенных мононуклеарных клеток разводили буфером PBS, доводя их концентрацию до $2,5 \times 10^7$ клеток в 1 мл.

Нуклеиновую кислоту (ДНК) для постановки амплификации выделяли из мононуклеаров крови набором NucleoSpin® BloodQuickPure (MACHEREY-NAGEL GmbH & Co, Германия) на колонках. Для приготовления рабочего раствора протеиназы К в емкость, содержащую лиофилизированный фермент, добавляли указанный в инструкции объем протеиназного буфера BP и аккуратно перемешивали, не взбалтывая. Готовый рабочий раствор протеиназы К хранили в холодильнике при температуре 2-8°C. Чтобы приготовить рабочий раствор для отмывки, в емкость, содержащую буфер BQ2, добавляли указанный в инструкции объем C₂H₅OH (96%) и также осторожно перемешивали.

Лизирующий раствор готовили непосредственно перед выделением ДНК из расчета 200 мкл лизирующего буфера BQ и 25 мкл протеиназы К на одну пробу. В чистые эппендорфы объемом 1,5 мл вносили по 220 мкл готового лизирующего раствора и 200 мкл суспензии мононуклеаров, встряхивали на вортексе и осаждали капли с крышки центрифугированием в течение 5 секунд на 2000 об/мин. Инкубировали полученные образцы при температуре 70°C в течение 15 минут, встряхивая их каждые 2 минуты. По истечении времени инкубации, эппендорфы с образцами опять встряхивали, осаждали капли с крышек центрифугированием, добавляли к образцам по 200 мкл C₂H₅OH (96%), чтобы создать оптимальные условия для связывания ДНК с мембраной колонок, и снова тщательно перемешивали и осаждали капли.

Подготавливали колонки с собирательными пробирками по количеству выделяемых образцов. Маркировали и переносили в соответствующие колонки полученный лизат с этиловым спиртом. Центрифугировали 1 минуту при 12000 об/мин. При этом лизат проходил через колонку, на которой осаждалась ДНК, и стекал в собирательную пробирку. После центрифугирования колонки переносили в чистые собирательные пробирки, а использованные, содержащие процеженный лизат, выбрасывали. Затем колонки промывали, добавляя в них по 350 мкл готового раствора BQ2 и центрифугируя 3 минуты при 12000 об/мин. Вторая отмывка проводилась в том же режиме центрифугирования, но с использованием 200 мкл раствора BQ2.

После второй отмывки из пробирок удаляли жидкость отсасывателем медицинским ОМ-1 и подсушивали колонки, центрифугируя их 3 минуты при 12000 об/мин. в сухих собирательных пробирках. Затем пробирки удаляли, а колонки переносили в чистые промаркированные эппендорфы объемом 1,5 мл для последующего проведения элюции ДНК. Для этого стерильным наконечником с фильтром на центр мембраны колонки (не касаясь ее) наносилось 50 мкл элюирующего буфера ВЕ, предварительно нагретого до 70°C. Эппендорф с колонкой инкубировали при 65°C в течение 5 минут, после чего центрифугировали 1 минуту при 12000 об/мин. При этом раствор очищенной ДНК стекал в эппендорф, в котором она и замораживалась при -16 – -20°C до проведения амплификации, а колонка утилизировалась.

Полученный образец ДНК подвергали реакции амплификации в термоциклере BioRadiQ5 (BioRad, USA) с использованием набора TaqMan SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems, USA) [155] со специфическими праймерами: прямым 5'АТААТГТААГСТСАТССАССААГААГ3' и обратным 5'ТСТССТСААТТСТГААААГТАСТТАА3'. Данные наборы также включали в себя два флуоресцентных олигонуклеотидных зонда: специфичный к аллели 1 (А) зонд с флуорофором HEX и специфичный зонд

к аллели 2 (C) с флуорофором FAM. В пробирки для амплификации добавляли 13 мкл рабочей смеси для ПЦР (TaqManUniversal PCR MasterMix производства, AppliedBiosystems, США), по 2 мкл праймеров и 10 мкл ДНК, плотно закрывали пробирки крышками, встряхивали на вортексе, затем центрифугировали в течение 3 секунд. Затем пробирки ставили в термоциклер BioRadiQ5 (BioRad, USA), задавали программу смены температурных режимов по алгоритму: денатурация +95 °C - 10 минут, затем 40 циклов (денатурация - +92 °C 15 секунд, синтез комплементарной цепи - +60 °C 1 минута). Результат оценивали с использованием программного обеспечения прибора BioRadiQ5. Флуоресценцию измеряли при 60°C. При обнаружении аллеля 1 (A) прибор регистрировал сигнал по каналу HEX, при обнаружении аллеля 2 (C) - по каналу FAM, а у гетерозигот A/C регистрировался сигнал по двум каналам.

Всем больным группы Б проводили исследование уровня экспрессии микро-РНК-155 [285]. Для выделения микро-РНК использовали набор NucleoSpin[®] miRNA (MACHEREY-NAGEL GmbH & Co, Германия). Микро-РНК выделяли из мононуклеаров крови, разведенных буфером PBS до концентрации $2,7 \cdot 10^7$ кл/мл. Для получения клеточного лизата в эппендорф объемом 1,5 мл добавляли 300 мкл буфера ML и 250 мкл суспензии мононуклеаров, тщательно встряхивали на вортексе, осаждали капли с крышки центрифугированием в течение 5 секунд на 5000 об/мин. и инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут. Далее полученный лизат гомогенизировали, пропуская через NucleoSpin[®] фильтры и центрифугируя в течение 1 минуты при 11000g. Тем самым уменьшали вязкость лизата и очищали его от нерастворившегося дебриса. Если после центрифугирования в лизате, пропущенном через фильтр, образовывался осадок, осторожно отбирали надосадочную жидкость в стерильный эппендорф объемом 1,5 мл, а осадок утилизировали.

Затем переносили в стерильные промаркированные эппендорфы объемом 1,5 мл по 300 мкл каждого лизата от соответствующих пациентов и

добавляли к ним по 150 мкл этанола (96%) для создания оптимальных условий для связывания крупной РНК и ДНК. Пробирки закрывали и немедленно встряхивали на вортексе в течение 5 секунд, после чего инкубировали 5 минут при комнатной температуре.

Затем помещали NucleoSpin® РНК-колонки в промаркированные собирательные пробирки объемом 2 мл и загружали в них полученные образцы (включая преципитат, если он образовывался после добавления спирта в лизат). Центрифугировали колонки в течение 1 минуты при 14000 g. Затем колонки с осевшими на них ДНК и крупными молекулами РНК утилизировали и в дальнейшем работали с содержимым собирательной пробирки, в котором находились молекулы РНК малого размера.

Перед выделением микро-РНК проводили высаливание белков. Для этого переносили содержимое собирательных пробирок в промаркированные стерильные эппендорфы объемом 1,5 мл и добавляли к нему 350 мкл буфера МР, после чего тщательно встряхивали в течение 5 секунд. Центрифугировали 3 минуты при 11000g, чтобы осадить белок. Полученный супернатант, содержащий остатки белкового преципитата и небольшие молекулы РНК, помещали в колонки для удаления белка с промаркированными собирательными пробирками и центрифугировали 1 минуту при 11000g для полного удаления протеинов. Чтобы обеспечить оптимальные условия для связывания молекул РНК небольшого размера, содержимое собирательных пробирок переносили в промаркированный стерильный эппендорф объемом 1,5 мл, добавляли к нему 800 мкл буфера МХ и встряхивали на вортексе в течение 5 секунд. Помещали промаркированные NucleoSpin® мкРНК колонки в собирательные пробирки объемом 2 мл; не центрифугируя, переносили 725 мкл образца в соответствующую колонку и центрифугировали 30 секунд при 11000g. Затем содержимое собирательной колонки удаляли отсасывателем медицинским ОМ-1 и загружали в колонку оставшийся объем образца. Повторяли центрифугирование (30 секунд 11000g), утилизировали содержимое

собирающей пробирки и наливали в колонку 600 мкл буфера для отмывки MW1. Центрифугировали 30 секунд при 11000g; удаляли содержимое собирающих пробирок. Добавляли в колонку 700 мкл буфера для отмывки MW2 и снова повторяли центрифугирование и отбор содержимого собирающей пробирки. Затем в колонку добавляли 250 мкл буфера для отмывки MW2 и центрифугировали в течение 2 минут при 11000g.

После этого колонку переносили в стерильный промаркированный эппендорф объемом 1,5 мл, а собирающую колонку вместе с содержимым утилизировали. Не касаясь мембраны колонки, на ее центр стерильным пластиковым наконечником с фильтром наносили 30 мкл воды, очищенной от РНКаз, и инкубировали колонку при комнатной температуре в течение 1 минуты, после чего колонку вместе с эппендорфом центрифугировали 30 секунд при 11000g. Затем колонку утилизировали, а содержимое эппендорфа сразу же использовали для постановки реакции обратной транскрипции с целью получения комплементарной ДНК (кДНК).

Для проведения обратной транскрипции применяли набор TaqMan® MicroRNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США) [155]. Все компоненты набора хранили при -15°C – -25°C. Перед началом работы реактивы оставляли оттаивать на льду. Всю дальнейшую работу с набором также проводили на льду. В стерильном эппендорфе подходящего объема готовили реакционную смесь для обратной транскрипции (из расчета на 1 реакцию): 0,15 мкл смеси нуклеотидов, 1 мкл фермента, 1,5 мкл буфера, 0,19 мкл ингибитора РНКаз, 4,16 мкл воды, свободной от нуклеаз. Полученный раствор аккуратно перемешивали пипетированием, не встряхивая на вортексе, и вносили по 7 мкл в стерильные промаркированные эппендорфы объемом 0,2 мл. Измеряли концентрацию и чистоту РНК на спектрофотометре Genesys 10UV (ThermoSpectronic, США) при длине волны 260 нм и разводили ее водой, свободной от нуклеаз, доводя концентрацию до 10 нг/мкл. Затем в соответствующие пробирки вносили по 5 мкл РНК и осторожно пипетировали.

Размораживали праймеры для обратной транскрипции, специфичные к микро-РНК-155. В качестве внутреннего контроля использовали малую ядерную РНК (мяРНК, snRNA) snU6. Для анализа применяли праймеры TaqMan® MicroRNA Reverse Transcription (RT) Kit (Applied Biosystems, США).

После разморозки праймеров осаждали капли центрифугированием (5 секунд при 5000 об./мин.) и вносили по 2 мкл в соответствующую пробирку, аккуратно пипетируя. Таким образом, в каждый образец вносили праймеры к микро-РНК-155 и к мяРНК. Готовые образцы 5 минут инкубировали на льду, а затем помещали в термоциклер GeneAmp 2400 ThermalCycler PCR (PerkinElmer, США) и проводили обратную транскрипцию по программе: 30 минут – 16 °C, 30 минут – 42 °C, 5 минут – 85 °C с последующим хранением при 4 °C.

Полученные кДНК использовали для постановки реакции амплификации. Для проведения амплификации использовали праймеры TaqMan® MicroRNA Assays и TaqMan® Universal PCR MasterMix (Applied Biosystems, США). На каждый исследуемый образец готовили по 3 пробирки, в которых исследовали экспрессию микро-РНК-155, и по 3 пробирки, в которых выявляли внутренний контроль данного образца – мяРНК. Кроме того, в постановку включали отрицательный контрольный образец, содержащий все компоненты реакции, кроме кДНК (вместо нее использовали воду, свободную от нуклеаз).

Реакционную смесь готовили из расчета (на 1 реакцию): 10 мкл TaqMan® Universal PCR MasterMix, 1 мкл праймеров для Real-time ПЦР, 7 мкл воды, свободной от нуклеаз. В стерильные эппендорфы объемом 0,2 мл вносили по 13 мкл готовой реакционной смеси и по 2 мкл кДНК (или воды, свободной от нуклеаз, для отрицательного контрольного образца) и помещали в прибор для проведения Real-time ПЦР – ROTOR GENE 6000 (Qiagen, Германия).

Регистрировали образцы и программировали следующий температурный профиль: денатурация – +92 °C 10 минут, затем 40 циклов:

денатурация – 95°C-15 секунд, затем синтез комплементарной цепи – +60 °C 1 минута). Флуоресценцию измеряли при 60°C по каналу FAM.

По окончании амплификации анализировали кривые накопления. Пороговую линию устанавливали в зоне логарифмического роста над уровнем помех. В среднем параметр NTC указывали в пределах 5-10%, а значение Threshold – 0,02-0,05. Анализ кривых накопления проводили в режиме активации кнопок DynamicTube и SlopeCorrect в окне QuantitationAnalysis программного обеспечения прибора. Уровень экспрессии микро-РНК-155 оценивали относительно уровня экспрессии мяРНК в данном образце по стандартной формуле: $RE = 2^{-\Delta\Delta Ct}$, где RE – уровень относительной экспрессии микро-РНК, $\Delta\Delta Ct$ – разница циклов, на которых пересекают пороговую линию кривые накопления мяРНК данного образца и анализируемой микро-РНК-155.

Полученную информацию статистически обрабатывали с использованием программы STATISTICA for Windows/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 $p < 0,05$ [6; 8; 27; 42].

2.2. Характеристика больных.

В настоящем разделе нами представлена отдельная характеристика больных групп А и Б. Группу А составили 102 больных с АГ, у которых в соответствии с приведенным выше протоколом, проводили проспективное исследование эффективности и безопасности двух лекарственных режимов

(основывающегося на валсартане и основывающегося на комбинации валсартана со спиронолактоном). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Характеристика больных группы А и лиц контрольной группы по полу и возрасту представлена на рисунке 2.3.

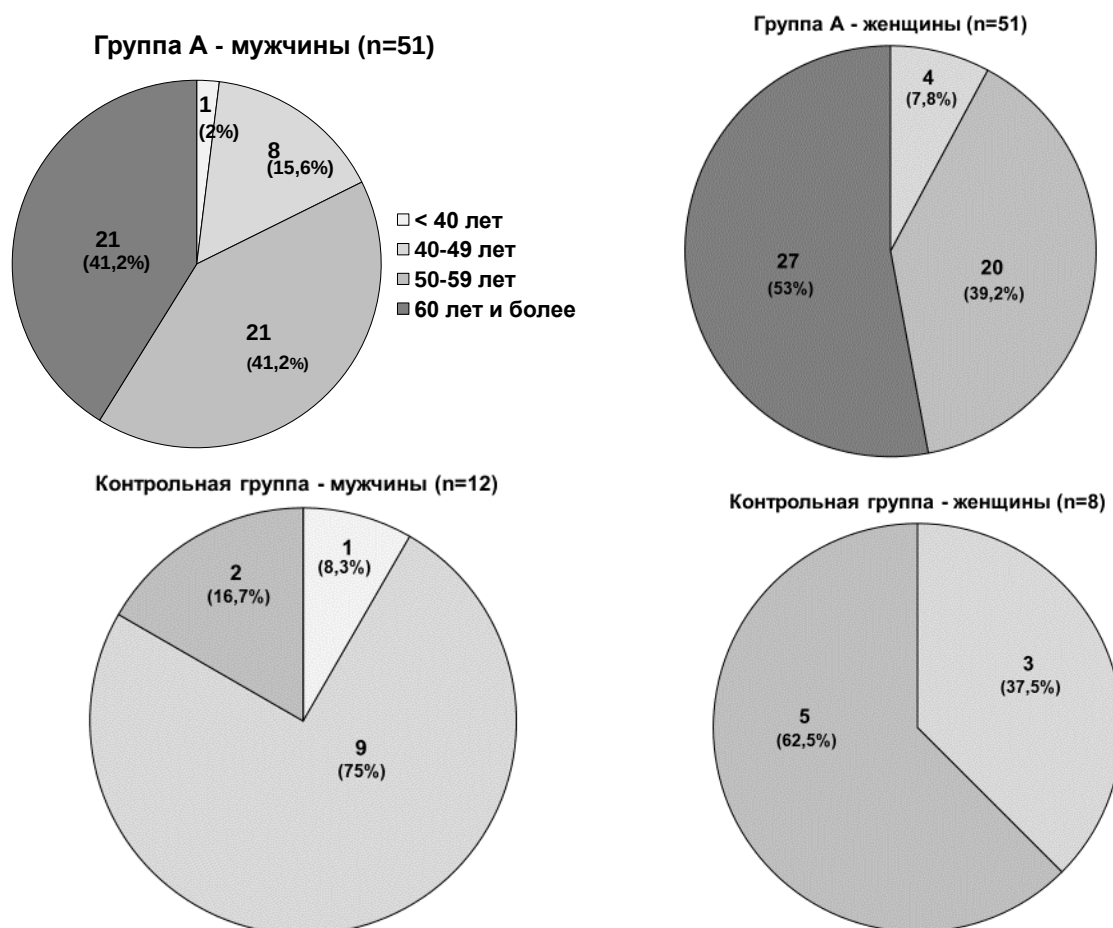


Рисунок 2.3. Распределение больных группы А и лиц контрольной группы по возрасту, абсолютное количество больных (% от общего количества больных в группе).

Как видно из рисунка, среди больных группы А был 51 мужчина. Среди мужчин 1 (2 %) был в возрасте менее 40 лет, 8 (15,6%) – в возрасте 40-49 лет, 21 (42,2%) – в возрасте 50-59 лет, 21 (42,2%) – в возрасте 60 лет и старше. Женщин в группе А также было 51. Среди женщин 4 (7,8 %) были в возрасте 40-49 лет, 20 (39,2%) – в возрасте 50-59 лет, 27 (53%) – в возрасте 60 лет и старше, лиц в возрасте менее 40 лет среди женщин не было. Различий в

распределении по возрасту между полами среди больных группы А не было. Средний возраст больных группы А составил $60,4 \pm 8,9$ лет.

Среди лиц контрольной группы было 12 мужчин: 1 (8,3 %) – в возрасте менее 40 лет, 9 (75 %) – в возрасте 40-49 лет и 2 (16,7 %) – в возрасте 50-59 лет. Среди лиц контрольной группы было 8 женщин, из них 3 (37,5 %) – в возрасте 40-49 лет и 5 (62,5 %) – в возрасте 50-59 лет. Женщин в возрасте менее 40 лет в контрольной группе не было. Средний возраст лиц контрольной группы составил $47,7 \pm 5,6$ лет. При сравнении группы А и группы контроля отмечено, что как мужчины, так и женщины были значительно старше в группе А ($p < 0,05$). Так, более 40 % больных группы А были в возрасте 60 лет и старше, в то время, как в контрольной группе лиц старше 60 лет не было.

На рисунке 2.4 представлена частота некоторых факторов сердечно-сосудистого риска и некоторых сопутствующих заболеваний среди больных группы А. Как видно из рисунка, курящих на момент исследования было 17 (16,7 %). Избыточная масса тела (при индексе массы тела $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$) была у 41 (40,2 %) лиц, ожирение 1 степени (индекс массы тела $30,0-34,9 \text{ кг/м}^2$) отмечено у 14 (13,8 %) больных, ожирение 2 степени (индекс массы тела $35,0-39,9 \text{ кг/м}^2$) – у 3 (2,9%) больных. Стенокардия на момент начала исследования была у 10 (9,8%) больных, при этом у 8 (7,8%) она относилась к I функциональному классу, и у 2 (2%) – ко II функциональному классу. Сахарный диабет 2 типа был представлен у 8 (7,8%) лиц, его течение во всех случаях не было тяжелым, имела место компенсация на фоне соблюдения диетического режима и приема стандартных антигипергликемических препаратов (чаще – метформина). Хроническая болезнь почек (ХБП) отмечена у 17 (16,7%) больных, она была представлена в подавляющем большинстве случаев хронической инфекцией мочевых путей, в 3 случаях имела место диабетическая нефропатия. У всех лиц, имевших ХБП, ее стадия была не выше третьей. АГ в семейном анамнезе (у родственников первой степени родства) имела место у 78 (76,5%) лиц.

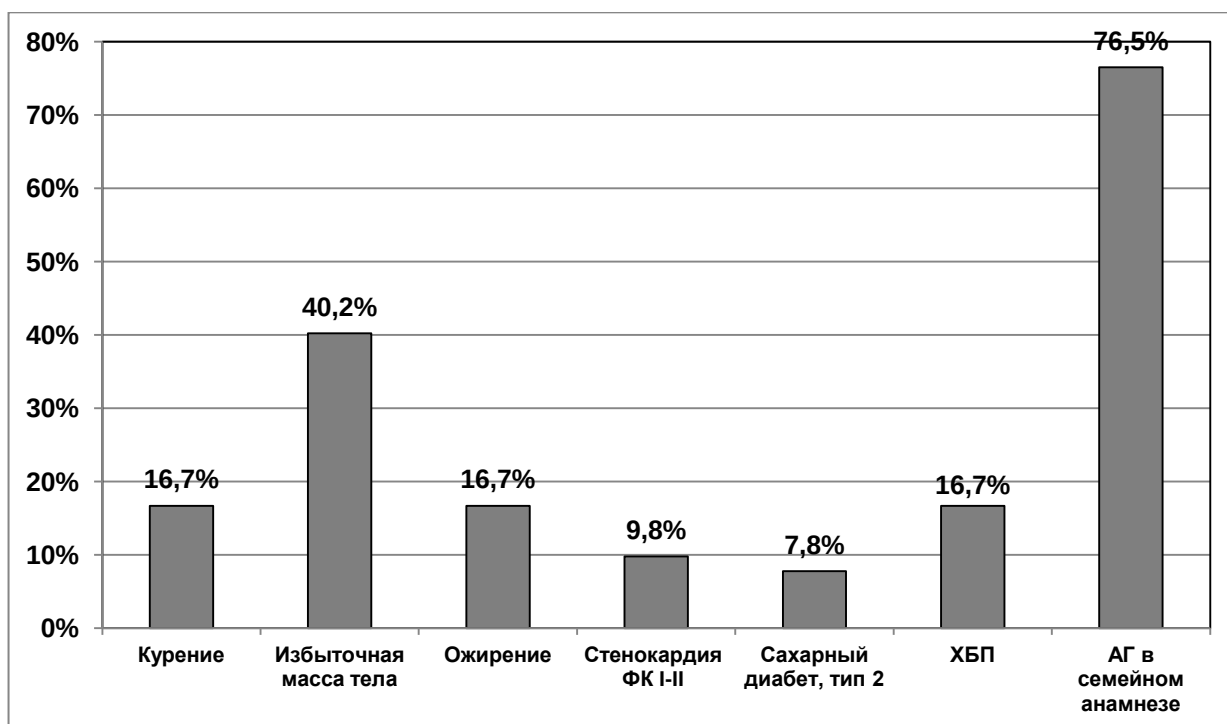


Рисунок 2.4. Частота некоторых факторов сердечно-сосудистого риска и некоторых сопутствующих заболеваний среди больных группы А (% от общего количества больных в группе).

Примечания: ФК – функциональный класс; ХБП – хроническая болезнь почек.

На рисунке 2.5 представлена характеристика АГ у больных группы А.

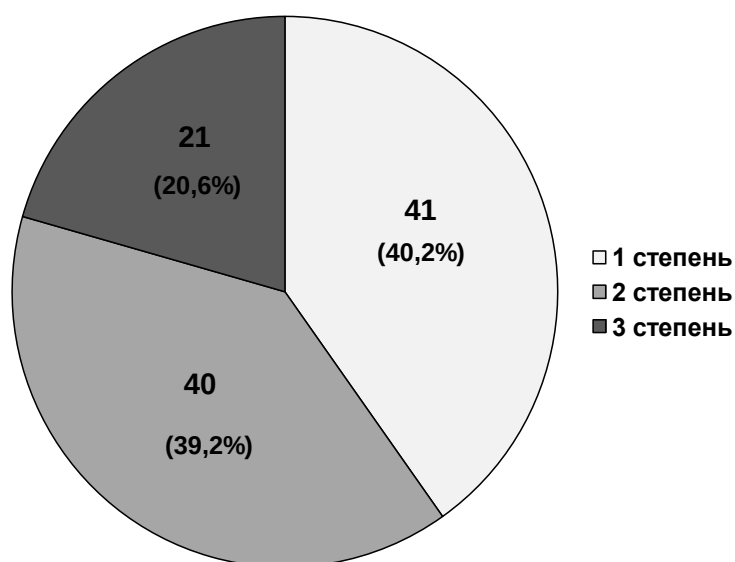


Рисунок 2.5. Распределение больных группы А по степени АГ, абсолютное количество больных (% от общего количества).

Все вошедшие в исследование больные имели АГ 2 стадии (т.е. характеризовались наличием поражений тех или иных органов-мишеней). У

41 (40,2%) АГ относилась к 1 степени, у 40 (39,2%) – ко 2 степени, у 21 (20,6%) – к 3 степени.

Средняя давность АГ у лиц в группе А была $6,49 \pm 3,3$ лет. На момент обращения в медицинское учреждение постоянную гипотензивную терапию получали 67 (65,7%) человек, остальные принимали гипотензивные препараты эпизодически, по требованию. Из 67 человек, принимавших гипотензивную терапию, только 28 (41,8%) получали комбинированное лечение, остальные же 39 (58,2%) пациентов принимали монокомпонентную гипотензивную терапию.

На рисунке 2.6 представлены средние значения уровней систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в группах больных группы А с выделением АГ 1, 2, 3 степени, а также у лиц контрольной группы.

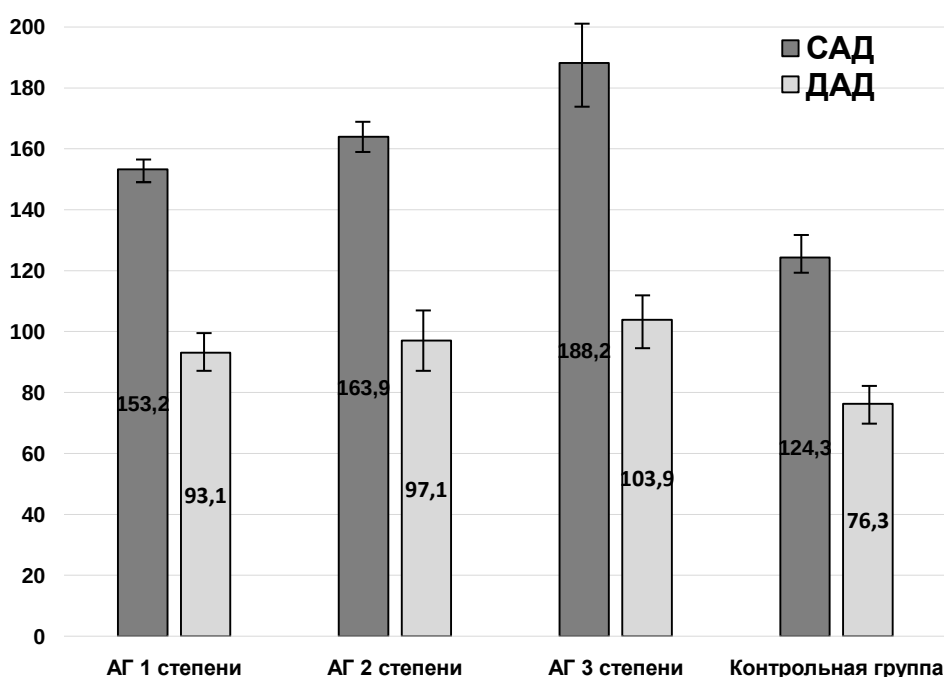


Рисунок 2.6. Средние значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в группах больных группы А (с выделением АГ 1, 2, 3 степени) и лиц контрольной группы (М, мм рт. ст., и стандартное отклонение).

Как видно из рисунка, у больных с АГ 1 степени средние уровни САД составили $153,2 \pm 2,8$ мм рт. ст., ДАД - $93,1 \pm 6,6$ мм рт. ст., у лиц с АГ 2

степени- $163,9 \pm 5,7$ и $97,1 \pm 10,3$ мм рт. ст., соответственно, и у больных с АГ 3 степени- $188,2 \pm 12,6$ и $103,9 \pm 8,1$ мм рт. ст., соответственно. У здоровых лиц средние уровни САД были $124,3 \pm 5,4$ мм рт. ст., ДАД – $76,3 \pm 6,3$ мм рт. ст. Средние уровни как САД, так и ДАД у лиц с АГ были статистически значимо выше, чем у лиц контрольной группы. Величины АД также достоверно увеличивались по мере нарастания ее степени, все $p < 0,05$.

В таблице 2.1 представлены лабораторные показатели у больных группы А с выделением АГ 1, 2, 3 степени, а также у лиц контрольной группы. Как видно из таблицы, между больными АГ и группой контроля не было различий в средних величинах калия, глюкозы, липопротеидов высокой плотности, альдостерона, аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (все $p > 0,05$). В то же время, больные АГ демонстрировали статистически значимо более высокие (в сравнении с группой контроля) уровни общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. Так, например, у больных с АГ 1 степени уровень общего холестерина составил $5,7 \pm 0,7$ ммоль/л, с АГ 2 степени – $5,9 \pm 1,1$ ммоль/л, с АГ 3 степени – $5,6 \pm 0,9$ ммоль/л, а у лиц контрольной группы – $4,7 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,05$ для сравнения с контрольной группой). У больных с АГ 1 степени уровень холестерина липопротеидов низкой плотности составил $3,8 \pm 0,8$ ммоль/л, с АГ 2 степени – $3,9 \pm 1,2$ ммоль/л, с АГ 3 степени – $3,7 \pm 0,9$ ммоль/л, а у лиц контрольной группы – $3,2 \pm 0,6$ ммоль/л (различия в сравнении с уровнем в группе контроля достоверны, $p < 0,05$). Уровни альдостерона в сыворотке крови у больных с АГ 1 степени составили $185,8 \pm 99,0$ пг/мл, с АГ 2 степени – $200,7 \pm 104,5$ пг/мл, с АГ 3 степени – $173,1 \pm 95,9$ пг/мл, а у лиц контрольной группы – $181,3 \pm 83,5$ пг/мл (различия уровней альдостерона у больных с АГ разной степени и группы контроля недостоверны, $p > 0,05$. Нормальные значения уровня альдостерона в сыворотке крови: 24,4- 403 пг/мл).

Таблица 2.1.

Некоторые лабораторные показатели больных группы А и лиц контрольной группы (М±стандартное отклонение)

Группы обследованных	ОХ, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/ л	Триглицериды, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/ л	Кальций, ммоль/ л	Креатинин, ммоль/ л	Альдостерон, пг/мл	Глюкоза, ммоль/л	АСТ, Ед/л	АЛТ, Ед/л
Группа А, АГ 1 степени	5,7 ± 0,7 *	3,8 ± 0,8 *	1,9 ± 0,8 *	1,3 ± 0,3	4,6 ± 0,5	80,9 ± 13,3	185,8 ± 99,0	5,8 ± 0,8	27,2 ± 13,0	29,8 ± 9,8
Группа А, АГ 2 степени	5,9 ± 1,1 *	3,9 ± 1,2 *	1,8 ± 0,9 *	1,4 ± 0,2	4,7 ± 0,5	83,5 ± 16,6	200,7 ± 104,5	5,6 ± 1,0	26,4 ± 10,5	26,6 ± 15,2
Группа А, АГ 3 степени	5,6 ± 0,9 *	3,7 ± 0,9 *	2,0 ± 0,8 *	1,3 ± 0,4	4,8 ± 0,4	89,3 ± 15,4 *	173,1 ± 95,9	5,6 ± 1,4	25,1 ± 7,9	27,7 ± 11,1
Лица контрольной группы	4,7 ± 0,9	3,2 ± 0,6	1,5 ± 0,6	1,3 ± 0,2	4,5 ± 0,5	78,1 ± 11,9	181,3 ± 83,5	5,2 ± 0,7	24,5 ± 9,0	26,3 ± 8,4

Примечания: ОХ – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ - аланинаминотрансфераза;

* - различия средних величин по сравнению с соответствующими уровнями в контрольной группе достоверны, $p < 0,05$.

В таблице 2.2 представлена эхокардиографическая характеристика обследованных лиц. Главной структурной особенностью сердца больных группы А, по данным ЭхоКГ, было наличие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). Она была выявлена у 89 (87,3%) пациентов против 4 (20%) среди лиц контрольной группы. В группе А достоверно выше, чем в группе контроля, были средние величины толщин межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, массы миокарда ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ, конечного диастолического размера ЛЖ, все $p < 0,05$. Кроме того, у лиц группы А по сравнению с контрольной группой была достоверно ниже фракция выброса ЛЖ, $p < 0,05$.

Таблица 2.2

Эхокардиографическая характеристика обследованных лиц

($M \pm$ стандартное отклонение)

Показатели	Группа А	Контрольная
КДР ЛЖ (см)	$4,71 \pm 0,46^*$	$4,45 \pm 0,36$
КСР ЛЖ (см)	$3,21 \pm 0,42$	$3,08 \pm 0,25$
ЛП (см)	$3,36 \pm 0,44$	$3,22 \pm 0,61$
МЖП (см)	$1,35 \pm 0,18^*$	$1,04 \pm 0,22$
ЗСЛЖ (см)	$1,33 \pm 0,17^*$	$1,02 \pm 0,27$
ММЛЖ, г	$246,43 \pm 46,47^*$	$176,60 \pm 14,25$
ИММ ЛЖ ($г/м^2$)	$127,23 \pm 22,2^*$	$90,16 \pm 17,5$
ФВ ЛЖ (%)	$59,24 \pm 6,89^*$	$63,8 \pm 5,74$
Е/А	$0,95 \pm 0,27$	$1,07 \pm 0,13$

Примечания: КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; * – различия уровней соответствующих показателей между группами достоверны, $p < 0,05$

В группу Б были включены 30 больных с АГ и диагностированным мультифокальным атеросклеротическим поражением различных сосудистых

бассейнов, которым было запланировано проведение плановых оперативных вмешательств по поводу стенозирующих сосудистых поражений соответствующих бассейнов. Как видно из рисунка 2.7, среди больных группы Б преобладали мужчины, их было 23 (76,7%), женщин было 7 (23,3%). Группу Б составили лица старше 50 лет, средний возраст больных был $66,2 \pm 8,08$ года, при этом лиц в возрасте 50-59 лет было 7 (23,3%), 60-69 лет – 12 (40%), 70 и более лет – 11 (36,7%).

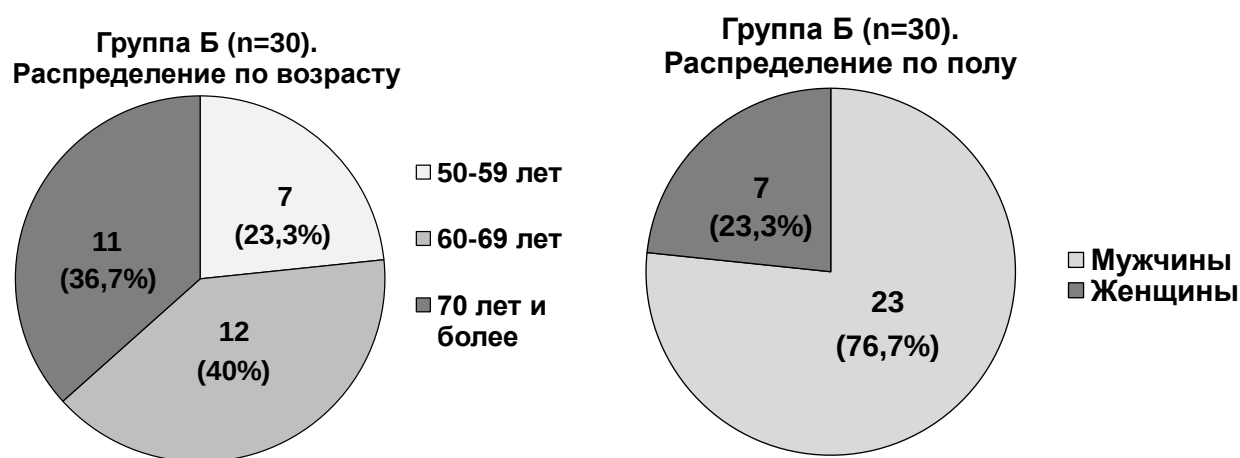


Рисунок 2.7. Распределение больных группы Б по полу и возрасту, абсолютное количество больных (% от общего количества больных в группе).

На рисунке 2.8 представлена частота некоторых факторов сердечно-сосудистого риска и некоторых сопутствующих заболеваний среди больных группы Б. Как видно из рисунка, курящих на момент исследования было 14 (46,7%). Избыточная масса тела (при индексе массы тела $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$) была у 4 (13,3%) лиц. Инфаркт миокарда был в анамнезе у 15 (50%) больных, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе было у 5 (16,7%) больных, сахарный диабет 2 типа был представлен у 6 (20%) лиц. Хроническая сердечная недостаточность IIa-IIb стадии была у 17 (56,7%) больных, у остальных 13 (43,3%) больных была хроническая сердечная недостаточность I стадии.

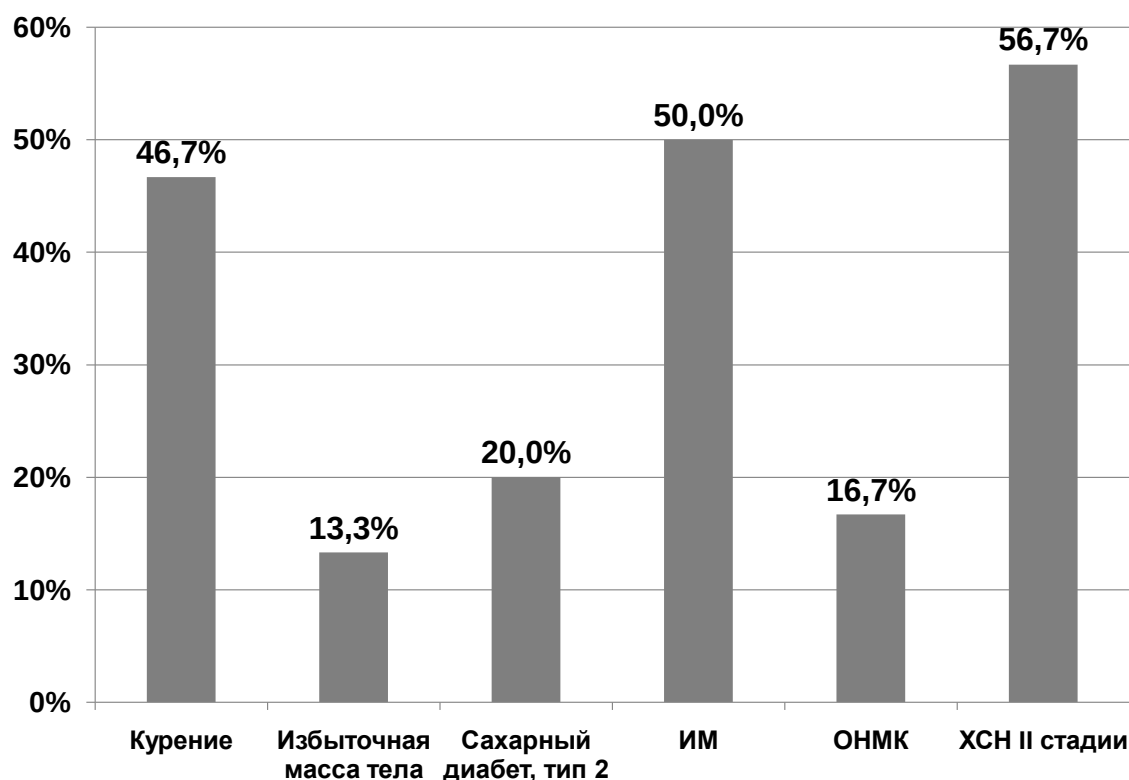


Рисунок 2.8. Частота некоторых факторов сердечно-сосудистого риска и некоторых сопутствующих заболеваний среди больных группы Б (% от общего количества больных в группе).

Примечания: ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

У всех больных группы Б определяли показатели липидного спектра крови, представленные в таблице 2.3. Как видно из таблицы, средние уровни общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности были невысоки: $3,38 \pm 0,95$ ммоль/л и $1,97 \pm 0,7$ ммоль/л, соответственно, что было обусловлено приемом статинов больными группы Б на момент включения в исследование. Кроме того, у пациентов группы Б наблюдались нормальные показатели аполипопротеинов А1 и В: $1,42 \pm 0,5$ г/л и $0,71 \pm 0,19$ г/л, соответственно.

Показатели липидного спектра болевых группы Б
(М ± стандартное отклонение)

Показатели липидного спектра	Значения
ОХ	3,38 ± 0,95 ммоль/л
ХС ЛПНП	1,97 ± 0,7 ммоль/л
ХС ЛПНОП	0,61 ± 0,27 ммоль/л
ТГ	1,35 ± 0,59 ммоль/л
ХС ЛПВП	1,14 ± 0,59 ммоль/л
АпоА1	1,42 ± 0,5г/л
АпоВ	0,71 ± 0,19г/л

Примечания: ОХ – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПНОП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, АпоА1 – аполипопротеин А1, АпоВ – аполипопротеин В.

ГЛАВА 3

ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II 1-ГО ТИПА В ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТКАХ СОСУДОВ

Данный раздел посвящен изучению плотности рецепторов ангиотензина II 1 типа (AT1R) в гладкомышечных клетках сосудов (ГМКС) и ее возможной ассоциации с различными генотипами полиморфизма A1166C гена *AT1R* и уровнями микро-РНК-155 у больных с АГ и мультифокальным атеросклерозом *in vivo* (т. е. у больных группы Б). Эти 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, группу Б2 составили 14 лиц, которым проводилось аорто-коронарное шунтирование (для которого использовали а. *thoracica interna* – маммарную артерию, а также подкожные вены голени). У больных группы Б1 были резецированы участки атеросклеротически измененных артерий, у больных группы Б2 – участки неповрежденных атеросклерозом маммарных артерий. Всего было исследовано 30 участков резецированных артерий среднего калибра.

При проведении иммуногистохимического исследования со специфическими поликлональными антителами к AT1R были получены уровни экспрессии AT1R, достоверно не отличающиеся между группами атеросклеротически измененных и интактных артерий ($\chi^2 = 0,94$; $p = 0,626$; таблица 3.1). Так, в группе Б1 в 8 артериях (50,0%) наблюдалась слабая (+) экспрессия AT1R, в других 7 артериях экспрессия AT1R (43,8%) была выраженной (++), в 1 случае (6,2%) экспрессия AT1R отсутствовала (-). В группе Б2 слабая (+) экспрессия AT1R наблюдалась в 7 случаях (50%), сильная (++) экспрессия AT1R - в 7 других случаях (50%). Варианты экспрессии AT1R в ГМКС в обеих исследуемых группах представлены на рисунках 3.1-3.6.

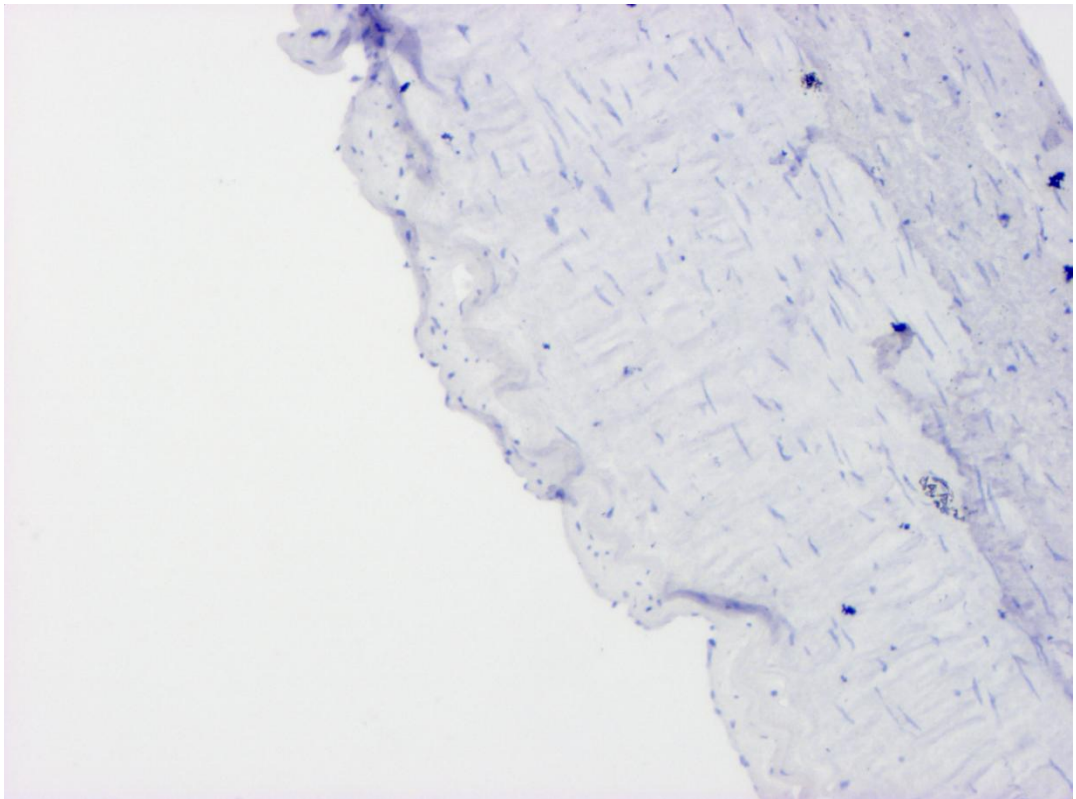


Рисунок 3.1. Отсутствие экспрессии AT1R в мышечном слое пораженного атеросклерозом артериального сосуда. Система визуализации DAKO Envision Flex+ x75.

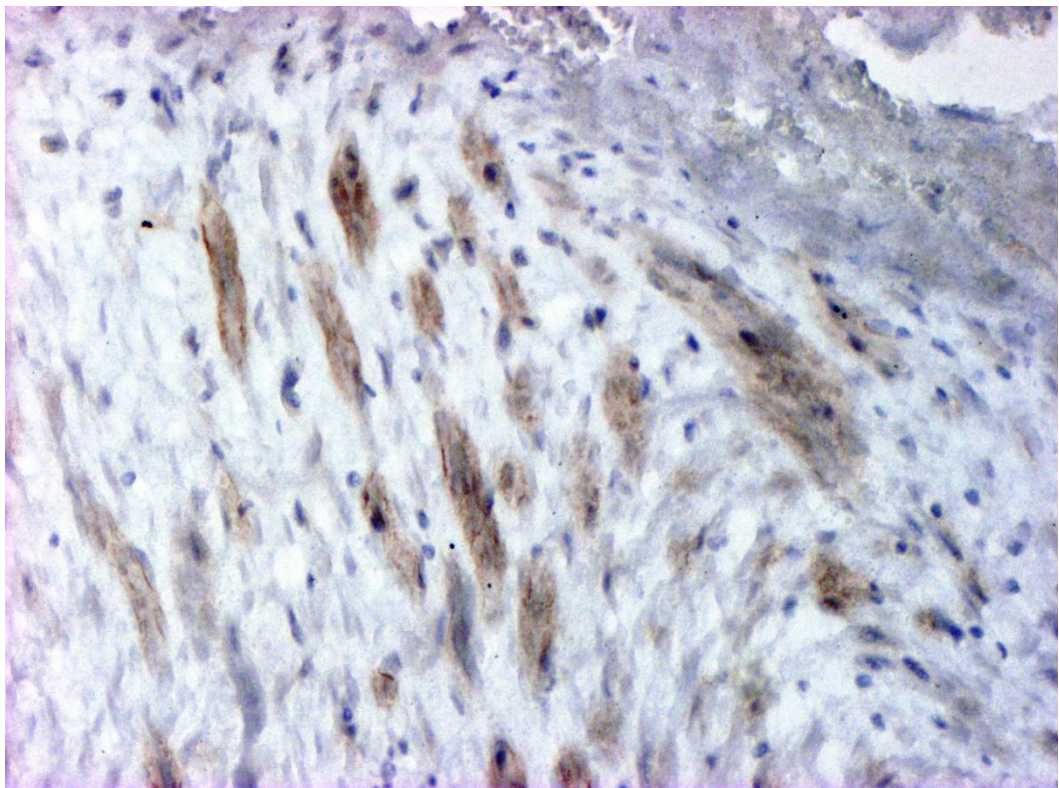


Рисунок 3.2. Очаговая экспрессия (стрелки) AT1R в пораженной атеросклерозом артерии. Система визуализации DAKO Envision Flex+ x150.

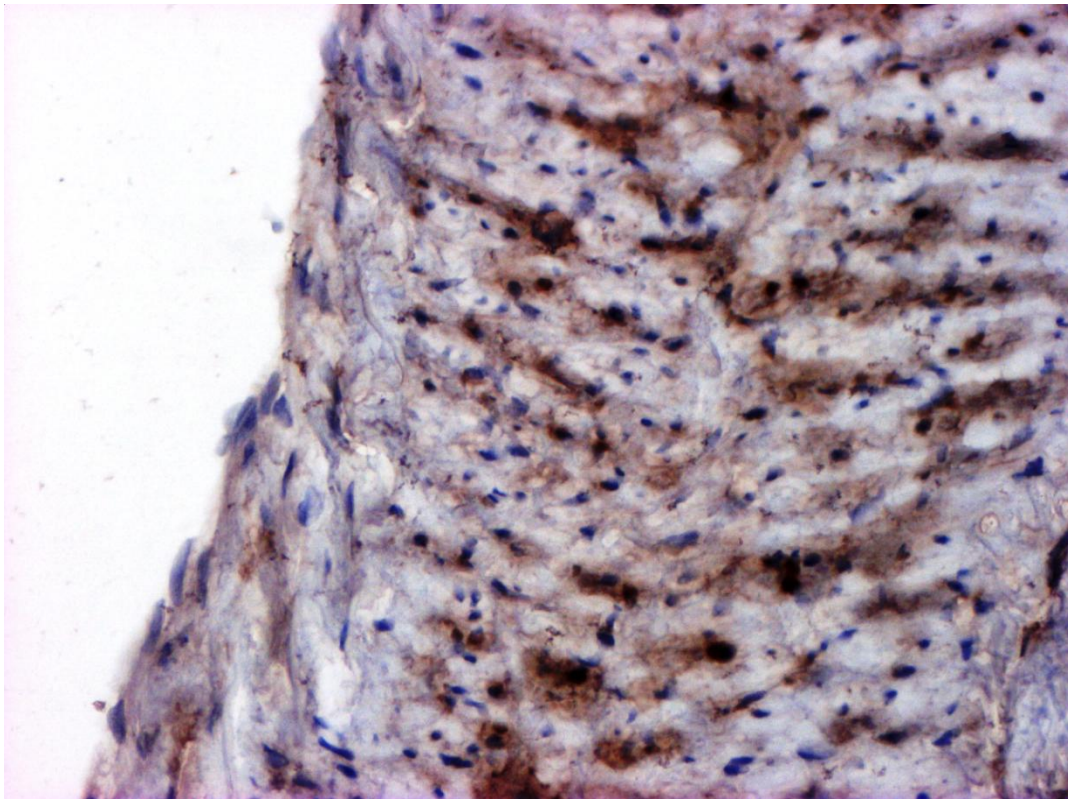


Рисунок 3.3. Сильная экспрессия AT1R в пораженной атеросклерозом артерии. Система визуализации DAKO Envision Flex+ x75.

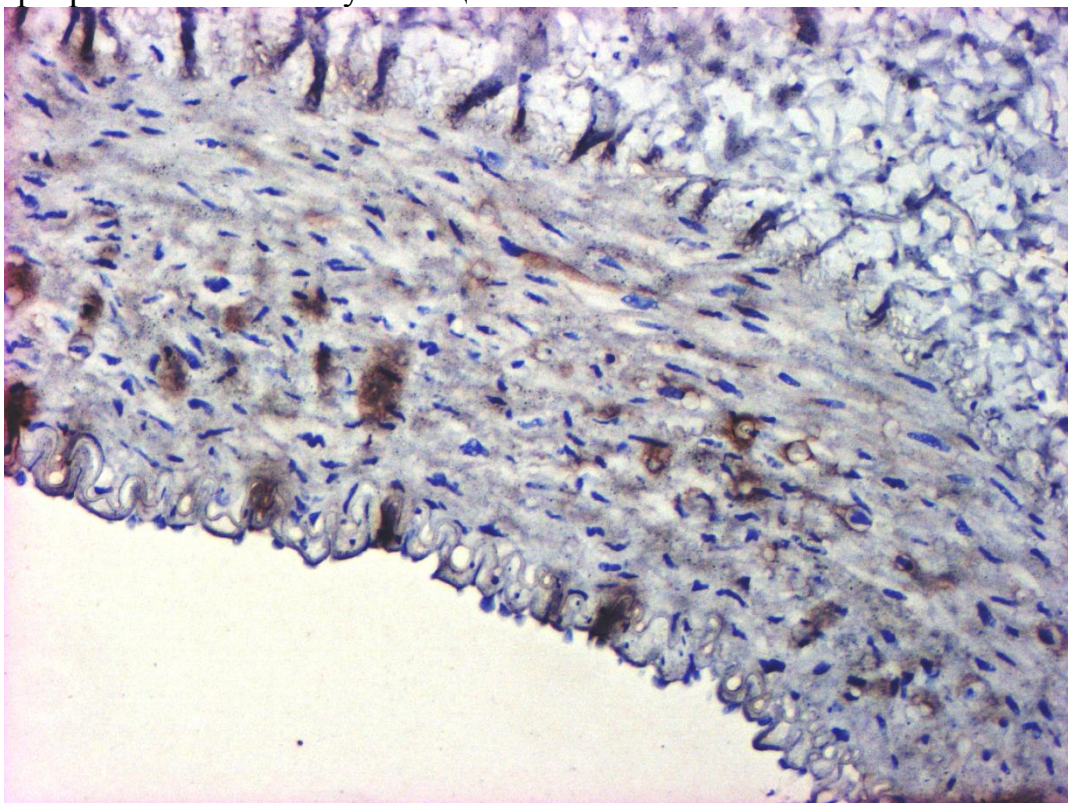


Рисунок 3.4. Фокальная экспрессия AT1R в маммарной артерии. Система визуализации DAKO Envision Flex+ x75.

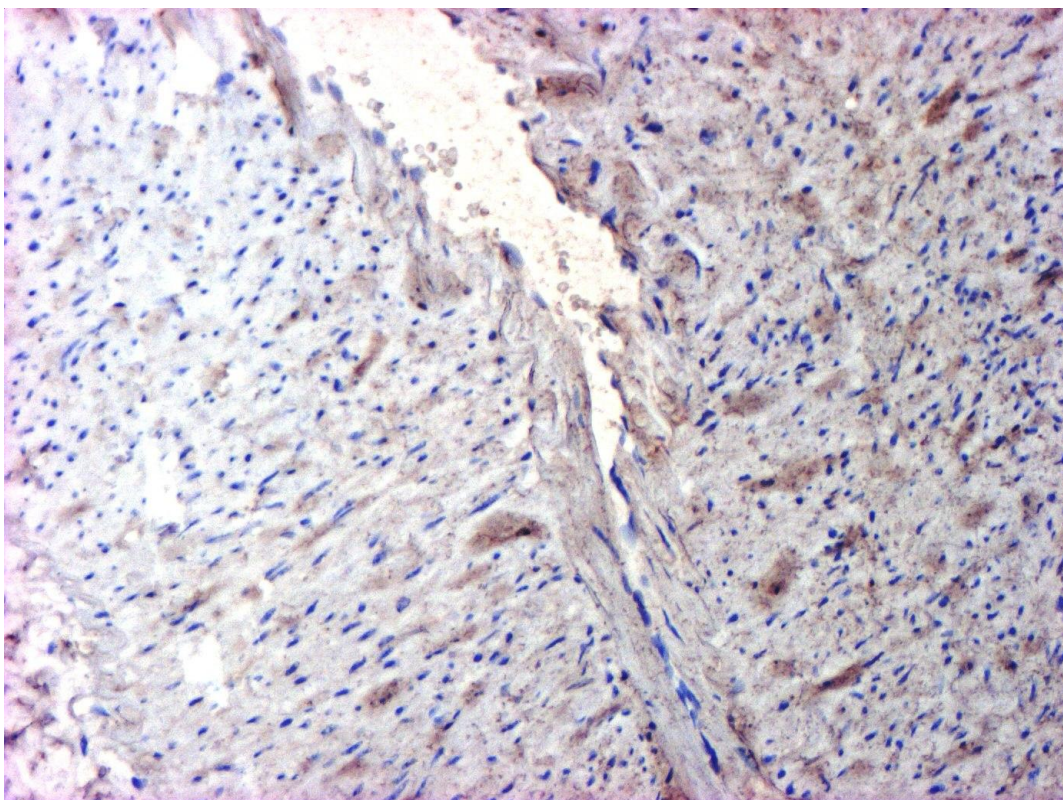


Рисунок 3.5. Диффузная экспрессия AT1R в маммарной артерии. Система визуализации DAKO Envision Flex+ x75.

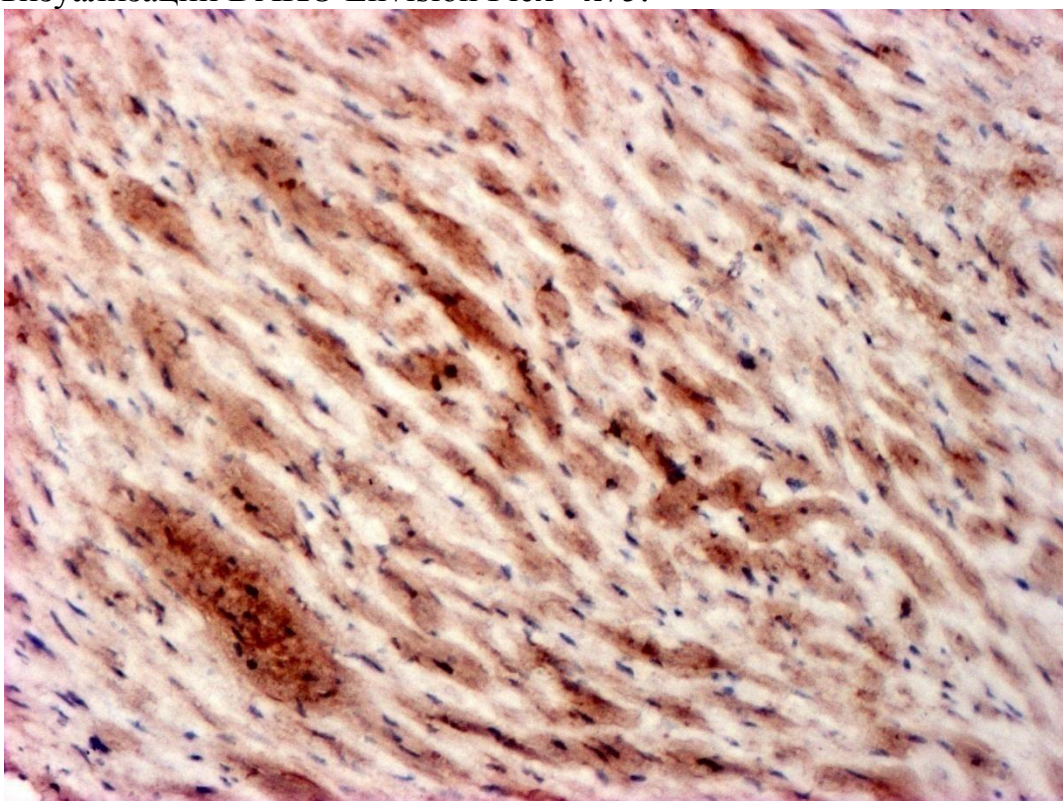


Рисунок 3.6. Сильная экспрессия AT1R в маммарной артерии. Система визуализации DAKO Envision Flex+ x150.

Таблица 3.1.

Экспрессия AT1R в ГМКС в исследуемых группах больных

Уровень экспрессии AT1R	Частота встречаемости, абс. (% $\pm$ m%)		Уровень значимости различия, p
	Группа Б1 (n = 16)	Группа Б2 (n = 14)	
(-)	1 (6,2 $\pm$ 6,1)	–	0,626
(+)	8(50,0 $\pm$ 12,5)	7(50,0 $\pm$ 13,4)	
(++)	7(43,8 $\pm$ 12,4)	7(50,0 $\pm$ 13,4)	

Примечания: абсолютное количество больных (% от количества больных в группах Б1 и Б2; m – стандартное отклонение). Уровни экспрессии AT1R: (-) – отсутствует; (+) – слабая; (++) – сильная;

На рисунке 3.7 представлены данные распределения вариантов полиморфизма A1166C гена *AT1R* среди лиц групп Б1 и Б2. Как видно из рисунка, в результате генотипирования ни в группе Б1, ни в группе Б2 не было выявлено лиц с генотипом CC полиморфизма A1166C гена *AT1R*, а генотипы AA и AC встречались с одинаковой частотой. Распределение генотипов полиморфизма A1166C среди больных группы Б было таким: AA у 50% (n = 8) и AC у 50% (n = 8) больных группы Б1, AA у 64,3% (n = 9) и AC у 35,7% (n = 5) больных группы Б2.

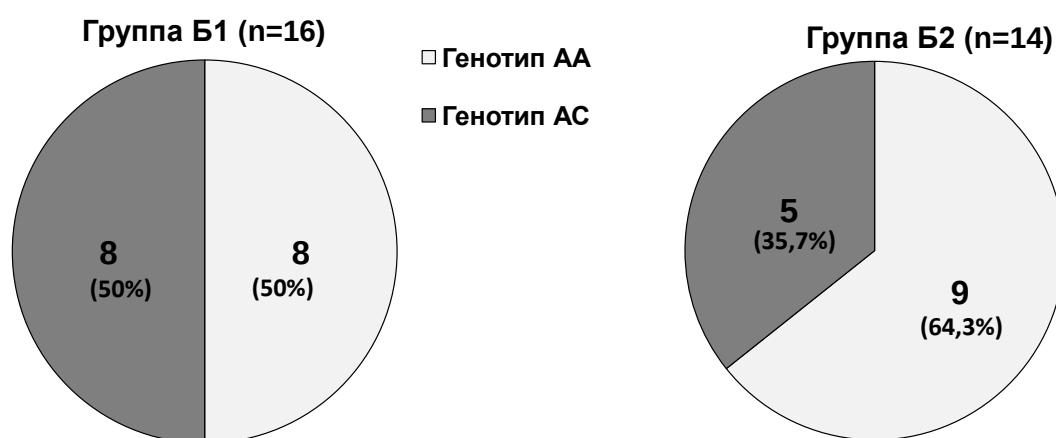


Рисунок 3.7. Распределение генотипов полиморфизма A1166C среди лиц групп Б1 и Б2, абсолютное количество больных (% от общего количества).

Учитывая, что уровни экспрессии гена *AT1R* и распределение генотипов полиморфизма A1166C не различались между группами Б1 и Б2, мы предприняли дополнительный анализ возможной связи между плотностью рецепторов AT1R, с одной стороны, и генотипами полиморфизма A1166C, с другой стороны, среди всех больных группы Б. Как видно из таблицы 3.2., корреляции между уровнями экспрессии AT1R и распределением генотипов полиморфизма A1166C среди всех лиц группы Б выявлено не было ($\chi^2 = 1,38$; $p > 0,05$).

Таблица 3.2.

Связь между уровнями экспрессии гена AT1R, с одной стороны, и генотипом AA и AC полиморфизма A1166C, с другой стороны.

Показатель		Частота встречаемости, n (% $\pm$ m%)		Уровень значимости различия, p
		Генотип AA (n = 17)	Генотип AC (n = 13)	
Уровень экспрессии AT1R	(-)	–	1 (7,7 $\pm$ 7,4)	0,502
	(+)	9 (52,9 $\pm$ 12,1)	6 (46,2 $\pm$ 13,8)	
	(++)	8 (47,1 $\pm$ 12,1)	6 (46,2 $\pm$ 13,8)	

Примечание: абсолютное количество больных (% от количества больных в группах Б1 и Б2; m – стандартное отклонение).

Как видно из таблиц 3.1 и 3.2, выраженная тканевая экспрессия AT1R наблюдалась примерно у 50% больных и не зависела от исследуемого сосудистого русла (пораженного атеросклерозом или непораженного) и варианта полиморфизма гена AT1R (AA и AC).

В таблице 3.3 представлены показатели уровней экспрессии микро-РНК-155 в группе Б1 и группе Б2. Как видно из таблицы, уровни экспрессии микро-РНК-155 в обеих группах достоверно не различались (критерий Стьюдента; $T = 0.58$; число степеней свободы $k=28$; $p = 0.567$).

Таблица 3.3

Экспрессия микро-РНК-155 в исследуемых группах

Показатель экспрессии микро-РНК-155	Группа Б1	Группа Б2	Уровень значимости различия, р
ΔCt ($M \pm m$)	$-19,26 \pm 0,53$	$-18,73 \pm 0,39$	0.567

Примечание: ΔCt – разность между значениями Ct исследуемой микро-РНК-155 и эндогенного контроля, M - среднее значение уровня экспрессии микро-РНК-155, m – стандартная ошибка среднего.

Также не было выявлено различий в уровнях экспрессии микро-РНК-155 при разделении пациентов в зависимости от генотипа полиморфизма A1166C (Таблица 3.4; критерий Стьюдента; $T = 1.74$; число степеней свободы $k = 28$; $p = 0.093$).

Таблица 3.4

Экспрессия микро-РНК-155 в зависимости от варианта полиморфизма A1166C

Генотип полиморфизма A1166C	Микро-РНК-155, ΔCt	Уровень значимости различия, р
AA (n = 17)	$-18,52 \pm 0,43$	0,093
AC (n = 13)	$-19,66 \pm 0,49$	

Примечание: ΔCt – разность между значениями Ct исследуемой микро-РНК-155 и эндогенного контроля.

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 3.5, Рисунок 3.8.). 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 3.5

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, ΔC_t	
			$\bar{x} \pm m$	95% доверительный интервал
(-) или (+)	АС	7	$-19,85 \pm 0,69$	$-21,27 \div -18,43$
	АА	9	$-18,69 \pm 0,61$	$-19,94 \div -17,44$
(++)	АС	6	$-19,43 \pm 0,75$	$-20,97 \div -17,90$
	АА	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 ($p = 0,967$)

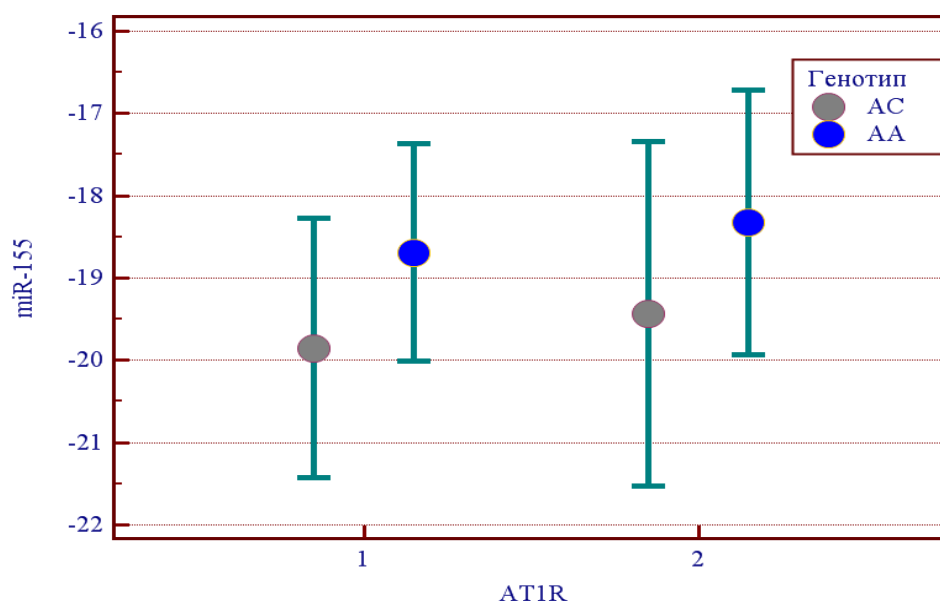


Рисунок 3.8. Оценка влияния уровня микро-РНК-155 и полиморфизма A1166C гена AT1R на плотность рецепторов (уровень экспрессии) AT1R (двухфакторный дисперсионный анализ, метод MANOVA). Указано среднее значение и 95% доверительный интервал.

Таким образом, приведенные в настоящей главе данные позволяют сделать вывод о том, 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. Уровни экспрессии *AT1R* в интактных артериях не отличаются от таковых в артериях, пораженных атеросклерозом ($p > 0.05$). У ряда пациентов с выраженным атеросклерозом отсутствует экспрессия *AT1R* в ГМКС, что ставит под сомнение ведущую роль РААС в патогенезе ремоделирования сосудов в некоторых случаях. Полученные результаты показывают, что изолированное влияние полиморфизма A1166C на развитие атеросклероза и активность РААС несущественно. 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. Полученные результаты не показали воспроизводимости аналогичных исследований *in vitro*.

Механизмы, влияющие на уровень экспрессии тканевых компонентов РААС, требуют дальнейшего изучения. Необходимо проведение исследований, выясняющих причину низкой подверженности маммарных артерий атеросклерозу в условиях высокой активности в них РААС при одновременном наличии выраженного поражения артерий других локализаций (например, выраженного коронарного атеросклероза). Возможно, исследование эффективности терапии блокаторами РААС у пациентов с разной степенью экспрессии *AT1R* в тканях позволит разработать методы прогнозирования эффективности терапии и индивидуализировать лечение.

ГЛАВА 4**СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

В настоящем разделе приведены данные, характеризующие у больных группы А: (1) исходные уровни артериального давления (АД) и его суточный профиль по результатам амбулаторного мониторингирования АД (АМАД); (2) особенности ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографического исследования; (3) структурно-функциональные особенности сонных артерий по данным их ультразвукового исследования, а также (4) состояние функции эндотелия плечевых артерий по данным пробы с реактивной гиперемией (РГ).

В таблице 4.1 представлены исходные (до начала лечения) показатели АМАД у больных группы А и у лиц контрольной группы. Как видно из этой таблицы, у больных с АГ средние уровни САД и ДАД днем составили $159,12 \pm 11,25$ мм рт. ст. и $95,17 \pm 8,52$ мм рт. ст., соответственно, ночью – $140,28 \pm 13,13$ мм рт. ст. и $82,44 \pm 11,58$ мм рт. ст., соответственно, и были достоверно выше таковых контрольной группы ($120,3 \pm 6,35$ мм рт. ст.; $73,85 \pm 5,0$ мм рт. ст.; $110,1 \pm 4,5$ мм рт. ст. и $64,55 \pm 5,05$ мм рт. ст., соответственно; все $p < 0,05$). 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. Так, индекс времени систолической АГ (процент времени, в течение которого отмечено повышенное САД, от общей продолжительности АМАД) в группе А составил $87,79 \pm 15,29$ %, а индекс времени диастолической АГ (процент времени, в течение которого отмечено повышенное ДАД, от общей продолжительности АМАД) составил $72,08 \pm 25,79$ %, в то время как в

контрольной группе эти показатели были достоверно ниже – $3,15 \pm 5,5\%$ и $2,8 \pm 3,41\%$, соответственно, $p < 0,05$.

Таблица 4.1

**Исходные показатели АМАД у больных группы А и у лиц
контрольной группы (М ± стандартное отклонение)**

Показатель	Больные группы А	Контрольная группа
Среднедневное САД, мм рт. ст	$159,12 \pm 11,25^*$	$120,3 \pm 6,35$
Среднедневное ДАД, мм рт. ст	$95,17 \pm 8,52^*$	$73,85 \pm 5,0$
Средненочное САД, мм рт. ст	$140,28 \pm 13,13^*$	$110,1 \pm 4,5$
Средненочное ДАД, мм рт. ст	$82,44 \pm 11,58^*$	$64,55 \pm 5,05$
Индекс времени систолической АГ, %	$87,79 \pm 15,29^*$	$3,15 \pm 5,5$
Индекс времени диастолической АГ, %	$72,08 \pm 25,79^*$	$2,8 \pm 3,41$
Вариабельность САД днем, мм рт. ст	$14,34 \pm 5,69^*$	$12,45 \pm 13,5$
Вариабельность ДАД днем, мм рт. ст	$11,26 \pm 4,22$	$10,65 \pm 1,76$
Вариабельность САД ночью, мм рт. ст	$12,15 \pm 3,88$	$11,3 \pm 2,18$
Вариабельность ДАД ночью, мм рт. ст	$10,82 \pm 2,97$	$10,15 \pm 2,16$
Ночное снижение САД, %	$10,31 \pm 3,33^*$	$13,1 \pm 2,38$
Ночное снижение ДАД, %	$10,05 \pm 4,5$	$11,3 \pm 1,72$
Утренний подъем САД, мм рт. ст	$58,72 \pm 13,18^*$	$27,55 \pm 8,33$
Утренний подъем ДАД, мм рт. ст	$41,21 \pm 22,49^*$	$23,45 \pm 7,89$
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст/ч	$15,54 \pm 5,38^*$	$6,78 \pm 1,71$
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст/ч	$14,58 \pm 1,98^*$	$6,14 \pm 2,36$
Пульсовое АД, мм рт. ст	$59,77 \pm 8,58^*$	$40,3 \pm 4,03$

Примечания: АД – артериальное давление; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; АГ – артериальная гипертензия; * - различия уровней соответствующих показателей между группами достоверны, $p < 0,05$

Вариабельность САД днем в группе А составила $14,34 \pm 5,69$ мм рт. ст., что было достоверно выше соответствующего показателя контрольной группы ($12,45 \pm 13,5$ мм рт. ст., $p < 0,05$). Вариабельность САД ночью и вариабельность ДАД в течение суток достоверно не отличалась у больных АГ и лиц контрольной группы. Так, вариабельность САД ночью в группе А составила $12,15 \pm 3,88$ мм рт. ст., в контрольной группе – $11,3 \pm 2,18$ мм рт. ст., вариабельность ДАД днем – $11,26 \pm 4,22$ мм рт. ст. и $10,65 \pm 1,76$ мм рт. ст., соответственно, вариабельность ДАД ночью – $10,82 \pm 2,97$ мм рт. ст. и $10,15 \pm 2,16$ мм рт. ст., соответственно (все $p > 0,05$).

Утренний подъем САД и ДАД в группе А составил $58,72 \pm 13,18$ мм рт. ст. и $41,21 \pm 22,49$ мм рт. ст., соответственно, и был достоверно выше таковых показателей в контрольной группе ($27,55 \pm 8,33$ мм рт. ст. и $23,45 \pm 7,89$ мм рт. ст., соответственно; все $p < 0,05$). Скорость утреннего подъема САД и ДАД в группе А также была достоверно выше, чем в группе контроля: $15,54 \pm 5,38$ мм рт. ст./ч и $14,58 \pm 1,98$ мм рт. ст./ч против $6,78 \pm 1,71$ мм рт. ст./ч и $6,14 \pm 2,36$ мм рт. ст./ч (все $p < 0,05$). Пульсовое АД у больных группы А составило $59,77 \pm 8,58$ мм рт. ст. и было значимо выше, чем в группе контроля ($40,3 \pm 4,03$ мм рт. ст.; $p < 0,05$).

Результаты АМАД также позволили оценить степень ночного снижения АД – суточный индекс (СИ), характеризующий степень снижения САД и ДАД ночью. В зависимости от величины ночного снижения АД выделяли 4 категории пациентов: «dipper» – нормальное снижение АД ночью (СИ 10-20%), «non-dipper» – недостаточное ночное снижение АД (СИ 0-10%), «over-dipper» – избыточное снижение АД ночью (СИ $> 20\%$), «night-peaker» – гипертензия в ночное время (СИ < 0). При анализе циркадных ритмов АД было отмечено, что лица контрольной группы отличались нормальным уровнем снижения АД в ночное время (все они были отнесены к категории «dipper»); в то же время, только 18 (17,6%) больных АГ вошли в эту категорию. Патологические варианты циркадных ритмов АД («non-dipper», «over-dipper», «night-peaker») в группе А были выявлены соответственно у

53 (52,0%), у 18 (17,6%) и у 13 (12,8%) больных (таблица 4.2; различия по сравнению с группой контроля достоверны, $p < 0,05$).

Таблица 4.2

**Распределение больных группы А
в зависимости от степени ночного снижения АД**

Категория больных в зависимости от степени ночного снижения АД	Группа А, n (% *)	Контрольная группа, n (%)
Всего больных	102 (100,0)	20 (100,0)
dipper	18 (17,6)	20 (100,0)
non-dipper	53 (52,0)	0
over-dipper	18 (17,6)	0
night-peaker	13 (12,8)	0

Примечание: * - процент от общего количества больных в группе

При оценке результатов ЭхоКГ было отмечено, что главной структурной особенностью сердца в группе больных с АГ было наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). У 30 (29,4%) пациентов группы А ГЛЖ была умеренной (ИММЛЖ 115-130 г/м² у мужчин и ИММЛЖ 95-110 г/м² у женщин), у 59 (57,8%) – выраженной (ИММЛЖ > 130 г/м² у мужчин и ИММЛЖ > 110 г/м² у женщин), концентрическая ГЛЖ наблюдалась у 73 (71,6%) больных, эксцентрическая – у 16 (15,7%) больных, концентрическое ремоделирование ЛЖ было выявлено у 10 (9,8%) лиц. В контрольной группе все 4 (20%) случая ГЛЖ имели умеренный характер, еще у 8 (40%) лиц имело место концентрическое ремоделирование ЛЖ (Таблица 4.3).

Таблица 4.3

Особенности структуры ЛЖ у лиц группы А и контрольной группы

	Группа А, n (% **)	Контрольная группа, n (%)
Всего лиц с ГЛЖ	89 (87,25) *	4 (20)
Умеренная ГЛЖ	30 (29,4)	4 (20)
Выраженная ГЛЖ	59 (57,8) *	0
Концентрическая ГЛЖ	73 (71,6) *	4 (20)
Эксцентрическая ГЛЖ	16 (15,7) *	0
Концентрическое ремоделирование ГЛЖ	10 (9,8) *	8 (40)

Примечание: * - различия уровней соответствующих показателей между группами достоверны, $p < 0,05$; ** - процент от общего количества больных в группе

Согласно результатам ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий (УЗИ БЦА), для больных группы А было характерно увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общих сонных артерий (ОСА). Так, увеличение ТКИМ ОСА было зарегистрировано у 77 (75,5%) больных и только у 4 (20%) лиц контрольной группы ($p < 0,05$; Таблица 4.4).

Таблица 4.4

Распределение лиц с увеличением ТКИМ ОСА среди лиц группы А и контрольной группы

Показатель	Группа А n (%**)	Контрольная группа n (%)
Увеличение ТКИМ ОСА слева	71 (69,6%)*	4 (20%)
Увеличение ТКИМ ОСА справа	76 (74,5%)*	2 (10%)
Увеличение ТКИМ ОСА слева и\или справа	77 (75,5%)*	4 (20%)

Примечание: * - различия уровней соответствующих показателей между группами достоверны, $p < 0,05$; ** - процент от общего количества больных в группе.

Средние показатели ТКИМ ОСА в группе А также были достоверно выше таковых контрольной группы (см.табл. 4.5). Так, среди больных АГ – ТКИМ ОСА слева и справа составила $1,26 \pm 0,51$ мм и $1,28 \pm 0,65$ мм, соответственно, а в контрольной группе – $0,86 \pm 0,12$ мм и $0,83 \pm 0,09$ мм, соответственно (все $p < 0,05$). Показатели сосудистой резистентности – индекс резистивности (RI) и пульсативный индекс (PI), определяемые на внутренних сонных артериях (BCA), также были значительно выше в группе А в сравнении с контрольной группой.

Таблица 4.5

Характеристика показателей УЗИ БЦА у обследованных лиц
($M \pm$ стандартное отклонение)

Показатель	Слева		Справа	
	Группа А	Контроль-ная группа	Группа А	Контроль-ная группа
ТКИМ ОСА, мм	$1,26 \pm 0,51^*$	$0,86 \pm 0,12$	$1,28 \pm 0,65^*$	$0,83 \pm 0,09$
Vmax ОСА, см/с	$73,44 \pm 16,1^*$	$67,2 \pm 12,5$	$74,13 \pm 16,9$	$68,25 \pm 12,1$
Vmax BCA, см/с	$67,47 \pm 19,8$	$62,55 \pm 13$	$69,34 \pm 16,2^*$	$61,65 \pm 12,4$
Vmin BCA, см/с	$19,52 \pm 5,1$	$22,9 \pm 7,2$	$19,99 \pm 5,6$	$22,7 \pm 5,8$
TAMX BCA, см/с	$29,74 \pm 10,7$	$35,15 \pm 11,6$	$29,22 \pm 10,2$	$34,45 \pm 9,8$
RI	$0,68 \pm 0,09^*$	$0,62 \pm 0,09$	$0,69 \pm 0,08^*$	$0,60 \pm 0,09$
PI	$1,34 \pm 0,42^*$	$1,07 \pm 0,3$	$1,37 \pm 0,43^*$	$1,04 \pm 0,3$

Примечания: ТКИМ - толщина комплекса интима-медиа; общая сонная артерия (ОСА); внутренняя сонная артерия (BCA); Vmax- максимальная скорость кровотока; Vmin - минимальная скорость кровотока; TAMX - средняя по времени максимальная скорость кровотока; RI - индекс резистивности; PI - пульсативный индекс. * - различия уровней соответствующих показателей между группами достоверны, $p < 0,05$

Так, в группе А показатель RI слева и справа составил $0,68 \pm 0,09$ и $0,69 \pm 0,08$, соответственно, а у лиц контрольной группы – $0,62 \pm 0,09$ и $0,60 \pm 0,09$, соответственно (все $p < 0,05$). Показатель PI в группе А составил слева и справа $1,34 \pm 0,42$ и $1,37 \pm 0,43$, соответственно, а в контрольной группе –

1,07 ± 0,3 и 1,04 ± 0,3, соответственно (все $p < 0,05$). При анализе скоростных характеристик кровотока в ОСА и ВСА отмечались более высокие показатели максимальной скорости кровотока ($V_{\max}$) в группе А по сравнению с группой контроля (различия оказались достоверными для $V_{\max}$ в левой ОСА и правой ВСА, $p < 0,05$). В то же время, показатели минимальной скорости кровотока ($V_{\min}$) и средней по времени максимальной скорости кровотока ($TAMX$) в ВСА были выше в группе контроля по сравнению с группой А, при этом достоверных различий между показателями выявлено не было ($p > 0,05$).

С целью оценки функции эндотелия плечевых артерий у 60 больных группы А проводилась проба с РГ. Результаты пробы выявили у большинства из них наличие эндотелиальной дисфункции (ЭД) в виде сниженной реакции плечевой артерии (ПА) на пробу с РГ. ЭД в виде отсутствия адекватного (на 10% и более) прироста диаметра ПА при проведении пробы с РГ была выявлена у 49 (81,7%) больных. Более того, у части из них наблюдалась парадоксальная вазоспастическая реакция ПА на пробу с РГ: после прекращения окклюзии ПА регистрировалось уменьшение ее диаметра (вазоспазм) в 19 (31,7%) случаев. В 9 (15%) наблюдениях диаметр ПА в течение исследования не менялся. В среднем, прирост диаметра ПА на пике РГ составлял $3,0 \pm 8,7\%$, а RI уменьшался на $1,7 \pm 6,3\%$ (см. табл.4.6).

Таблица 4.6

Результаты пробы с РГ у больных группы А

($M \pm$ стандартное отклонение)

	Исходное значение	На фоне РГ (через 15 с)	На фоне РГ (через 90 с)	% изменения (через 15 с)	% изменения (через 90 с)
Диаметр ПА, мм	$4,73 \pm 0,58$	$4,84 \pm 0,75^*$	$4,87 \pm 0,68^*$	$2,15 \pm 9,21$	$3,0 \pm 8,7$
RI	$0,84 \pm 0,06$	$0,83 \pm 0,05$	$0,82 \pm 0,06$	$-0,9 \pm 6,86$	$-1,7 \pm 6,3$

Примечания: РГ – реактивная гиперемия; ПА – плечевая артерия; RI – индекс резистивности. * - различия соответствующих показателей по сравнению с исходными значениями достоверны, $p < 0,05$

Завершая изложение материала настоящего раздела, можно указать на следующее: (1) 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; (2) у большинства больных с АГ выявлялись патологические варианты циркадных ритмов АД (варианты «non-dipper», «over-dipper», «night-peaker» были зарегистрированы у 84 (82,4%) лиц), в то время как у лиц контрольной группы в 100% случаев выявлялся благоприятный вариант «dipper»; (3) ремоделирование сердца у большинства лиц с неосложненной АГ по данным ЭхоКГ характеризовалось формированием ГЛЖ преимущественно концентрического типа разной степени выраженности (ГЛЖ была выявлена у 89 (87,25%) больных группы А и в 57,8% случаев носила выраженный характер, в то время как в контрольной группе ГЛЖ была выявлена у 4(20%) больных и была умеренной); также у большинства больных с АГ присутствовало увеличение ТКМ БЦА (утолщение КМ ОСА было зафиксировано у 77 (75,5%) больных группы А против 4(20%) лиц контрольной группы) и снижение их резистентности по данным УЗИ; (4) у 81,7% обследованных лиц с АГ выявлялась ЭД в виде отсутствия адекватного прироста диаметра плечевой артерии либо ее парадоксального сужения при проведении пробы с РГ. Выявленные особенности АГ носят негативный характер, так как высокие уровни АД, неблагоприятный суточный профиль АД и ремоделирование сердца и сосудов ассоциированы с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий.

ГЛАВА 5

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ДВУХ РЕЖИМОВ ТЕРАПИИ (НА ОСНОВЕ ВАЛСАРТАНА И ЕГО КОМБИНАЦИИ СО СПИРОНОЛАКТОНОМ) НА СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ

Одним из перспективных направлений развития проблемы комбинированной гипотензивной терапии является расширение использования сочетания препаратов, относящихся к классу антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), с традиционными представителями ведущих групп лекарственных средств, применяемых при АГ – сартанами или ингибиторами АПФ [120]. В основе использования подобных комбинаций положены данные нескольких некрупных рандомизированных исследований, позволяющих ожидать как усиления гипотензивного эффекта в сравнении с монотерапией, так и наращивания органопротекторного потенциала [115; 123]. Многие вопросы здесь остаются недостаточно изученными, что мотивирует продолжение научного поиска в этой области.

В настоящем разделе представлены результаты лечения в двух группах больных: А1 (лечение, основывающееся на приеме валсартана) и А2 (лечение, основывающееся на приеме комбинации валсартана со спиронолактоном).

На рисунках 5.1 и 5.2 представлена характеристика использовавшихся в течение 12-месячного периода наблюдения гипотензивных препаратов в группах А1 и А2 (средние дозы препаратов, процент их применения). Как видно из рисунка 5.1, использовавшаяся в процессе лечения доза валсартана была достоверно ниже в группе А2 ($198,2 \pm 70,3$ мг/сут.) в сравнении с группой А1 ($221,1 \pm 79,9$ мг/сут.), $p < 0,05$. Средние назначавшиеся дозы гидрохлоротиазида и амлодипина существенно не различались.

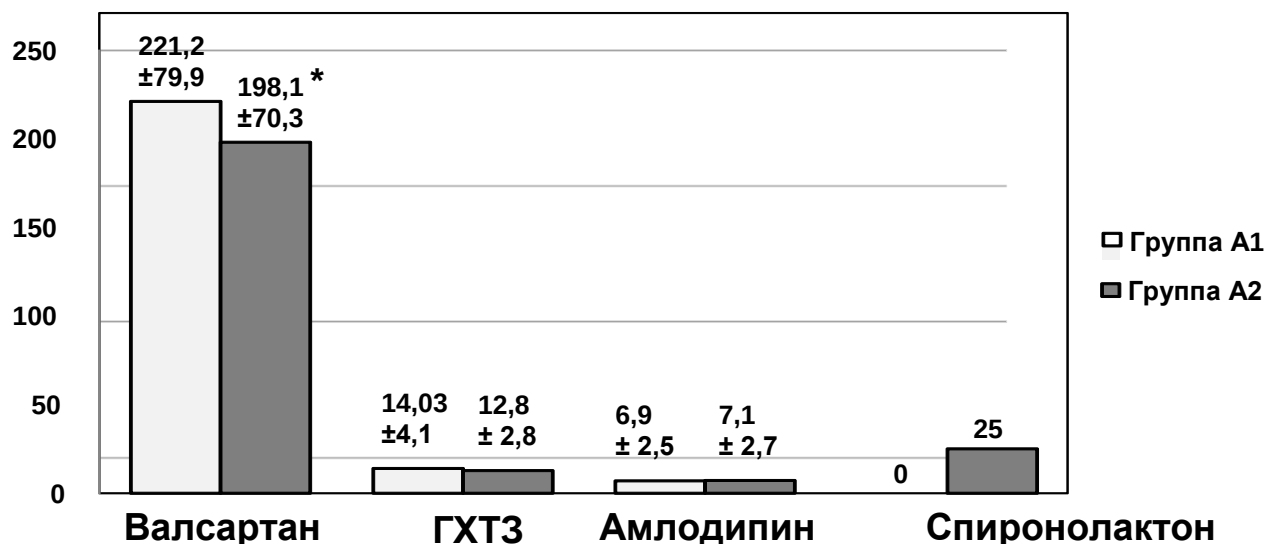


Рисунок 5.1. Средние дозы гипотензивных препаратов (М ± стандартное отклонение), использовавшихся в исследовании (мг/сут.).

Примечания: ГХТЗ – гидрохлоротиазид; * - различия уровней соответствующих показателей между группами достоверны, $p < 0,05$.

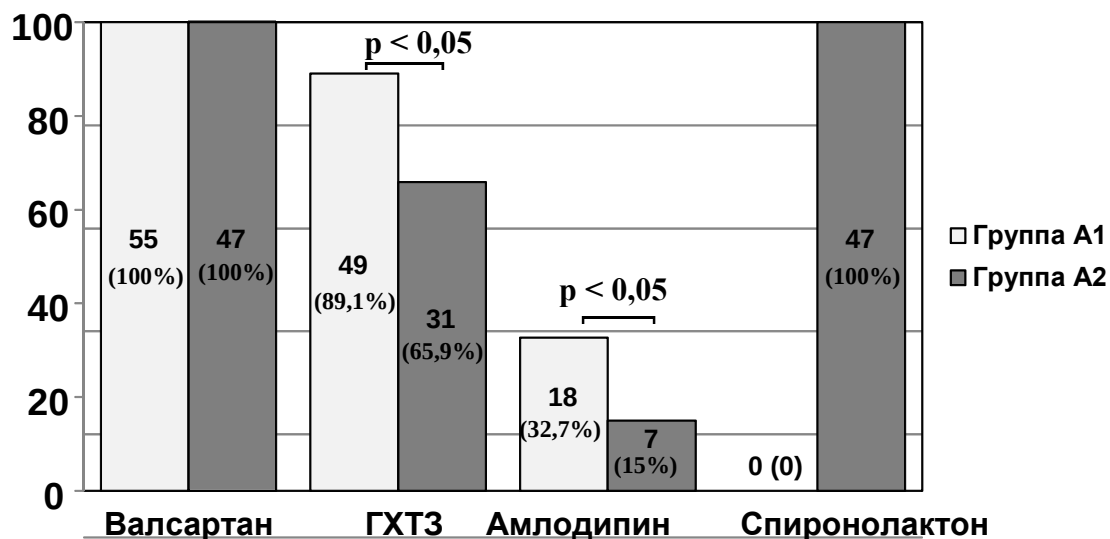


Рисунок 5.2. Доля больных из групп A1 и A2, принимавших различные гипотензивные препараты.

Примечание: ГХТЗ – гидрохлоротиазид.

Как видно из рисунка 5.2, в дополнительном приеме гидрохлоротиазида и амлодипина нуждалось достоверно большее количество

лиц из группы А1. Так, гидрохлоротиазид применяли у 49 (89,1%) больных группы А1 и 31 (65,9%) лиц группы А2 ($p < 0,05$); амлодипин – у 18 (32,7%) в группе А1 и 7 (15,0%) – в группе А2 ($p < 0,05$).

Переносимость лечения у всех больных была удовлетворительной. В ходе терапии в обеих группах наблюдалось небольшое (статистически незначимое) увеличение уровней калия и креатинина сыворотки крови, степень выраженности этого повышения была сравнимой, $p > 0,05$ (см. табл.5.1). На фоне лечения в группе А2 ни у одного мужчины не отмечено случаев развития гинекомастии.

Таблица 5.1

**Динамика уровней калия и креатинина сыворотки крови
на фоне лечения в группах А1 и А2**
($M \pm$ стандартное отклонение)

Показатели	Группа А1	Группа А2 *
Креатинин через 12 месяцев, мкмоль/л	$82,9 \pm 13,26$	$84,7 \pm 17,7$
Δ креатинина, мкмоль/л [#]	$6,38 \pm 8,51$	$8,62 \pm 7,89$
Калий через 12 месяцев, ммоль/л	$4,58 \pm 0,5$	$4,74 \pm 0,4$
Δ калия, ммоль/л [#]	$0,35 \pm 0,4$	$0,41 \pm 0,46$

Примечания: [#] - приведены изменения уровней калия и креатинина сыворотки крови в сравнении с их исходными значениями, т.е. Δ ;

* - различия между группами по всем показателям статистически незначимы ($p > 0,05$).

Далее охарактеризованы динамические изменения показателей АМАД в группах А1 (лечение, базирующееся на валсартане) и А2 (лечение, базирующееся на комбинации валсартана со спиронолактоном) в процессе проспективного наблюдения продолжительностью 12 месяцев.

На фоне лечения у всех больных групп А1 и А2 были достигнуты целевые уровни АД. В таблице 5.2 представлена динамика показателей АМАД в этих группах в процессе лечения. Как видно из таблицы, через 12 месяцев лечения в обеих группах с высокой степенью достоверности (все $p < 0,05$, в сравнении с соответствующими исходными значениями)

снизились уровни АД, показатели вариабельности АД, утреннего подъема АД и его скорости, пульсового АД, индексов времени гипертензии.

Так, через 12 месяцев лечения средние уровни САД и ДАД днем в группе А1 составили $125,5 \pm 5,8$ мм рт. ст. и $76,6 \pm 5,7$ мм рт. ст., соответственно, ночью – $111,7 \pm 4,3$ мм рт. ст. и $65,8 \pm 4,8$ мм рт. ст., соответственно; в группе А2 средние уровни САД и ДАД днем составили $122,9 \pm 6,8$ мм рт. ст. и $74,7 \pm 5,9$ мм рт. ст., соответственно, ночью – $109,6 \pm 7,4$ мм рт. ст. и $63,6 \pm 4,4$ мм рт. ст., соответственно. Индекс времени систолической АГ (процент времени, в течение которого отмечено повышенное САД, от общей продолжительности АМАД) в группе А2 составил $4,6 \pm 5,2\%$, а индекс времени диастолической АГ (то же – для ДАД) составил $3,8 \pm 5\%$; они были достоверно ниже таковых в группе А1 ($6,0 \pm 7,9\%$ и $6,3 \pm 12,4\%$ соответственно, $p < 0,05$).

Спустя 12 месяцев лечения вариабельность САД днем в группе А1 составила $11,3 \pm 2,6$ мм рт. ст., в группе А2 – $10,3 \pm 2,3$ мм рт. ст., вариабельность САД ночью – $9,2 \pm 2,7$ мм рт. ст. и $9,1 \pm 3,2$ мм рт. ст., соответственно. Вариабельность ДАД днем в группе А1 составила $8,9 \pm 2,1$ мм рт. ст., в группе А2 – $8,4 \pm 1,6$ мм рт. ст., вариабельность ДАД ночью – $7,5 \pm 2,6$ мм рт. ст. и $8,1 \pm 2,2$ мм рт. ст., соответственно. Показатели утреннего подъема САД и ДАД в группе А1 снизились до $33,2 \pm 8,9$ мм рт. ст. и $27,4 \pm 7,9$ мм рт. ст., соответственно, а в группе А2 – до $29,7 \pm 8,2$ мм рт. ст. и $23,8 \pm 6,3$ мм рт. ст., соответственно. Скорость утреннего подъема САД и ДАД в группе А1 составила $12,8 \pm 1,9$ мм рт. ст./ч и $12,7 \pm 1,6$ мм рт. ст./ч, соответственно, а в группе А2 – $11,1 \pm 2,0$ мм рт. ст./ч и $12,2 \pm 2,4$ мм рт. ст./ч, соответственно. На фоне лечения пульсовое АД в группе А1 снизилось до $41,6 \pm 4,1$ мм рт. ст., а в группе А2 – до $42,5 \pm 5,6$ мм рт. ст.

Представилось важным сравнить величины динамических изменений параметров АМАД (т.е. их Δ) между группами А1 и А2 (см. рис. 5.3-5.6).

Динамика показателей АМАД у больных групп А1 и А2 (М ± стандартное отклонение)

Показатели АМАД	Группа А1			Группа А2		
	До лечения	12 мес. леч.	р *	До лечения	12 мес. леч.	р *
Среднедневное САД, мм рт. ст	158,0 ± 10,9	125,5 ± 5,8	< 0,0001	160,4 ± 11,7	122,9 ± 6,8	< 0,0001
Среднедневное ДАД, мм рт. ст	94,2 ± 8,9	76,6 ± 5,7	< 0,0001	96,3 ± 8	74,7 ± 5,9	< 0,0001
Средненочное САД, мм рт. ст	138,6 ± 13,2	111,7 ± 4,3	< 0,0001	142,3 ± 12,9	109,6 ± 7,4	< 0,0001
Средненочное ДАД, мм рт. ст	81,9 ± 8,4	65,8 ± 4,8	< 0,0001	83,1 ± 14,7	63,6 ± 4,4	< 0,0001
Индекс времени систолической АГ, %	83,9 ± 18,1	6,0 ± 7,9	< 0,0001	92,5 ± 9	4,6 ± 5,2	< 0,0001
Индекс времени диастолической АГ, %	71 ± 26,9	6,3 ± 12,4	< 0,0001	73,4 ± 24,9	3,8 ± 5	< 0,0001
Вариабельность САД днем, мм рт. ст	13,7 ± 6,2	11,3 ± 2,6	0,009	15,2 ± 5	10,3 ± 2,3	< 0,0001
Вариабельность ДАД днем, мм рт. ст	11,05 ± 4,2	8,9 ± 2,1	0,0005	11,5 ± 4,3	8,4 ± 1,6	< 0,0001
Вариабельность САД ночью, мм рт. ст	11,8 ± 3,2	9,2 ± 2,7	< 0,0001	12,6 ± 4,6	9,1 ± 3,2	< 0,0001
Вариабельность ДАД ночью, мм рт. ст	10,6 ± 2,9	7,5 ± 2,6	< 0,0001	11,1 ± 3,1	8,1 ± 2,2	< 0,0001
Ночное снижение САД, %	10,8 ± 3,2	12,9 ± 3,5	0,006	9,7 ± 3,3	13,2 ± 2,5	< 0,001
Ночное снижение ДАД, %	10,2 ± 4,4	14,1 ± 4,3	< 0,0001	9,8 ± 4,7	12,9 ± 3,5	0,0001
Утренний подъем (УП) САД, мм рт. ст	58,3 ± 13,7	33,2 ± 8,9	< 0,0001	59,2 ± 12,7	29,7 ± 8,2	< 0,0001
УП ДАД, мм рт. ст	40,1 ± 24,0	27,4 ± 7,9	0,001	42,6 ± 20,7	23,8 ± 6,3	< 0,0001
Скорость УП САД, мм рт.ст/ч	15,04 ± 2,4	12,8 ± 1,9	< 0,0001	16,2 ± 2,2	11,1 ± 2,0	< 0,0001
Скорость УП ДАД, мм рт.ст/ч	14,3 ± 1,9	12,7 ± 1,6	0,007	14,9 ± 2,1	12,2 ± 2,4	< 0,0001
Пульсовое АД, мм рт. ст	57,4 ± 10,6	41,6 ± 4,1	< 0,0001	62,7 ± 6,3	42,5 ± 5,6	< 0,0001

Примечание: * - значения р для различий уровней соответствующих параметров до лечения и спустя 12 месяцев лечения.

Из этих рисунков видно, что в группе А2 как степень снижения АД, так и благоприятные эффекты лечения на вариабельность АД, утренний подъем АД и пульсовое АД были более выраженными, чем в группе А1. Так, показатели среднедневного и средненочного САД в группе А1 за 12 месяцев лечения снизились на $32,5 \pm 9,2$ и $26,9 \pm 13,1$ мм рт. ст., в то время как в группе А2 наблюдалось более значимое их снижение – на $37,6 \pm 8,7$ и $32,7 \pm 14,1$ мм рт. ст., соответственно, все $p < 0,05$ (рисунок 5.3).

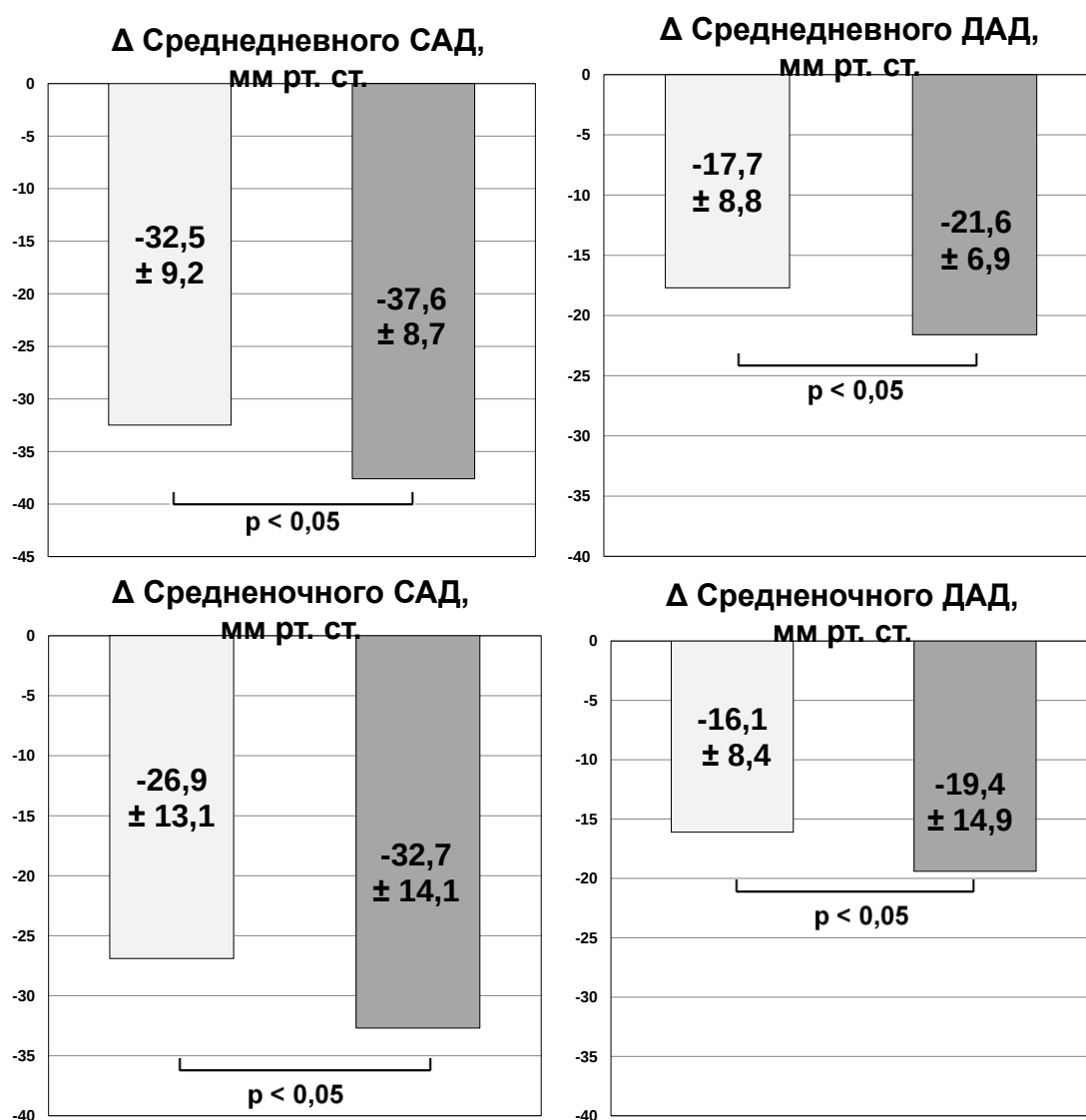


Рисунок 5.3. Динамика показателей среднедневного и средненочного САД и ДАД спустя 12 месяцев лечения в группах А1 – светлые столбики и А2 – темные столбики (в сравнении с исходными уровнями соответствующих показателей). Приведены изменения в сравнении с исходными значениями, т. е. Δ ($M \pm$ стандартное отклонение); все $p < 0,05$.

Показатели среднедневного 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 $p < 0,05$).

В группе А2 (рисунок 5.4) также наблюдалось более выраженное снижение величины утреннего подъема САД и ДАД (на $25,1 \pm 16,4$ мм рт. ст. и $12,7 \pm 26,3$ мм рт. ст., соответственно) по сравнению с группой А1 (на $29,5 \pm 13,4$ мм рт. ст. и $18,8 \pm 20,9$ мм рт. ст.; все $p < 0,05$).

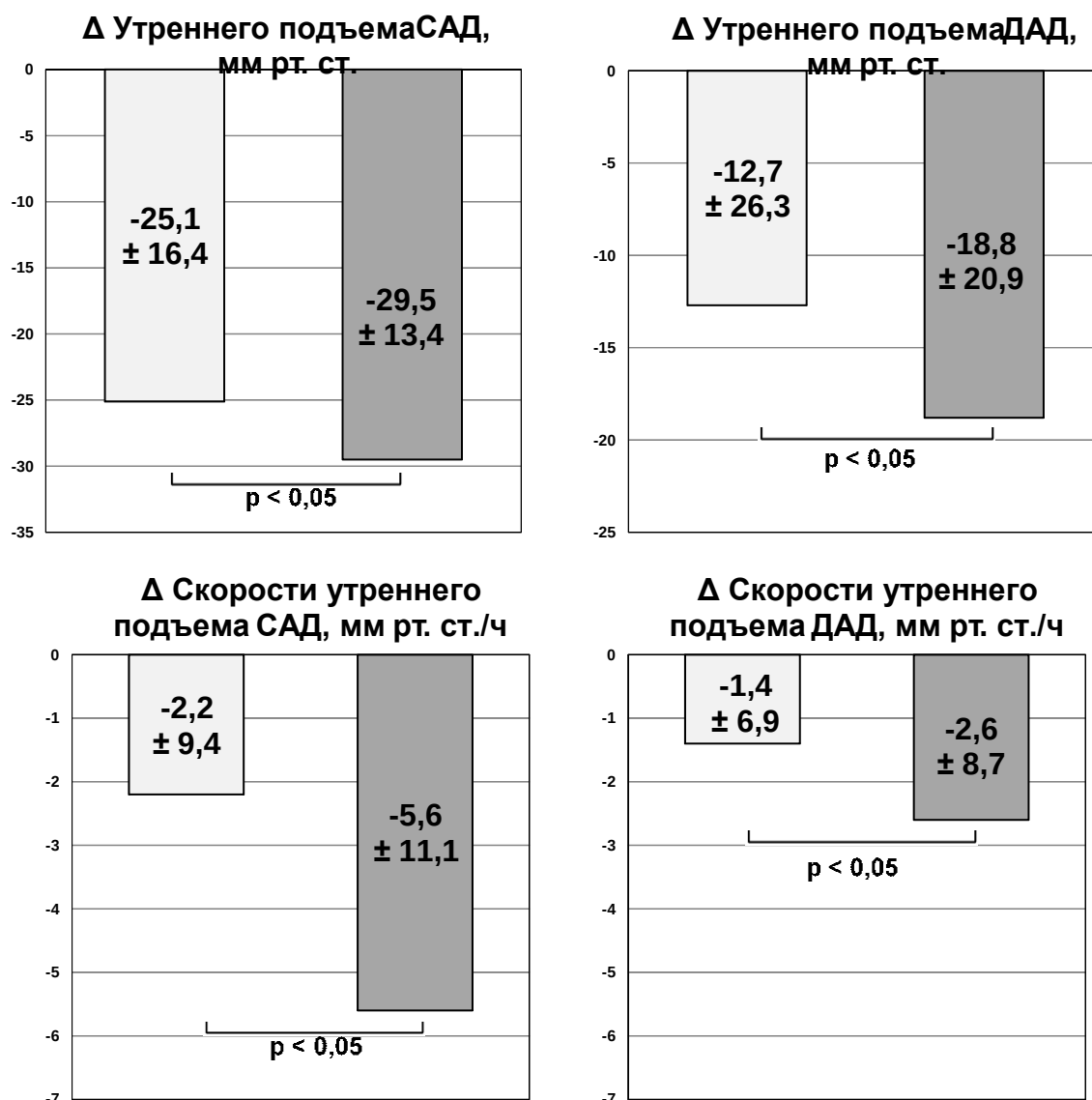


Рисунок 5.4. Динамика величины и скорости утреннего подъема САД и ДАД спустя 12 месяцев лечения в группах А1 – светлые столбики и А2 – темные столбики (в сравнении с исходными уровнями соответствующих показателей). Приведены изменения в сравнении с исходными значениями, т. е. Δ (М ± стандартное отклонение); все $p < 0,05$.

В группе А2 снижение скорости утреннего подъема САД и ДАД составило $-5,6 \pm 11,1$ мм рт. ст./ч и $-2,6 \pm 8,7$ мм рт. ст./ч, соответственно, что статистически значимо отличалось от соответствующих показателей в группе А1 ($-2,2 \pm 9,4$ мм рт. ст./ч, $-1,4 \pm 6,9$ мм рт. ст./ч; все $p < 0,05$).

Снижение вариабельности САД (Рисунок 5.5) в группе А1 днем составило $-2,4 \pm 6,1$ мм рт. ст., ночью – $-2,6 \pm 4,2$ мм рт. ст., в то время как в группе А2 эти же показатели были достоверно выше: $-4,9 \pm 5,6$ мм рт. ст. и $-3,5 \pm 3,8$ мм рт. ст., соответственно, все $p < 0,05$.

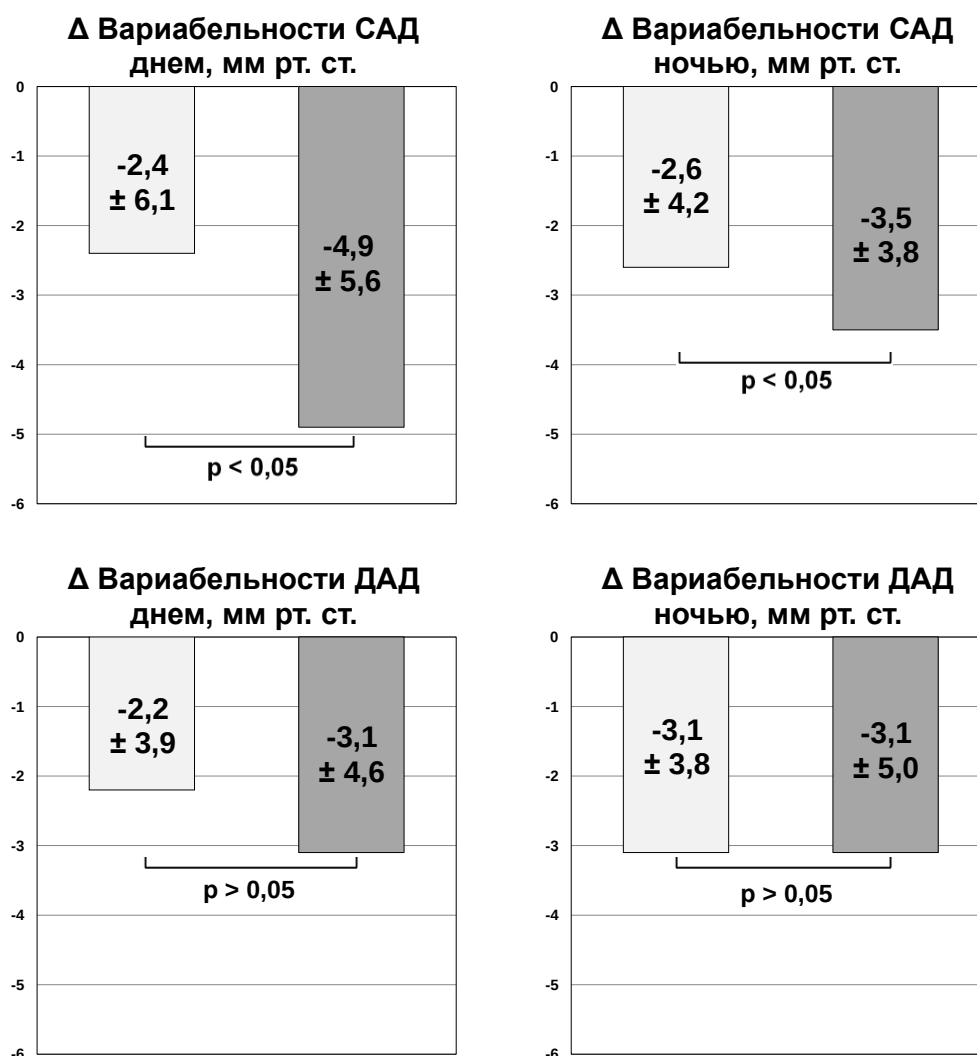


Рисунок 5.5. Динамика вариабельности САД и ДАД в дневное и ночное время спустя 12 месяцев лечения в группах А1 – светлые столбики и А2 – темные столбики. Приведены изменения в сравнении с исходными значениями, т. е. $\Delta (M \pm \text{стандартное отклонение})$.

Достоверных различий между группами А1 и А2 по изменению показателей вариабельности ДАД выявлено не было. Так, в группе А1 вариабельность ДАД днем снизилась на $2,2 \pm 3,9$ мм рт. ст., ночью – на $3,1 \pm 3,8$ мм рт. ст., в группе А2 снижение этих показателей составило $-3,2 \pm 4,6$ мм рт. ст. и $-3,1 \pm 5,0$ мм рт. ст., соответственно (все $p > 0,05$).

Также представилось важным отметить динамику уровней пульсового АД на фоне лечения (рисунок 5.6). Как видно из этого рисунка, спустя 12 месяцев лечения в группе А1 пульсовое АД снизилось на $15,8 \pm 9,3$ мм рт. ст., а в группе А2 – достоверно более значимо – на $20,2 \pm 6,5$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

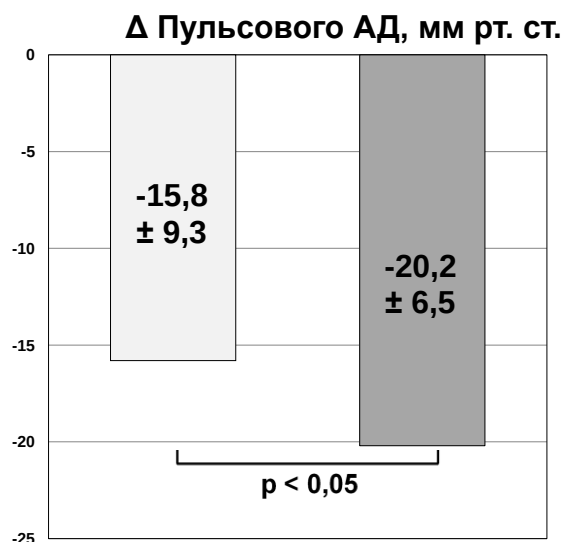


Рисунок 5.6. Динамика пульсового АД спустя 12 месяцев лечения в группах А1 – светлый столбик и А2 – темный столбик (в сравнении с исходными уровнями соответствующих показателей). Приведены изменения в сравнении с исходным значением, т. е. Δ ($M \pm$ стандартное отклонение).

На рисунке 5.7 представлена динамика распределения больных по категориям (в зависимости от ночного снижения АД) на фоне проводимой терапии. Как видно из этого рисунка, в обеих группах проводимая терапия ассоциировалась с существенным уменьшением долей лиц из категорий «non-dipper» и «over-dipper» и полным исчезновением категории «night-

peaker» (за счет перехода в более благоприятные категории АМАД); при этом, естественно, возростала доля лиц категории «dipper».

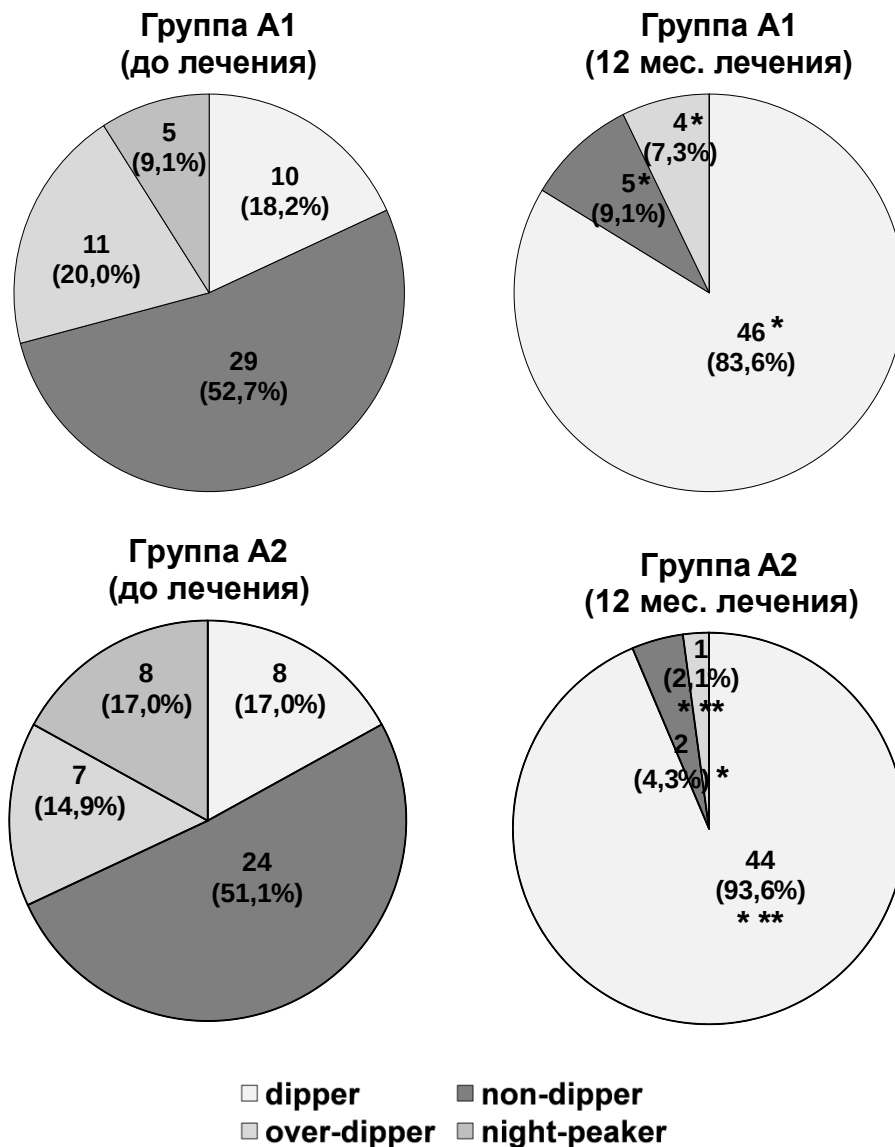


Рисунок 5.7. Динамика распределения больных в зависимости от степени ночного снижения АД в группах A1 и A2 исходно и через 12 месяцев лечения: абсолютное число больных (процент от общего количества больных в группе).

Примечания: * - различия частот признака до и на фоне лечения достоверны, $p < 0,05$; ** - различия частот признака на фоне лечения между группами A1 и A2 достоверны, $p < 0,05$.

Важно отметить, что в группе A2 указанная динамика носила более благоприятный характер: так, если суммарные доли лиц с патологическими циркадными вариантами ритма АД до лечения в группах A1 и A2 не

отличались, составляя соответственно 81,8% и 83,0%, то на фоне терапии они снизились до 16,4% и 6,4% (более значительно в группе А2, $p < 0,05$).

В ходе лечения были достигнуты и благоприятные эффекты на показатели ЭхоКГ (Рисунки 5.8 - 5.10). Как видно из рисунка 5.8, в группе А2 наблюдалось более значимое уменьшение размера левого предсердия ($-0,24 \pm 0,2$ см против $-0,13 \pm 0,16$ в группе А1), конечного диастолического размера ЛЖ ($-0,33 \pm 0,23$ см против $-0,08 \pm 0,22$ см в группе А1) и конечного систолического размера ЛЖ ($-0,23 \pm 0,16$ см против $-0,06 \pm 0,19$ см в группе А1); все $p < 0,05$.

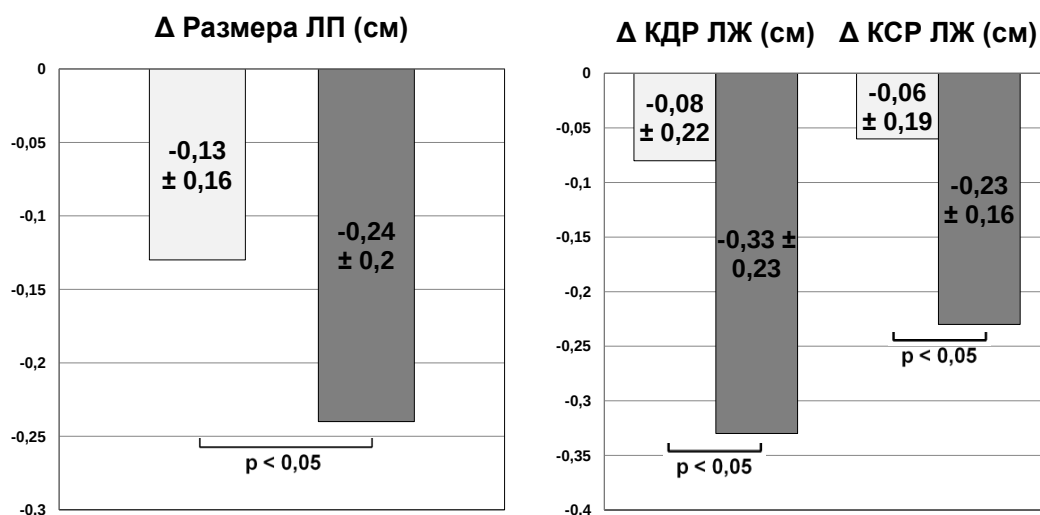


Рисунок 5.8. Динамика размеров левого предсердия и конечно-систолического (КСР) и конечно-диастолического (КДР) размеров ЛЖ в группах А1 – светлые столбики и А2 – темные столбики (в сравнении с исходными уровнями соответствующих показателей). Приведены изменения в сравнении с исходными значениями, т. е. Δ ($M \pm$ стандартное отклонение); все $p < 0,05$.

В группе А2 (Рисунок 5.9) также отмечалось более выраженное влияние на регресс ГЛЖ. Так, в этой группе было зафиксировано уменьшение толщин задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки на $0,1 \pm 0,07$ см и $0,12 \pm 0,08$ см, соответственно, в группе А1 соответствующие показатели снизились на $0,02 \pm 0,07$ см и $0,03 \pm 0,1$ см (все $p < 0,05$). Индекс

массы миокарда ЛЖ в группе А2 снизился в среднем на $5,4 \pm 2,7 \text{ г/м}^2$, а в группе А1 – на $3,96 \pm 2,31 \text{ г/м}^2$ ($p < 0,05$).

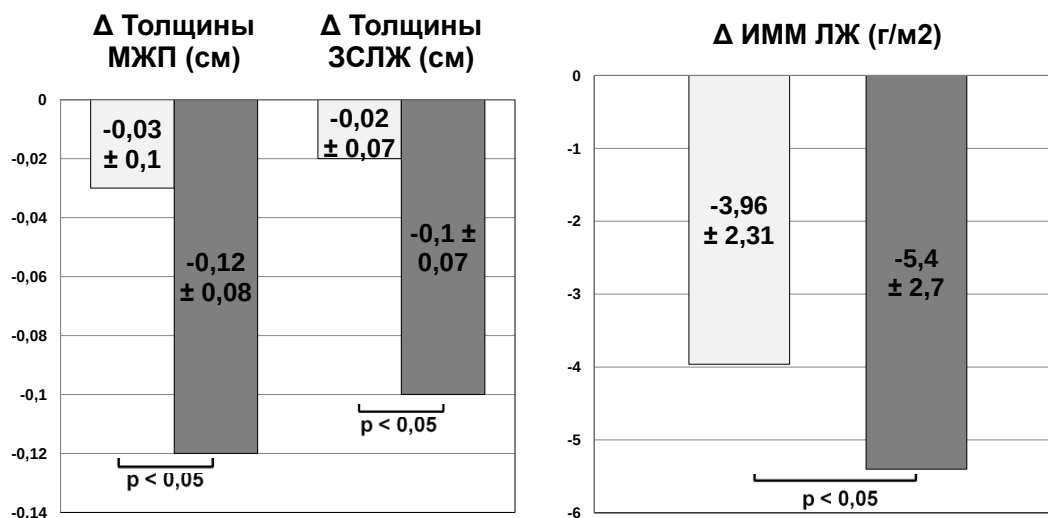


Рисунок 5.9. Динамика толщин межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), а также индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ в группах А1 – светлые столбики и А2 – темные столбики (в сравнении с исходными уровнями соответствующих показателей). Приведены изменения в сравнении с исходными значениями, т. е. Δ ($M \pm$ стандартное отклонение); все $p < 0,05$.

Кроме того, в группе А2 отмечен достоверно более значимый прирост фракции выброса ЛЖ (Рисунок 5.10).

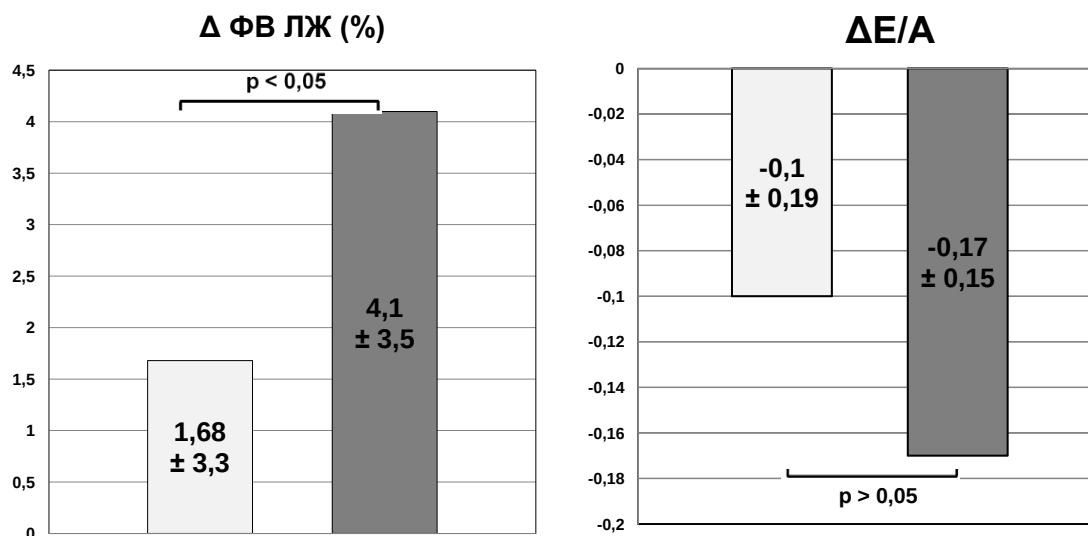


Рисунок 5.10. Динамика фракции выброса (ФВ) ЛЖ, а также отношения E/A трансмитрального кровотока в группах А1 - светлые столбики и А2 – темные столбики (в сравнении с исходными уровнями соответствующих показателей). Приведены изменения в сравнении с исходными значениями, т. е. Δ ($M \pm$ стандартное отклонение).

Так, в группе А2 прирост ФВЛЖ составил $4,1 \pm 3,5\%$ (по сравнению с показателем в группе А1 – $1,68 \pm 3,3\%$; $p < 0,05$). Достоверной разницы в уменьшении соотношения Е/А между группами не было выявлено: в группе А1 изменение Е/А на фоне лечения составило $-0,1 \pm 0,19$, в группе А2 – $-0,17 \pm 0,15$ ($p > 0,05$).

Через 12 месяцев лечения в обеих группах больных отмечено уменьшение количества больных с выраженной ГЛЖ: на 9,1% в группе А1 и 8,5% в группе А2 (Рисунок 5.11).

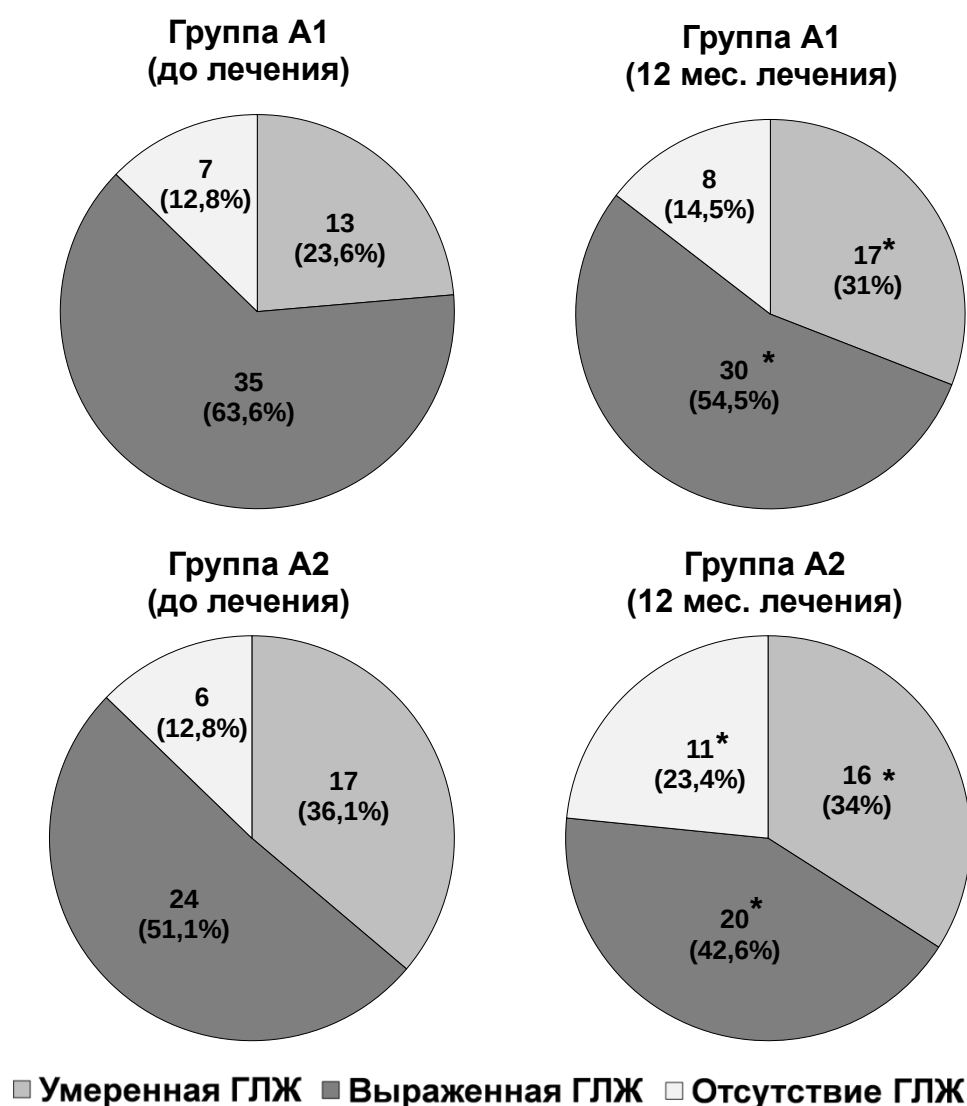


Рисунок 5.11. Распределение пациентов в зависимости от наличия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и ее выраженности в группах А1 и А2 исходно и через 12 месяцев лечения: абсолютное число больных (процент от общего количества больных в группе). **Примечание:** * - различия частот признака до и на фоне лечения достоверны, $p < 0,05$.

Кроме того, на фоне лечения у 1 (1,8%) больного из группы A1 и у 5 (10,6%) больных из группы A2 индекс массы миокарда ЛЖ уменьшился до нормальных показателей ($p < 0,05$).

Геометрия ЛЖ у больных группы A1 на фоне лечения не претерпела существенных изменений, в то время как среди больных группы A2 уменьшилось количество больных с концентрической и эксцентрической ГЛЖ за счет перехода их в категорию больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ (рисунок 5.12).

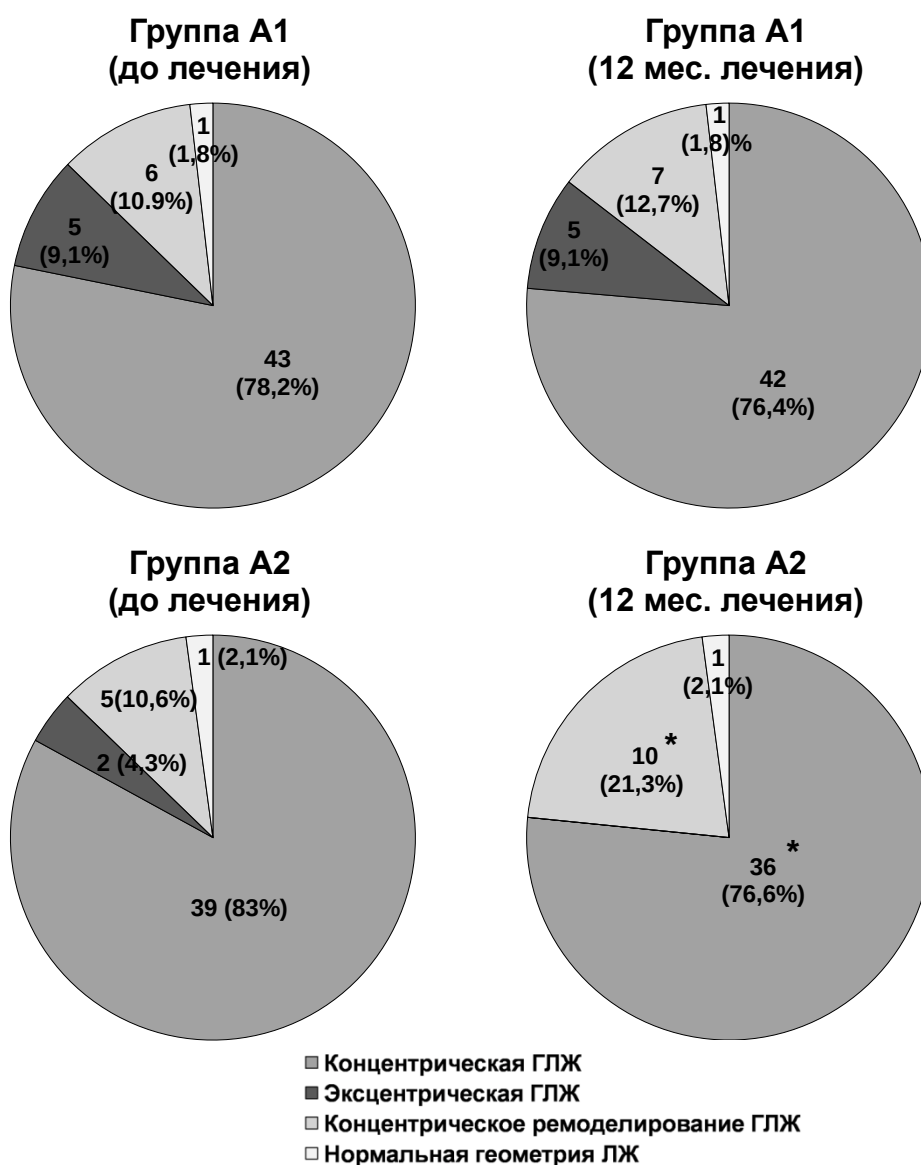


Рисунок 5.12. Распределение больных в зависимости от особенностей геометрии ЛЖ в группах A1 и A2 исходно и через 12 месяцев лечения: абсолютное число больных (процент от общего количества больных в группе). **Примечание:** * - различия частот признака до и на фоне лечения достоверны, $p < 0,05$.

На рисунке 5.13 продемонстрирована динамика показателей УЗИ БЦА у больных группы А1 и А2. Как видно из рисунка, степень уменьшения ТКИМ ОСА в группе А2 (на $0,15 \pm 0,11$ мм слева и $0,13 \pm 0,19$ мм справа) была статистически значимо больше по сравнению с аналогичным показателем в группе А1, в которой ТКИМ ОСА слева уменьшилась на $0,02 \pm 0,1$ мм, а справа – на $0,04 \pm 0,16$ мм (все $p < 0,05$).

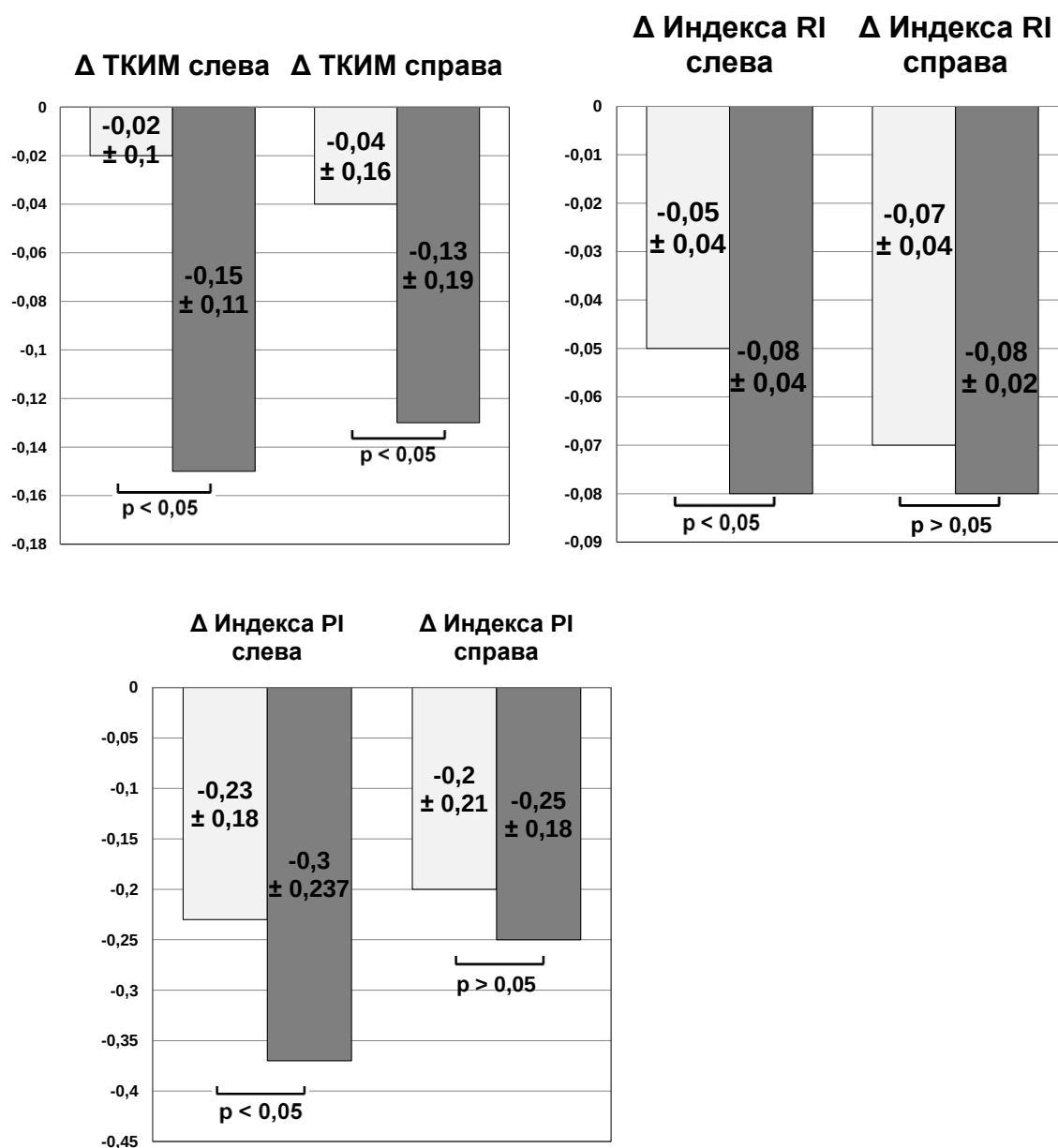


Рисунок 5.13. Динамика показателей УЗИ БЦА у больных в группах А1 – светлые столбики и А2 – темные столбики. Приведены изменения в сравнении с исходными значениями, т. е. Δ ($M \pm$ стандартное отклонение).

Примечания: ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа; RI– индекс резистивности; PI – пульсативный индекс.

В обеих группах отмечено значимое уменьшение индексов RI и PI, определяемых на ВСА, при этом в группе А2 изменения показателей на ВСА слева были более выраженными, чем в группе А1, а аналогичные показатели, определяемые на ВСА справа статистически не различались между группами. Так, изменение индексов RI и PI на ВСА слева в группе А2 составило $-0,08 \pm 0,04$ и $-0,37 \pm 0,23$, соответственно, а в группе А1 – $-0,05 \pm 0,04$ и $-0,23 \pm 0,18$, соответственно (все $p < 0,05$), изменение индексов RI и PI на ВСА справа в группе А2 составило $-0,08 \pm 0,02$ и $-0,25 \pm 0,18$, соответственно, а в группе А1 – $-0,07 \pm 0,04$ и $-0,2 \pm 0,21$, соответственно (все $p > 0,05$).

У 30 больных группы А1 и 30 больных группы А2 изучалось влияние валсартана и спиронолактона на эндотелиальную функцию. Для этого использовали тест с РГ. Исходно и в группе А1, и в группе А2 наблюдалась сниженная реакция ПА на окклюзионную пробу. ЭД в виде отсутствия прироста диаметра ПА при проведении пробы с РГ на 10% и более была выявлена в 26 (86,7%) случаях в группе А1 и в 23 (76,7%) случаях в группе А2. Кроме того, у части больных в обеих группах исходно наблюдалась парадоксальная вазоспастическая реакция ПА на пробу с РГ: после прекращения окклюзии ПА регистрировалось уменьшение ее диаметра (вазоспазм) у 11 (36,7%) больных группы А1 и у 8 (26,7%) больных группы А2. У 4 (13,3%) больных группы А1 и 5 (16,7%) больных группы А2 диаметр ПА в течение исследования не менялся. В среднем прирост диаметра ПА в группах А1 и А2 составлял $2,19 \pm 7,86\%$ и $3,82 \pm 9,55\%$, соответственно, а RI уменьшался на $1,35 \pm 6,86\%$ и $2,02 \pm 5,78\%$, соответственно.

Через 12 месяцев от начала исследования в обеих группах наблюдалось достоверное улучшение сосудистой реактивности (Таблица 5.3, рисунок 5.14). Как видно из таблицы и рисунка, в группе А1 при проведении пробы с РГ наблюдалось увеличение диаметра ПА на $9,3 \pm 3,89\%$, в группе А2 прирост диаметра ПА был достоверно выше, чем в группе А1, и составил $17,68 \pm 5,89\%$ ($p < 0,05$).

Таблица 5.3

**Результаты пробы с реактивной гиперемией
(М ± стандартное отклонение)**

Показатель	Группа А1		Группа А2	
	До лечения	12 месяцев лечения	До лечения	12 месяцев лечения
Начальный диаметр ПА, мм	4,81 ± 0,62	4,8 ± 0,63	4,64 ± 0,53	4,63 ± 0,49
Диаметр ПА на фоне РГ, мм	4,91 ± 0,69	5,23 ± 0,65*	4,82 ± 0,68	5,44 ± 0,58*
Изменение диаметра ПА, %	2,19 ± 7,86	9,3 ± 3,89*	3,82 ± 9,55	17,68 ± 5,89* **
Начальный RI	0,83 ± 0,06	0,76 ± 0,04*	0,84 ± 0,06	0,74 ± 0,06*
RI на фоне РГ	0,82 ± 0,07	0,69 ± 0,04*	0,83 ± 0,05	0,65 ± 0,04*
Изменение RI, %	-1,35 ± 6,86	-9,29 ± 4,02*	-2,02 ± 5,78	-11,9 ± 4,3*

Примечания: ПА – плечевая артерия, РГ – реактивная гиперемия, RI – индекс резистивности;

* - различия соответствующих параметров до и после лечения в соответствующей группе достоверны, $p < 0,05$;

** - различия соответствующих параметров между группами А1 и А2 через 12 месяцев лечения достоверны, $p < 0,05$.

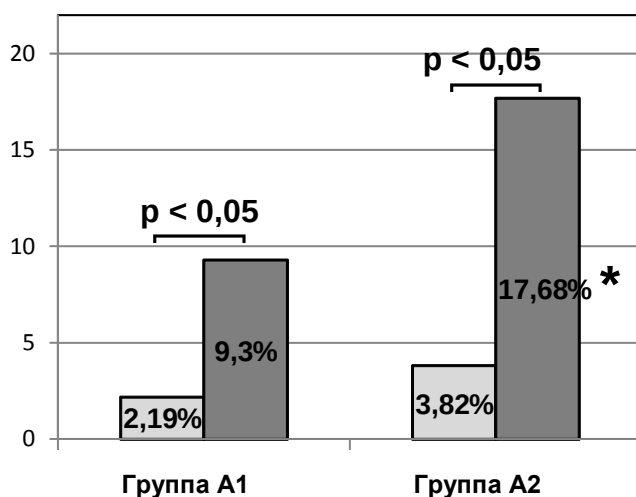


Рисунок 5.14. Динамика изменения диаметра плечевой артерии (%) при проведении пробы с реактивной гиперемией до лечения (светлые столбики) и через 12 месяцев лечения (темные столбики) у больных групп А1 и А2.

Примечание: * - различия соответствующих параметров между группами А1 и А2 достоверны, $p < 0,05$.

Также, в обеих группах достоверно снижался RI: на $9,29 \pm 4,02\%$ в группе A1 и на $11,9 \pm 4,3\%$ в группе A2, статистически значимых различий в степени снижения RI между группами выявлено не было.

В качестве примера благоприятных гипотензивных и органопротекторных эффектов применения комбинации валсартана со спиронолактоном приводим описание клинического случая. Больная П., 68 лет, обратилась к кардиологу с жалобами на постоянное повышение АД до 160/100 мм рт.ст., несмотря на принимаемую терапию (бисопролол 2,5 мг/сут, эналаприл 20 мг/сут). Со слов больной, АД повышалось в течение 5-7 лет, ранее принимала каптоприл по требованию, регулярно АД не измеряла. В течение последнего полугодия последовательно принимала: комбинацию лизиноприла 10 мг/сут и гидрохлоротиазида 12,5 мг/сут, затем лозартан 50 мг/сут в виде монотерапии, затем эналаприл 20 мг/сут в сочетании с бисопрололом 2,5 мг/сут. Все принимаемые схемы терапии не обеспечивали устойчивого гипотензивного эффекта: хотя АД снижалось до 140/90 мм рт. ст., гипертонические кризы были 1-2 раза в неделю. Из факторов риска у больной – ожирение II степени (вес – 98 кг, рост – 159 см, ИМТ – $38,8 \text{ кг/м}^2$). Стандартное лабораторное обследование не выявило значимых изменений основных биохимических показателей крови. При анализе липидограммы – повышение уровня триглицеридов (1,87 ммоль/л) и низкий уровень холестерина ЛПВП (1,02 ммоль/л) при невысоких показателях холестерина ЛПНП – 2,69 ммоль/л. СКФ, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ, составляла 69 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. Уровень альдостерона в крови не превышал нормальных значений и составлял 302 пг/мл (но в то же время был выше, чем медиана в группе А и в группе А2, которые составили 156 пг/мл и 149 пг/мл, соответственно). На ЭКГ – синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 68 ударов в минуту, электрическая ось сердца отклонена влево, признаки ГЛЖ (индекс Соколова-Лайона – 36 мм).

При проведении ЭхоКГ выявлена выраженная ГЛЖ: толщина МЖП – 2,0 см, толщина ЗСЛЖ – 1,8 см, масса миокарда ЛЖ – 310 г, индекс массы миокарда ЛЖ – 155,4 г/м². Несколько увеличен поперечный размер левого предсердия (4,1 см). ФВ ЛЖ – 48% без нарушений локальной сократимости ЛЖ. При УЗИ БЦА – утолщение комплекса интима-медиа общих сонных артерий слева до 1,4 мм, справа – до 1,3 мм. Проба с РГ: увеличение диаметра ПА на 4,9% (с 4,1 мм до 4,3 мм), что указывало на наличие эндотелиальной дисфункции.

При проведении АМАД выявлено стойкое повышение САД и ДАД в течение суток (индекс времени систолической АГ – 79%, диастолической АГ – 84%). Средние уровни САД и ДАД днем – 161 мм рт. ст. и 93 мм рт. ст., соответственно, ночью – 148 мм рт. ст. и 84 мм рт. ст., соответственно, при этом САД и ДАД ночью снижалось недостаточно: суточный индекс для САД составил 8%, для ДАД – 9%, больная была отнесена к категории «non-dipper». На рисунке 5.15 представлено графическое отображение измерений давления, проведенных при АМАД. В таблице 5.4 представлены подробные данные АМАД, полученные до начала лечения.

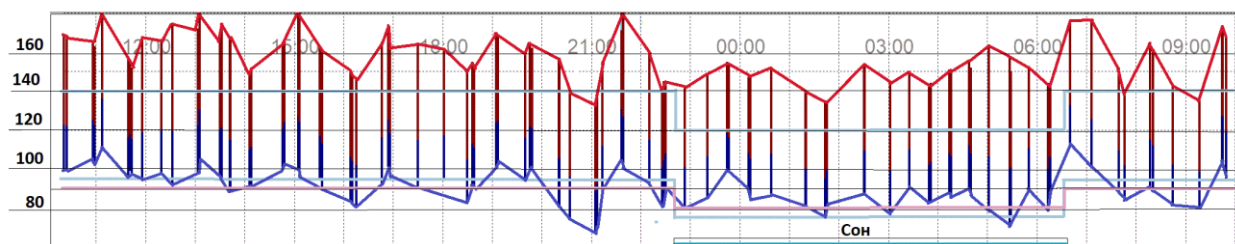


Рисунок 5.15. Графическое отображение измерений давления, проведенных при АМАД до лечения. Столбиками изображены уровни систолического и диастолического давления в мм рт. ст.: верхняя часть столбика отражает уровень САД, нижняя – ДАД.

После подписания информированного согласия на участие в исследовании методом случайной выборки больная отнесена к группе исследования А2. Назначен валсартан 160 мг/сут и спиронолактон 25 мг/сут,

даны рекомендации по модификации образа жизни. В результате еженедельных визитов в течение первого месяца подобрана гипотензивная терапия (валсартан 320 мг/сут, гидрохлоротиазид 12,5 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут), на фоне которой получено стойкое снижение офисного и амбулаторного АД до целевых уровней.

Через 12 месяцев регулярного наблюдения и лечения больной повторно было проведено лабораторное и инструментальное обследование. При АМАД отмечено положительное влияние назначенной гипотензивной терапии на среднедневные и средненочные цифры САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД, величину и скорость утреннего подъема АД, пульсовое АД. Суточный индекс на фоне лечения для САД и ДАД составил 11% и 16%, соответственно, в результате чего больная была определена в благоприятный вариант суточного профиля АД – «dipper». Подробные данные АМАД в динамике представлены в таблице 5.4, графическое представление данных АМАД к 12 месяцу лечения показано на рисунке 5.16.

Таблица 5.4

Данные АМАД до и через 12 месяцев лечения

Параметр АМАД	До лечения	12 месяцев лечения
Среднедневное САД, мм рт. ст	161	131
Среднедневное ДАД, мм рт. ст	93	78
Средненочное САД, мм рт. ст	148	116
Средненочное ДАД, мм рт. ст	84	65
Индекс времени систолической АГ, %	96	9
Индекс времени диастолической АГ, %	70	0
Вариабельность САД днем, мм рт. ст	14	10
Вариабельность ДАД днем, мм рт. ст	10	9
Вариабельность САД ночью, мм рт. ст	12	9
Вариабельность ДАД ночью, мм рт. ст	9	10
Ночное снижение САД, %	8	11

Продолж. табл. 5.4

Ночное снижение ДАД, %	9	16
Утренний подъем УП САД, мм рт. ст	58	23
УП ДАД, мм рт. ст	36	25
Скорость УП САД, мм рт.ст/ч	15	8
Скорость УП ДАД, мм рт.ст/ч	13	9
Пульсовое АД, мм рт. ст	68	49

Примечания: АД – артериальное давление; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; АГ – артериальная гипертензия; УП – утренний подъем.

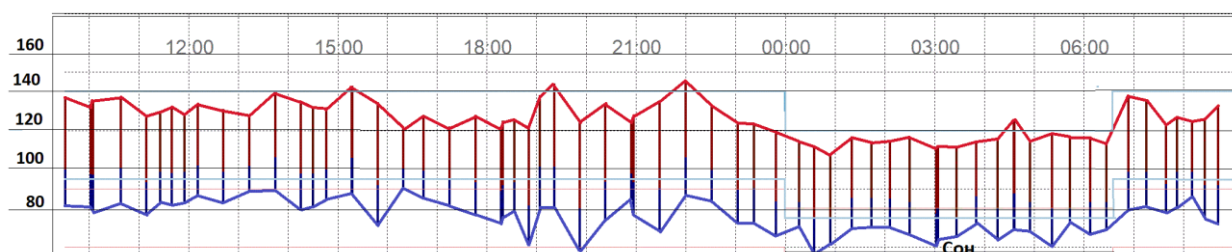


Рисунок 5.16. Графическое отображение измерений давления, проведенных при АМАД через 12 месяцев лечения. Столбиками изображены уровни систолического и диастолического давления в мм рт. ст.: верхняя часть столбика отражает уровень САД, нижняя – ДАД.

На фоне лечения по сравнению с исходными показателями было зарегистрировано клинически незначимое увеличение уровней калия до 4,9 ммоль/л (на 0,7 ммоль/л), креатинина до 84 мкмоль/л (на 6 мкмоль/л), снижение СКФ до 60 мл/мин/1,73м² (на 9 мл/мин/1,73м²).

При проведении ЭхоКГ выявлено уменьшение толщины МЖП на 0,3 см (с 2 см до 1,7 см) и ЗСЛЖ на 0,1 мм (с 1,8 мм до 1,7 мм), уменьшение ММЛЖ на 22 г (с 310 г до 288 г) и ИММЛЖ на 9,2 г/м² (с 155,4 г/м² до 146,2 г/м²). Кроме того, зафиксировано уменьшение размера левого предсердия на 0,7 см (с 4,1 см до 3,4 см), КДР – на 0,2см (с 4,6 до 4,4см), КСР – на 0,4см (с 4,4 до 3,5см), а также увеличение ФВЛЖ на 9% (с 48% до 57%) – см табл 5.5.

Таблица 5.5

Данные ЭхоКГ до и через 12 месяцев лечения

Показатели ЭхоКГ	До лечения	12 месяцев лечения
КДР ЛЖ (см)	4,6	4,4
КСР ЛЖ (см)	4,4	3,5
ЛП (см)	4,1	3,4
МЖП (см)	2,0	1,7
ЗСЛЖ (см)	1,8	1,7
ММЛЖ, г	310	288
ИММ ЛЖ (г/м ²)	155,4	146,2
ФВ ЛЖ (%)	48	57
Е/А	0,9	1,1

Примечания: КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

УЗИ БЦА в динамике констатировало уменьшение ТКИМ ОСА справа на 0,2 мм (с 1,3 мм до 1,1 мм) и слева на 0,3 мм (с 1,4 мм до 1,1 мм). Регистрировалось снижение индексов RI и PI на ВСА: справа – на 0,1 (с 0,58 до 0,48) и 0,24 (с 0,98 до 0,74), соответственно, слева – на 0,16 (с 0,78 до 0,62) и 0,33 (с 0,98 и 0,65). Подробные данные изменения параметров УЗИ БЦА в динамике представлены в таблице 5.6.

Таблица 5.6

Данные УЗИ БЦА до и через 12 месяцев лечения

Показатель	Слева		Справа	
	До лечения	12 месяцев лечения	До лечения	12 месяцев лечения
ТКИМ, мм	1,4	1,1	1,3	1,1
Vmax ОСА, см/с	72	66	69	64

Продолж.табл. 5.6

Vmax ВСА, см/с	66	62	69	64
Vmin ВСА, см/с	19	23	18	21
TAMX ВСА, см/с	31	34	29	33
RI	0,78	0,62	0,58	0,48
PI	0,98	0,65	0,98	0,74

Примечания: ТКИМ - толщина комплекса интима-медиа; общая сонная артерия (ОСА); внутренняя сонная артерия (ВСА); Vmax- максимальная скорость кровотока; Vmin - минимальная скорость кровотока; TAMX - средняя по времени максимальная скорость кровотока; RI - индекс резистивности; PI - пульсативный индекс.

Через 12 месяцев лечения больной была повторно проведена проба с РГ. Подробные данные пробы с РГ исходно и в динамике представлены в таблице 5.7.

Таблица 5.7

Результаты пробы с РГ до и через 12 месяцев лечения

Показатель	До лечения	12 месяцев лечения
Начальный диаметр ПА, мм	4,1	4,1
Диаметр ПА на фоне РГ, мм	4,3	4,7
Изменение диаметра ПА, %	4,9	14,6
Начальный RI	0,79	0,66
RI на фоне РГ	0,74	0,57
Изменение RI, %	- 6,3%	- 13,6%

Примечания: ПА – плечевая артерия, РГ – реактивная гиперемия, RI – индекс резистивности.

Через 15 секунд после прекращения окклюзии ПА регистрировалось увеличение ее диаметра с 4,1 мм до 4,4 мм (на 7,3%), через 90 секунд – диаметр ПА увеличился до 4,7 мм, т. е. по сравнению с исходным диаметром увеличился на 0,6 мм (14,6%). Кроме того, через 12 месяцев лечения отмечалось значимое снижение индекса RI: исходно RI снижался при пробе с

РГ на 6,3%, а через 12 месяцев лечения – на 13,6%. Полученные результаты указывают на нормализацию эндотелиальной функции у данной больной.

Для установления критериев эффективности применения комбинации валсартана с невысокой фиксированной (25 мг в сутки) дозой спиронолактона в группе А2 был проведен дополнительный анализ. Для этого среди больных, вошедших в эту группу, были выделены такие лица, которые в течение 12 месяцев наблюдения за ними продемонстрировали более высокие показатели гипотензивных и органопротекторных эффектов. К критериям более высокой эффективности лечения относили такие изменения показателей (Δ среднедневного и средненочного САД и ДАД, Δ утреннего подъема АД, Δ индекса массы миокарда ЛЖ, Δ ТКИМ, Δ индексов RI и PI, Δ диаметра плечевой артерии), которые были не менее уровней медианы соответствующих параметров (т.е. $\geq Me$). Среди 47 больных группы А2 за период лечения более благоприятные изменения ($\geq Me$) не менее чем в 3 из перечисленных показателей были отмечены в 29 случаях (61,7%). При сопоставлении этих данных с исходными значениями клинико-лабораторных и инструментальных показателей (с использованием критерия хи-квадрат) нами не отмечено связи более высокой эффективности лечения с полом больных, наличием в анамнезе курения, сахарного диабета 2 типа, хронической болезни почек, исходными уровнями калия, креатинина и альдостерона крови, а также с особенностями исходных величин параметров УЗИ БЦА и пробы с РГ (все $p > 0,05$). В то же время, нами выявлена связь между более высокой гипотензивной и органопротекторной эффективностью лечения, с одной стороны, и такими характеристиками больных, как возраст менее 60 лет (хи-квадрат = 4,32; $p < 0,05$); наличие избыточной массы тела или ожирения (хи-квадрат = 6,19; $p < 0,01$); наличие АГ 2 или 3 степени (хи-квадрат = 3,49; $p < 0,05$); (хи-квадрат = 4,32; $p < 0,05$); наличие выраженной и/или концентрической гипертрофии ЛЖ (хи-квадрат = 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, могут быть отнесены возраст больных менее 60 лет, наличие избыточной массы тела или ожирения, наличие АГ 2 или 3 степени, наличие выраженной и/или концентрической гипертрофии ЛЖ.

Суммируя материал, представленный в настоящем разделе, можно констатировать, что комбинированная терапия валсартаном и невысокими дозами спиронолактона продемонстрировала удовлетворительную переносимость: 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 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. Применение спиронолактона ассоциировалось с усилением выраженности кардио- и вазопротекции, что проявлялось, прежде всего, в более выраженном регрессе ГЛЖ, улучшении систолической функции сердца и уменьшении сосудистой резистентности. В обеих группах наблюдалось увеличение прироста диаметра ПА и дополнительное снижение RI в ответ на пробу с РГ. При этом 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 АГ в качестве одного из полноправных компонентов комбинированного лечения.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее важных медицинских и социальных проблем во всем мире [1; 3; 19; 23; 41; 43; 50; 135; 227; 247; 298]. АГ играет ведущую роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), приводящих к инвалидизации и смертности населения [1; 19; 41; 48; 52; 147; 284; 296; 297]. Патофизиологическое влияние АГ на организм человека проявляется повреждающим эффектом на органы-мишени (прежде всего, сердце и сосудистую стенку), в результате чего развиваются гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), эндотелиальная дисфункция (ЭД), изменение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и атеросклероз сосудов [1; 3; 19; 41; 43; 50; 150; 180; 182; 255].

АГ рассматривается как состояние с многофакторным патогенезом. Считается, что в патогенезе АГ одну из главных ролей играют нейрогуморальные системы, прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [2; 5; 253; 257; 278]. Гиперфункция РААС играет ведущую роль в развитии метаболического синдрома, ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклероза, ХСН, хронической болезни почек и др. Кроме того, высокая активность РААС приводит к развитию гиперплазии и гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС), гипертрофии и ремоделированию миокарда, ИМ, формированию атеросклероза и ренального фиброза [2; 5; 79; 242; 243; 253; 257; 278].

Роль генетических факторов в развитии АГ несомненна, однако конкретные механизмы реализации генетической предрасположенности к ней до сих пор не установлены [5; 10; 124; 201; 214; 247; 295]. С целью их выяснения проведено множество исследований, в результате которых были идентифицированы полиморфизмы десятков генов-кандидатов, которые

могли бы быть маркерами развития АГ [29; 71; 124; 214; 247; 253]. При этом особое внимание исследователей было уделено изучению полиморфизмов генов РААС [29; 31; 60; 71; 124; 156; 214; 247; 253; 276]. Для некоторых из них, таких как гены ангиотензиногена и ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в большинстве исследований была показана достоверная ассоциация с АГ [60; 126; 201; 253; 276]. Для других же генов РААС (гены проренина, ренина, рецепторов ангиотензина II 1-го типа (*AT1R*)) такая ассоциация на сегодняшний день остается недоказанной из-за противоречий в результатах исследований [71; 124; 126; 135; 253]. Неоднородность полученных данных можно объяснить сложностью регуляции артериального давления (АД), наличием межгенных взаимодействий, эпигенетическими факторами, популяционными и этническими особенностями исследованных групп, различиями подбора групп пациентов, влиянием окружающих факторов. В целом, на сегодняшний день не существует данных, позволяющих в полной мере оценить вклад той или иной мутации генов РААС в развитие АГ [10; 21; 71; 124; 253]. Для изучения генетических предпосылок АГ требуется продолжение исследований. Новым перспективным направлением в генетике АГ является изучение эпигенетической регуляции генов, вовлеченных в развитие АГ. При этом особый интерес представляет собой явление РНК-интерференции, суть которого заключается в подавлении экспрессии генов с участием микро-РНК [81; 98; 295]. Представленные данные литературы [125; 126; 198; 273] мотивируют предпринятое в настоящей работе исследование влияния полиморфизма A1166C гена *AT1R* и уровней микро-РНК-155 на плотность рецепторов *AT1R* в ГМКС у больных с АГ и атеросклерозом.

Лечение АГ – одна из приоритетных задач современной кардиологии и внутренней медицины в целом [1; 19; 23; 41; 43; 50; 227]. Вопрос выбора оптимальных режимов лечебной тактики при АГ остается предметом дискуссий. В частности, обсуждается возможность более широкого применения при АГ препаратов из группы антагонистов

минералокортикоидных рецепторов (МКР), например, неселективного их представителя – спиронолактона [7; 25; 41]. В течение последних лет он стал активно использоваться при резистентной АГ (что обосновывают достаточно высокой частотой при этом синдроме скрытого гиперальдостеронизма) [83]. В недавнем рандомизированном контролируемом исследовании PATHWAY-2 [50; 127; 263] у лиц с резистентной АГ спиронолактон в качестве дополнительного гипотензивного средства оказался более эффективным в сравнении с альфа-адреноблокатором доксазозином и бета-адреноблокатором бисопрололом. Недостаточная изученность возможностей использования антагониста МКР спиронолактона в комплексном лечении АГ определяет актуальность продолжения исследований в этой области.

В настоящей работе были поставлены следующие задачи:

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 клинико-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.

Под проспективным наблюдением находились 102 больных АГ (51 мужчина и 51 женщина, в возрасте $60,4 \pm 8,9$ лет), составивших группу А, и 30 больных с АГ и диагностированным на основании данных инструментальных исследований мультифокальным атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов (21 мужчина и 9 женщин, в возрасте $66,2 \pm 8,1$ 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 проспективное открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности двух режимов гипотензивной терапии: А1 – основывающегося на валсартане (55 человек) и А2 – основывающегося на комбинации валсартана со спиронолактоном в невысокой фиксированной дозе – 25 мг в сутки (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*.

После первичного обследования лицам А1 группы в качестве основного гипотензивного препарата назначали валсартан (начальная доза – 160 мг/сут.), а больным группы А2 – валсартан (в той же начальной дозе) в сочетании со спиронолактоном (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.); доза спиронолактона в группе А2 была фиксированной; 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. Длительность наблюдения составила 12 месяцев.

Всем больным группы А наряду с общеклиническими и стандартными биохимическими исследованиями в начале исследования оценивали уровень альдостерона в сыворотке крови; у всех до и на фоне лечения в динамике выполняли электро- и эхокардиографические исследования (по общепринятым методикам), амбулаторное мониторирование АД (АМАД, особое внимание обращали на оценку параметров циркадного профиля АД), ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (БЦА), а у 60 больных – также тест с реактивной гиперемией (РГ).

Группу Б составили больные с АГ и диагностированным мультифокальным атеросклеротическим поражением сосудов (по данным проводившихся ранее УЗИ БЦА, УЗИ артерий нижних конечностей, ангиографии коронарных артерий и артерий нижних конечностей), которым было запланировано проведение плановых оперативных вмешательств по поводу стенозирующих сосудистых поражений соответствующих бассейнов. 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, группу Б2 составили 14 больных, которым проводилось аорто-коронарное шунтирование (для которого использовали а. thoracica interna – маммарную артерию, а также подкожные вены голени). У пациентов группы Б1 были резецированы участки атеросклеротически измененных артерий, у пациентов группы Б2 – участки неповрежденных атеросклерозом а. thoracica interna. Всего было исследовано 30 резецированных участков артерий.

В полученных участках артерий определяли экспрессию AT1R в ГМКС. Степень экспрессии AT1R в мышечном слое сосудов исследовали с помощью иммуногистохимической методики с использованием специфических поликлональных антител к Anti-AT1R.

Кроме того, у пациентов группы Б определяли варианты полиморфизма A1166C гена *AT1R*. Для этого геномную ДНК, выделенную из мононуклеаров

периферической крови, амплифицировали методом полимеразной цепной реакции с использованием специфических праймеров.

Всем больным группы Б проводили исследование уровня экспрессии микро-РНК-155 в мононуклеарах периферической крови.

Полученную информацию статистически обрабатывали с применением программы STATISTICA forWindows / version 10 / StatSoft, Inc. (2011), использовали методы параметрической и непараметрической статистики.

Далее приведено обсуждение данных, полученных у больных с АГ и мультифокальным атеросклерозом, при изучении плотности рецепторов AT1R в ГМКС в сопоставлении с различными генотипами полиморфизма A1166C гена *AT1R* и уровнями микро-РНК-155.

Имеющиеся в литературе данные об особенностях локальной экспрессии компонентов РААС в сосудах, касаются преимущественно экспериментальных животных, у которых моделировались те или иные патологические состояния, включая атеросклероз [158; 167; 214]. В подобных исследованиях выявлялась более высокая плотность рецепторов AT1R у животных, больных атеросклерозом. Так, было продемонстрировано, что у кроликов с искусственно индуцированным атеросклерозом сосудов плотность рецепторов AT1R в пораженных сосудах в 5 раз выше по сравнению со здоровыми животными [167]. Подобные данные приводятся также для исследований с мышами, свиньями, крысами [158; 214]. Данные о плотности рецепторов AT1R в атеросклеротически пораженных артериях человека представлены лишь в единичных сообщениях [67; 125; 168; 198]. Как правило, в исследованиях у человека использовалось изучение экспрессии AT1R не в сосудистой стенке, но в клетках периферической крови [168] или в культуре клеток сосудов *in vitro* (ГМКС, фибробластов и др. [168; 198]), что, вероятно, связано с большей доступностью этого материала. В такого рода работах уровни экспрессии AT1R обычно оказывались более высокими у лиц, имевших атеросклеротические сосудистые поражения и / или АГ, в сравнении со здоровыми. Подобные

результаты были получены и в нескольких сообщениях, базировавшихся на изучении аутопсийного материала [165].

В обсуждаемой работе при проведении иммуногистохимического исследования 30 участков резецированных артерий у больных группы Б не было выявлено различий уровней экспрессии AT1R в пораженных атеросклерозом и в структурно неизмененных артериях. Так, в группе Б1 в 8 артериях (47,1%) наблюдалась слабая (+) экспрессия AT1R, в других 8 артериях экспрессия AT1R (47,1%) была выраженной (++), в 1 случае (5,8%) экспрессия AT1R отсутствовала (-). В группе Б2 слабая (+) экспрессия AT1R наблюдалась в 7 случаях (50%), сильная (++) экспрессия AT1R – в 7 других случаях (50%). Различия между группами Б1 и Б2 оказались недостоверными ($p > 0,05$).

Полученный в работе результат вступает в противоречие с ранее опубликованными данными: отсутствует связь между уровнями экспрессии AT1R и наличием атеросклеротического сосудистого поражения. Вероятно, такое различие может быть, по крайней мере, отчасти, связано с использованием разнородной методологии, о чем говорилось выше. Кроме того, нами не проводилось сравнения уровней экспрессии AT1R у больных атеросклерозом со здоровыми лицами, как в упоминавшихся работах (поскольку забору материала стенки сосудов у здоровых лиц препятствовали этические соображения). Важно отметить, что у одного из обследованных в работе больных с выраженным атеросклерозом экспрессия AT1R в ГМКС вообще отсутствовала, что позволяет предположить дискретность механизмов ремоделирования сосудов (в части случаев активация тканевой РААС может играть ведущую роль в этом процессе; в других случаях ее роль может быть менее значимой).

Генотипированию полиморфизма A1166C у больных с АГ и атеросклерозом посвящено довольно много сообщений [61; 62; 64; 65; 126; 142; 301]. Полученные результаты весьма неоднозначны. В ряде исследований отмечалась связь полиморфизма этого гена (в особенности

аллели С, преимущественно в гомозиготной форме – СС) с наличием атеросклероза и/или АГ [61; 62]. Эти данные даже послужили основой для изучения влияния полиморфизма A1166C на эффективность гипотензивной терапии, результаты таких сообщений оказались также неоднородными [142; 301]. В целом ряде работ вообще не было отмечено связи между данным полиморфизмом и наличием атеросклеротических сосудистых поражений [64; 65; 126].

Представляемая здесь работа также не позволяет с уверенностью говорить о существовании подобной связи. В результате генотипирования и в группе Б1, и в группе Б2 не было выявлено лиц с генотипом СС полиморфизма A1166C гена *AT1R*, а генотипы АА и АС встречались с одинаковой частотой. Распределение генотипов полиморфизма A1166C среди больных группы Б было таким: АА у 50% (n = 8) и АС у 50% (n = 8) пациентов группы Б1, АА у 64,3% (n = 9) и АС у 35,7% (n = 5) пациентов группы Б2 (различия между группами не достоверны, $p > 0,05$). Подобная же частота встречаемости генотипов описана и в других исследованиях. По данным литературы, наиболее часто встречается генотип АА полиморфизма A1166C (62 - 80,5%), менее часто – генотип АС (15,6 - 44%), редко – генотип СС (3,9 - 7%) [65; 75; 168]. Возможно, при более значительном объеме материала в настоящем исследовании и при выявлении лиц с генотипом СС, связь полиморфизма A1166C с выраженностью сосудистых поражений и могла бы быть обнаружена.

Учитывая, что уровни экспрессии гена *AT1R* и распределение генотипов полиморфизма A1166C не различались между группами Б1 и Б2, был предпринят дополнительный анализ возможной связи между плотностью рецепторов AT1R, с одной стороны, и генотипами полиморфизма A1166C, с другой стороны, среди всех больных группы Б. Корреляции между уровнями экспрессии *AT1R* и распределением генотипов полиморфизма A1166C среди всех лиц группы Б выявлено не было. Подобные данные имеются и в других исследованиях: существенных отличий в экспрессии *AT1R* между лицами с

генотипом АА и генотипом АС нередко не выявляют, но экспрессия этого рецептора оказывается более высокой у больных с генотипом СС [168]. В обсуждаемой работе выраженная тканевая экспрессия *AT1R* наблюдалась примерно у 50% больных и не зависела от исследуемого сосудистого русла (пораженного атеросклерозом или непораженного) и варианта полиморфизма гена *AT1R* (АА и АС).

Еще одним важным аспектом изучения экспрессии рецептора *AT1R* является оценка влияния на нее взаимодействия микро-РНК-155 с полиморфизмом А1166С. В опубликованных по этой проблеме работах констатируется, что микро-РНК-155 способна взаимодействовать с геном *AT1R* и ингибировать его экспрессию [125; 126; 157; 198; 246; 273]. Взаимодействие микро-РНК-155 и А1166С возможно лишь при АА-варианте данного полиморфизма, т. к. только в этом случае имеется область комплементарности между микро-РНК-155 и мРНК-мишенью *AT1R*. В присутствии же С-аллеля (т. е. при вариантах АС или СС) эта комплементарность нарушается [125; 126; 157; 198; 246; 273]. Исходя из этого, наличие С-аллеля полиморфизма А1166С уменьшает способность микро-РНК-155 взаимодействовать с геном *AT1R*, что приводит к усиленной экспрессии гена *AT1R*, и, следовательно, увеличению синтеза рецептора *AT1R*. Показано, что микро-РНК-155 и ген *AT1R* ко-экспрессируются в одних и тех же видах клеток человека: фибробластах, гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов и мононуклеарных клетках крови, причем, в зависимости от представленного генотипа гена *AT1R*, микро-РНК-155 может по-разному влиять на плотность рецепторов *AT1R* в них [125; 126; 157; 198; 246; 273]. После переноса микро-РНК-155 в ГМКС наблюдаются более высокие уровни *AT1R* в этих клетках в присутствии аллеля С полиморфизма А1166С, чем при генотипе АА; это свидетельствует о том, что полиморфизм А1166С может приводить к увеличению плотности *AT1R* в ГМКС [125; 126; 198; 273]. До настоящего момента нами не найдено исследований по изучению экспрессии микро-РНК-155 и плотности *AT1R* рецепторов в

сосудах, изолированных от пациентов с сердечно-сосудистой патологией, в т.ч. с АГ, в сопоставлении с различными вариантами полиморфизма гена *AT1R*.

Именно это и явилось предметом исследования в настоящей работе. Экспрессия микро-РНК-155 в мононуклеарах изучалась в сопоставлении с полиморфизмом A1166C и плотностью AT1R в сосудах больных с АГ и мультифокальным атеросклерозом. Уровни экспрессии микро-РНК-155 в группах Б1 и Б2 достоверно не различались. Также не было выявлено различий в уровнях экспрессии микро-РНК-155 при разделении пациентов в зависимости от генотипа полиморфизма A1166C. Подобные результаты получены и в других исследованиях, согласно которым уровень экспрессии микро-РНК-155 в мононуклеарах периферической крови существенно не различался у лиц с генотипами AA и AC, а значительно повышался только у лиц с генотипом CC [168], которых в нашем исследовании выявлено не было.

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. 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. Поскольку чрезмерная тканевая экспрессия AT1R имеет значимое патофизиологическое влияние на поражение органов-мишеней при сердечно-сосудистых заболеваниях, необходимо понимание механизмов, влияющих на плотность рецепторов AT1R. Экспрессия *AT1R* регулируется сложными транскрипционными и посттранскрипционными механизмами, и влияние полиморфизма A1166C гена *AT1R* и уровней циркулирующих микро-РНК-155 на плотность рецепторов AT1R в ГМКС, описанное в литературе, является одним из возможных механизмов [125; 126].

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, 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. Уровни экспрессии *AT1R* в интактных артериях не отличаются от таковых в артериях, пораженных атеросклерозом. У одного из обследованных больных с атеросклерозом нижних конечностей экспрессия *AT1R* в ГМКС вообще отсутствовала, что позволяет предположить дискретность механизмов ремоделирования сосудов (в части случаев активация тканевой РААС может играть ведущую роль в этом процессе; в других случаях ее роль может быть менее значимой).

Полученные в данной работе результаты не показали воспроизводимости аналогичных исследований *in vitro*, что подвергает сомнению изолированное влияние полиморфизма A1166C на активность тканевых компонентов РААС и развитие атеросклероза. 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. Механизмы, влияющие на уровень экспрессии тканевых компонентов РААС, требуют дальнейшего изучения. Необходимо проведение исследований, выясняющих причину низкой подверженности маммарных артерий атеросклерозу в условиях высокой активности в них РААС при одновременном наличии выраженного поражения артерий других локализаций (например, выраженного коронарного атеросклероза). Возможно, исследование эффективности терапии блокаторами РААС у пациентов с разной степенью экспрессии *AT1R* в тканях позволит разработать методы прогнозирования эффективности терапии и индивидуализировать лечение.

Далее обсуждаются результаты, полученные при проведении проспективного рандомизированного открытого исследования эффективности и безопасности применения гипотензивной терапии, базирующейся на использовании валсартана (группа A1) в сравнении с

лечением, базирующемся на применении комбинации валсартана и спиронолактона (группа А2).

Сначала рассмотрим исходные особенности АД и поражений органов-мишеней у лиц группы А. Исходно у больных группы А по данным АМАД средние уровни САД и ДАД в дневное и ночное время были достоверно выше таковых контрольной группы, которую составили практически здоровые лица. 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. Согласно исследованиям, повышенная вариабельность АД в течение суток часто встречается у лиц с АГ. Она ассоциирована с поражением органов-мишеней и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий [11; 194; 237], а повышение показателей утреннего подъема АД и его скорости являются предикторами развития мозговых инсультов у лиц с АГ [11; 222]. В работе выявлена связь суточного профиля АД с уровнями скорости клубочковой фильтрации (СКФ): у лиц, имевших значения этого параметра в пределах 30-60 мл/мин в сравнении с теми, у кого они были больше, существенно выше были величины среднедневного уровня САД ($163,62 \pm 14,12$ мм рт. ст против $158,13 \pm 11,12$ мм рт. ст.) и ДАД ($99,7 \pm 7,3$ против $94,17 \pm 8,5$ мм рт. ст.), $p < 0,05$. В то же время, зависимости изучавшихся особенностей АД от концентраций альдостерона крови выявлено не было.

Результаты АМАД также позволили оценить степень ночного снижения АД – суточный индекс (СИ), характеризующий степень снижения САД и ДАД ночью. При анализе циркадных ритмов АД было отмечено, что лица контрольной группы отличались нормальным уровнем снижения АД в ночное время (все они были отнесены к категории «dipper»); в то же время, только 18 (17,6%) больных АГ вошли в эту категорию. Патологические варианты циркадных ритмов АД («non-dipper», «over-dipper», «night-peaker») в группе А были выявлены соответственно у 53 (52,0%), у 18 (17,6%) и у 13

(12,8%) больных. Подобные данные, характеризующие циркадность АД у больных с АГ, согласуются с данными других исследований, в которых также у большинства больных с АГ преобладал суточный профиль с недостаточным снижением АД ночью – «non-dipper» [73; 210; 240]. Работы последних лет убедительно доказывают связь патологических циркадных ритмов АД с поражением органов-мишеней и повышением риска сердечно-сосудистых осложнений: инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности [50; 73; 109; 222]. Повышенный уровень пульсового АД является одним из маркеров субклинического поражения органов-мишеней – повышенной жесткости артериальных сосудов, и по результатам ряда работ уровень пульсового АД является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ [19; 225]. Таким образом, суточный профиль АД больных из группы А можно охарактеризовать как прогностически неблагоприятный.

При оценке результатов ЭхоКГ было отмечено, что главной структурной особенностью сердца в группе больных с АГ было наличие ГЛЖ. У 30 (29,4%) пациентов группы А ГЛЖ была умеренной, у 59 (57,8%) – выраженной, концентрическая ГЛЖ наблюдалась у 73 (71,6%) больных, эксцентрическая – у 16 (15,7%) больных, концентрическое ремоделирование ЛЖ было выявлено у 10 (9,8%) лиц. В контрольной группе все 4 (20%) случая ГЛЖ имели умеренный характер, еще у 8 (40%) лиц имело место концентрическое ремоделирование ЛЖ. Полученные данные о распределении ГЛЖ по ее геометрическим особенностям соответствуют приводимым другими исследователями, согласно которым у больных с АГ формируется в большинстве случаев концентрическая ГЛЖ, выраженность ее в значительной степени зависит от длительности АГ, ее тяжести и степени медикаментозного контроля [36; 76; 255]. Также показана зависимость суточного профиля АД и особенностей ГЛЖ от степени АГ [95; 182; 240; 275]. Dervisoglu E. с соавт. [77] и Izumaru K. [233] с соавт. указывают на более высокую частоту выявления ГЛЖ и структурно-функциональных

сосудистых нарушений у лиц со сниженной СКФ, при этом степень снижения СКФ в приведенных исследованиях коррелирует с выраженностью ГЛЖ. В данном исследовании при дополнительном анализе особенностей структуры ЛЖ у больных в группе А не было выявлено зависимости выраженности ГЛЖ от степени АГ, особенностей лечения и уровней СКФ. Это может быть связано с недостаточно длительным периодом наблюдения, небольшим количеством в исследовании больных со сниженной СКФ.

Неоднозначны данные литературы о наличии связи сывороточных уровней альдостерона с особенностями изменений сердца и сосудов при АГ, однако в большинстве исследований показана его тесная связь с поражением органов-мишеней [217; 252]. В данной работе степень выраженности ГЛЖ коррелировала с уровнями альдостерона в сыворотке крови. У больных с более высокими уровнями альдостерона в сыворотке крови (выше значения медианы, равной 158 пг/мл) достоверно чаще наблюдалась выраженная ГЛЖ: у 34 (68%) лиц против 25 (48%) больных с более низким содержанием альдостерона в крови, $p < 0,05$.

Несмотря на то, что развитие ГЛЖ во многом связано с адаптационными механизмами, ГЛЖ ассоциирована с развитием неблагоприятных исходов и является независимым фактором риска и предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности [36; 193; 223]. Пациенты с ГЛЖ имеют повышенный риск развития инсульта [145; 83], ХСН [150; 180; 181], ИБС [264], различных нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти [36; 44; 72; 160; 254; 287]. Концентрическое ремоделирование, даже в отсутствие ГЛЖ, также связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий по сравнению с нормальной геометрией ЛЖ, независимо от массы ЛЖ [95]. Именно поэтому раннее выявление ГЛЖ и концентрического ремоделирования миокарда является важным компонентом стратификации сердечно-сосудистого риска, а также терапевтической мишенью у больных с АГ.

Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий (ТКИМ) является одним из наиболее широко используемых маркеров развития раннего

каротидного атеросклероза [9; 19; 41; 49; 50; 96; 97; 219]. Согласно результатам УЗИ БЦА, для больных группы А было характерно увеличение ТКИМ общих сонных артерий (ОСА). Так, увеличение ТКИМ ОСА было зарегистрировано у 77 (75,5%) больных и только у 4 (20%) лиц контрольной группы. Полученные нами данные подтверждают результаты большого количества исследований, в которых наличие АГ коррелировало с утолщением КИМ как ОСА, так и ВСА. Кроме того, в ряде исследований показана ассоциация величины ТКИМ БЦА как с уровнем САД и ДАД по данным АМАД, так и с высокой вариабельностью АД в течение суток [237].

Пульсативный индекс (PI) является показателем резистентности артериального русла, расположенного дистальнее исследуемой артерии [34]. Он отражает прежде всего патологические изменения в мелких внутричерепных артериях, по мнению некоторых авторов, этот индекс является значимым маркером риска развития инсульта и может быть использован в качестве суррогатного маркера атеросклероза артерий головного мозга [70; 277]. Индекс резистивности (RI) отражает локальную растяжимость сосудистой стенки и соответствующее сосудистое сопротивление [34]. Существует четкая корреляция между факторами риска атеросклероза, его клиническими исходами и увеличением значений RI [53; 70; 277]. В нашем исследовании показатели сосудистой резистентности – RI и PI, определяемые на внутренних сонных артериях (ВСА), были значительно выше в группе А по сравнению с контрольной группой, что сопоставимо с данными других авторов, демонстрирующих наличие повышенной резистентности БЦА у больных с АГ.

С целью оценки функции эндотелия плечевых артерий у 60 больных группы А проводилась проба с РГ. Результаты пробы выявили у большинства из них наличие ЭД в виде сниженной реакции плечевой артерии (ПА) на пробу с РГ. ЭД в виде отсутствия адекватного (на 10% и более) прироста диаметра ПА при проведении пробы с РГ была выявлена у 49 (81,7%) больных. Более того, у части из них наблюдалась парадоксальная

вазоспастическая реакция ПА на пробу с РГ: после прекращения окклюзии ПА регистрировалось уменьшение ее диаметра (вазоспазм) в 19 (31,7%) случаев. В 9 (15%) наблюдениях диаметр ПА в течение исследования не менялся. В среднем, прирост диаметра ПА на пике РГ составлял $3,0 \pm 8,7\%$, а RI уменьшался на $1,7 \pm 6,3\%$. В других исследованиях для лиц с АГ также было характерно нарушение эндотелийзависимой вазодилатации ПА при проведении пробы с РГ, при этом степень нарушения ЭД не коррелировала с уровнями АД [143; 230]. Известно также, что нарушение эндотелийзависимой дилатации ПА при пробе с РГ ассоциировано с повышением ИММ ЛЖ и увеличением ТКМ ОСА [143; 177; 288]. В ряде работ показано, что ЭД, выявленная при пробе с РГ, отражает состояние коронарного резерва, снижение которого характерно для лиц с ГЛЖ [239].

Далее рассмотрены возможности применения антагониста МКР спиронолактона в комбинации с базисным гипотензивным препаратом валсартаном в лечении больных с неосложненной АГ. Медикаментозное лечение АГ основывается на применении 5 основных групп препаратов [1; 19; 23; 41; 43; 45; 50], которые имеют большую доказательную базу, подтверждающую органопротекторный потенциал и благоприятное влияние на сердечно-сосудистый прогноз: диуретиков, ингибиторов АПФ (ИАПФ), антагонистов рецепторов к АнгII (АРА II или сартанов), блокаторов кальциевых каналов (БКК), бета-адреноблокаторов. Препараты второй линии (альфа-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (МКР) и препараты центрального действия) эксперты обычно рекомендуют назначать в дополнение к основным гипотензивным средствам в случаях, когда невозможно достичь целевых значений АД, например, при резистентной АГ, а также в отдельных клинических ситуациях, в которых препараты второй линии имеют доказанные преимущества [1; 19; 23; 43; 45; 50; 231].

Одним из наиболее востребованных классов препаратов в лечении АГ являются сартаны. Они обладают не только выраженным гипотензивным

эффектом, но и хорошей (сравнимой с плацебо) переносимостью, метаболической нейтральностью, а также большой доказательной базой по улучшению сердечно-сосудистого прогноза и органопротекции [3; 12; 15; 18; 56; 90; 112; 227]. Напрямую воздействуя на рецепторы AT1R, сартаны блокируют патофизиологические эффекты АнгII независимо от пути его образования, что обеспечивает более полную блокаду РААС, чем при применении ИАПФ. АРАII обладают выраженными нефро-, кардио-, вазо- и церебропротекторными свойствами [3; 12; 15; 18; 19; 35; 50; 90; 227; 289]. Одним из наиболее изученных представителей сартанов является валсартан, благоприятное влияние которого на сердечно-сосудистый, цереброваскулярный и почечный прогноз доказано в больших клинических исследованиях (VALUE [212; 281], VALIANT [164; 224], Val-HeFT [154; 291], MARVAL [112]). Валсартан снижает риск развития ИМ, способствует регрессии ГЛЖ, уменьшает микроальбуминурию и протеинурию у больных с АГ и диабетической нефропатией, улучшает когнитивную функцию у пожилых, а также обладает доказанными вазопротекторными свойствами [3; 12; 15; 90].

Успехи современной гипотензивной терапии несомненны: убедительно продемонстрировано, что адекватный длительный контроль АД на целевых цифрах не только замедляет развитие поражений органов-мишеней при АГ, но в части случаев может обеспечить их обратное развитие (например, регресс ГЛЖ [100; 117; 260]), и, что самое важное, позволяет существенно улучшить сердечно-сосудистый прогноз [1; 19; 23; 41; 50; 80; 235]. В то же время, отчетливо просматривается стремление мирового врачебного сообщества к еще более качественному лечению больных с АГ, которая, несмотря на все достижения, продолжает оставаться ведущей потенциально предотвратимой причиной ИМ и мозговых инсультов [84; 220; 227]. Одним из перспективных подходов может оказаться расширение применения антагонистов МКР как важного компонента комбинированной терапии. О гипотензивной эффективности и об определенном органопротекторном

потенциале препаратов этой группы сообщается в ограниченном количестве источников. Имеются сообщения (опирающиеся на относительно небольшое количество больных, наблюдавшихся в течение нескольких недель-месяцев), в которых показаны благоприятные эффекты как неселективного представителя антагонистов МКР спиронолактона, так и селективного – эплеренона на уровни АД [101; 115; 117; 151; 182; 261]. Также продемонстрированы позитивные эффекты препаратов этой группы на ГЛЖ [117], гломерулярный склероз [115; 123] и почечный интерстициальный фиброз [134]. Кроме того, была показана более высокая гипотензивная эффективность спиронолактона в сравнении с эплереноном; последний, в свою очередь, обладал лучшей, чем спиронолактон, переносимостью [101; 104; 245]. Однако необходимо отметить, что крупные достижения в других сферах лечения АГ (в первую очередь, успешно завершившиеся многочисленные объемные исследования с препаратами первого ряда) отвлекли внимание специалистов от этой перспективной группы препаратов. Кроме того, для антагонистов МКР нашлась и удачная другая область применения: для эплеренона – больные с острым коронарным синдромом при сниженной ФВ ЛЖ и пост-инфарктные больные (после исследования EPINESUS [272]), а для обоих препаратов – ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [293] (после исследований RALES [46] и EMPHASIS-HF [132]). Однако, в настоящее время ряд специалистов констатируют период “ренессанса” для антагонистов МКР в лечении АГ. Знаменуют это данные исследования PATHWAY-2 [50; 127; 263], где спиронолактон в добавление к стандартной гипотензивной терапии показал более высокую эффективность в сравнении с бисопрололом и доксазозином. Ряд исследователей активно отстаивают позицию, которая подчеркивает эффективность применения антагонистов МКР у лиц с резистентной АГ (указывая на высокую частоту при этом латентного гиперальдостеронизма) [173; 185; 231; 294]; сейчас эта позиция уже воплощена в обновленных (2018 г.) рекомендациях ESC по лечению АГ [50]. Дополнительным мотивом для попыток расширения места препаратов

этой группы в различных сферах внутренней медицины (и при АГ, в частности) являются их известные антифибротические эффекты [25; 134; 163]. И, хотя, относительно недавно завершившиеся нейтральным результатом исследования со спиронолактоном при ХСН с сохранной ФВ ЛЖ, а также с представителем группы антагонистов МКР канреноатом (вводившимся парентерально в первые часы острого коронарного синдрома) не были убедительными в этом отношении [111], энтузиазм исследователей в вопросе торможения / обратного развития фибротических процессов разной локализации на фоне применения антагонистов МКР сохраняется. В настоящее время с ними проводится ряд серьезных авторитетных исследований крупного масштаба.

В настоящей работе проведено сравнительное исследование влияния на уровни АД и на поражения органов-мишеней при АГ двух вариантов лечебной тактики – основывающейся на применении валсартана (группа А1) и на использовании комбинации валсартана со спиронолактоном (группа А2). Исследование преследовало целью оценить переносимость, гипотензивный и органопротекторный потенциал комбинации одного из наиболее востребованных представителей группы сартанов с неселективным антагонистом МКР, что позволило бы более четко определить место последнего в современном лечении АГ.

Все больные, вошедшие в исследование (группы А1 и А2), успешно его завершили. Переносимость лечения у всех была удовлетворительной. В ходе терапии в обеих группах наблюдалось небольшое (статистически незначимое) увеличение уровней калия и креатинина сыворотки крови, степень выраженности этого повышения была сравнимой. Согласно данным РКИ, самыми значимыми побочными явлениями при приеме валсартана были снижение СКФ и гиперкалиемия. Так, в исследовании Val-HeFT [154; 291] снижение СКФ, которое привело к отмене препарата, развилось у 1,1% больных, принимавших валсартан. В этом же исследовании на фоне приема валсартана наблюдалось увеличение концентрации креатинина и калия в

сыворотке крови: в среднем на 15,9 мкмоль/л и на 0,12 ммоль/л, соответственно. В то же время в исследовании VALUE [212; 281] применение валсартана в течение 4-6 лет не сопровождалось изменениями средних уровней калия крови и значимым изменением уровня креатинина, который увеличился в среднем на 6,9 мкмоль/л ($p > 0,05$). Данные исследования VALUE [212; 281] по переносимости валсартана согласуются с результатами, полученными в настоящем исследовании, где также наблюдалось некоторое статистически не значимое повышение в крови уровня креатинина (в среднем на $6,38 \pm 8,51$ мкмоль/л) и калия (в среднем на $0,35 \pm 0,4$ ммоль/л).

На фоне лечения в группе A2 ни у одного мужчины не отмечено случаев развития гинекомастии. По литературным данным, гинекомастия развивается у 6-10% больных, получающих спиронолактон [185], зависимость ее развития от дозы и длительности применения препарата одними авторами поддерживается, другими – отрицается [211; 115]. В случаях формирования гинекомастии обычно рекомендуют перевод больного на прием селективного антагониста МКР – эплеренона, на фоне которого частота развития гинекомастии по данным исследований составляет порядка 0,5-0,6% [83; 211].

Необходимо особенно подчеркнуть отмеченное в данной работе отсутствие значимого нарастания уровней креатинина и калия на фоне длительного применения комбинации валсартана со спиронолактоном. Это представляется важным с учетом того, что в исследованиях с антагонистами МКР гиперкалиемия и повышение уровней креатинина являлись характерными побочными эффектами лечения, как с применением эплеренона, так и с применением спиронолактона, при этом частота развития этих эффектов увеличивалась при повышении дозы антагонистов МКР, нарастании длительности их применения и при использовании их сочетания с ингибиторами АПФ или сартанами [101; 104; 133; 228; 245]. Кроме того, риск развития гиперкалиемии и развития (или усугубления) снижения функции

почек зависел от возраста больных, наличия и тяжести ХСН и ХБП, других коморбидных состояний и факторов риска [101; 104; 133; 245]. Опасения развития обсуждаемых биохимических побочных эффектов являются одним из основных препятствий для более широкого применения антагонистов МКР в лечении АГ. Полученные в настоящей работе данные, как и данные иных недавних сообщений (PATHWAY-2 [50; 127; 263]) о достаточно хорошей переносимости небольших доз препаратов этой группы, в том числе при сочетании с базисными классами гипотензивных препаратов (в особенности, с блокаторами РААС), вероятно, могут отражать чрезмерность таких опасений.

По ряду анализировавшихся показателей гипотензивное лечение в группе А2 (спиронолактон + валсартан) оказалось более эффективным, чем в группе А1 (валсартан). В частности, в группе А2 адекватное гипотензивное лечение требовало использования меньших дозировок валсартана и более редкого назначения дополнительных гипотензивных средств. Так, применявшаяся в процессе лечения доза валсартана была достоверно ниже в группе А2 ($198,2 \pm 70,3$ мг/сут) в сравнении с группой А1 ($221,1 \pm 79,9$ мг/сут), $p < 0,05$. В дополнительном приеме гидрохлоротиазида и амлодипина нуждалось достоверно большее количество лиц из группы А1. Так, гидрохлоротиазид применяли 49 (89,1%) больных группы А1 и 31 (65,9%) лиц группы А2; амлодипин – 18 (32,7%) в группе А1 и 7 (15,0%) – в группе А2. При этом средние назначавшиеся дозы гидрохлоротиазида и амлодипина существенно не различались.

На фоне лечения у всех больных групп А1 и А2 были достигнуты целевые уровни АД. Через 12 месяцев лечения в обеих группах с высокой степенью достоверности снизились уровни АД, показатели вариабельности АД, утреннего подъема АД и его скорости, пульсового АД, индексов времени гипертензии. В группе А2 как степень снижения АД, так и благоприятные эффекты лечения на вариабельность АД, утренний подъем АД и его скорость, величину пульсового АД были более выраженными, чем в группе

А1. В обеих группах проводимая терапия ассоциировалась с существенным уменьшением долей лиц из категорий «non-dipper» и «over-dipper» и полным исчезновением категории «night-peaker» (за счет перехода в более благоприятные категории АМАД); при этом, естественно, возрастала доля лиц категории «dipper». Важно отметить, что в группе А2 указанная динамика носила более благоприятный характер: так, если суммарные доли лиц с патологическими циркадными вариантами ритма АД до лечения в группах А1 и А2 не отличались, составляя соответственно 81,8% и 83,0%, то на фоне терапии они снизились до 16,4% и 6,4%.

Данные о гипотензивной активности комбинированного применения валсартана и спиронолактона в доступной нам литературе не представлены. Однако, в большом количестве исследований показана высокая гипотензивная эффективность как монотерапии валсартаном [69; 212; 281; 283], так и различных схем комбинированного лечения валсартаном и другими гипотензивными препаратами, прежде всего диуретиками и блокаторами кальциевых каналов [3; 12; 15; 279]. В исследованиях изучались и особенности суточного профиля АД на фоне монотерапии валсартаном и его комбинаций с другими гипотензивными препаратами (кроме антагонистов МКР) [28; 279; 283]. Согласно результатам, применение валсартана сопровождалось значимым снижением среднедневного и средненочного уровней САД и ДАД, благоприятным влиянием на суточный индекс АД, снижением вариабельности АД и скорости утреннего подъема АД. Данные о достаточно высокой гипотензивной эффективности спиронолактона, которые представлены в настоящем исследовании, находят параллели и в литературных источниках. Так, гипотензивная эффективность этого препарата превосходит таковую для селективного представителя класса АМР – эплеренона [104; 121]. Небольшие дозы спиронолактона, добавляемые к базисным гипотензивным средствам, оказывают более выраженный гипотензивный эффект, чем препараты групп альфа- и бета-адреноблокаторов [50; 127; 263]. Особого внимания заслуживают

представленные нами данные о позитивном влиянии спиронолактона на параметры АМАД. В литературе имеются лишь данные единичных краткосрочных (от 1 до 6 месяцев) исследований с участием небольшого количества лиц с АГ, изучавших влияние спиронолактона на суточный профиль АД [119; 151; 182]. В этих исследованиях спиронолактон также демонстрировал хорошую гипотензивную активность и удовлетворительный профиль безопасности.

В ходе лечения в обеих группах исследования были достигнуты и благоприятные эффекты на показатели ЭхоКГ. В группе А2 в сравнении с группой А1 наблюдалось более значимое уменьшение размера левого предсердия, конечного диастолического размера ЛЖ и конечного систолического размера ЛЖ. В группе А2 также отмечалось более выраженное влияние на регресс ГЛЖ с более существенным уменьшением толщин задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки, а также снижением индекса массы миокарда ЛЖ. Через 12 месяцев лечения в обеих группах больных отмечено уменьшение количества пациентов с выраженной ГЛЖ: на 9,1% в группе А1 и 8,5% в группе А2. Кроме того, на фоне лечения у 1 (1,8%) больного из группы А1 и у 5 (10,6%) больных из группы А2 индекс массы миокарда ЛЖ уменьшился до нормальных показателей. Геометрия ЛЖ у больных группы А1 на фоне лечения не претерпела существенных изменений, в то время как среди больных группы А2 уменьшилось количество больных с концентрической и эксцентрической ГЛЖ за счет перехода их в категорию больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ.

Сартаны считаются одним из наиболее эффективных классов гипотензивных препаратов по влиянию на ГЛЖ, что было доказано в большом количестве РКИ [3; 12; 15; 50; 289]. Также в литературе имеется большое количество работ, доказавших влияние антагонистов МКР на регресс ГЛЖ у больных с АГ. Они показали свою эффективность в уменьшении ГЛЖ у различных категорий больных с АГ: при неосложненной

АГ [116; 117], резистентной АГ [151], у больных с ранними стадиями ХБП [54], у больных на гемодиализе [119; 260], у больных с первичным гиперальдостеронизмом [235]. При этом комбинированное применение спиронолактона или эплеренона с ингибиторами АПФ или сартанами сопровождалось более значительным снижением уровней АД и степени ГЛЖ [117; 294]. Важным эффектом комбинированной терапии валсартаном и спиронолактоном, выявленным в настоящем исследовании, явилось значимое уменьшение размера левого предсердия, которое потенциально снижает риск развития нарушений ритма сердца, особенно фибрилляции предсердий и связанных с ней тромбоэмболических осложнений [160].

В группе А2 был также отмечен достоверно более значимый прирост ФВ ЛЖ, который составил $4,1 \pm 3,5\%$ (по сравнению с показателем в группе А1 – $1,68 \pm 3,3\%$; $p < 0,05$). Достоверной разницы в уменьшении соотношения Е/А между группами выявлено не было: в группе А1 изменение Е/А на фоне лечения составило $-0,1 \pm 0,19$, в группе А2 – $-0,17 \pm 0,15$ ($p > 0,05$).

В настоящее время нет убедительных данных о значимом влиянии какого-либо класса гипотензивных препаратов на диастолическую дисфункцию ЛЖ (ДДЛЖ), имеющиеся данные противоречивы, что делает необходимым продолжение исследований в этом направлении [118; 259]. Известно, что антагонисты МКР – эплеренон и спиронолактон – показали свою эффективность в лечении пациентов с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ [25; 47; 251; 271]. Тканевая активность альдостерона и МКР в миокарде способствует отложению внеклеточного матрикса и коллагена, и стимулирует его фиброзирование [14; 30; 40; 87; 169; 204]. Фиброз миокарда является одним из основных механизмов развития ХСН и ДДЛЖ [87; 113; 150; 169; 204]. Именно поэтому блокада эффектов альдостерона рассматривается как потенциально привлекательный подход в лечении ДДЛЖ. Однако, несмотря на известные антифибротические свойства спиронолактона и его эффективное влияние на регресс ГЛЖ у

больных с АГ [54; 140], спиронолактон в недавнем рандомизированном исследовании с авторитетным протоколом не показал благоприятного влияния на ДДЛЖ при ХСН в лечении ХСН с сохранной ФВ ЛЖ [259]. Однако, недавно проведенный метаанализ [118], включавший в себя 7 исследований 4147 лиц, показал, что применение спиронолактона может улучшать ДДЛЖ у больных с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ при условии его длительного применения (более 6 месяцев). В то же время, по данным этого метаанализа прием спиронолактона не сопровождался улучшением прогноза и качества жизни данной категории больных. Несмотря на противоречивость имеющихся данных исследований, способность спиронолактона оказывать выраженное влияние на ремоделирование сердца диктует необходимость продолжения исследований по изучению его влияния на диастолическую функцию ЛЖ. Возможно, для достижения подобных эффектов спиронолактона необходимо проведение более масштабных и длительных исследований с применением более высоких доз препарата.

В данной работе в обеих группах исследования зарегистрировано уменьшение ТКИМ ОСА по результатам УЗИ БЦА, при этом степень уменьшения ТКИМ в группе А2 была статистически значимо больше по сравнению с аналогичным показателем в группе А1. ТКИМ сонных артерий является надежным маркером субклинического атеросклероза и предиктором развития ИМ и мозговых инсультов [84]. Установлено, что у лиц с увеличенной ТКИМ в 3 раза повышен риск развития ишемического инсульта [96], а увеличение ТКИМ БЦА всего на 0,1 мм ассоциировано с возрастанием риска развития инсульта на 13–18%, а ИМ на 10–15%, вследствие чего терапевтическое воздействие на показатель ТКИМ БЦА является одной из важнейших стратегий по влиянию на сердечно-сосудистый риск, в том числе у лиц с АГ [49; 277]. Для всех базисных гипотензивных препаратов доказана эффективность в уменьшении ТКИМ, при этом наиболее эффективными из них оказались БКК [103]. Блокаторы РААС, в т. ч. применявшийся в данной работе валсартан, также оказывали положительное влияние на ТКИМ сонных

артерий и тормозили прогрессирование атеросклероза [49; 50; 266]. Положительное влияние антагонистов МКР на ТКИМ сонных артерий подтверждается результатами немногочисленных исследований, проводившихся у отдельных категорий больных. Так, применение спиронолактона [186] и эплеренона [131] у больных с первичным альдостеронизмом показало высокую эффективность как в снижении АД, так и в уменьшении ТКИМ сонных артерий, при этом терапия спиронолактоном у пациентов данной группы была сопоставима с влиянием на ТКИМ хирургического лечения (адреналэктомии) [186]. Спиронолактон эффективно и безопасно снижал АД и уменьшал ТКИМ сонных артерий у пациентов, получающих системный гемодиализ, а также у больных с резистентной АГ [262]. Данных о влиянии небольших доз спиронолактона на ремоделирование БЦА у лиц с неосложненной АГ найти не удалось.

Отмечено значимое влияние обоих режимов гипотензивной терапии на артериальную жесткость и резистентность – уменьшение индексов RI и PI, определяемых на ВСА, по результатам УЗИ БЦА. При этом уменьшение индексов RI и PI в группе А2 были более выраженным, чем в группе А1. Повышенная артериальная жесткость, развивающаяся вследствие ремоделирования сосудистой стенки, является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [41; 57; 74]. Вазопротекторный потенциал блокаторов МКР показан в ряде исследований, в которых спиронолактон и эплеренон значимо снижали скорость пульсовой волны [90; 250] и были эффективнее диуретиков (гидрохлоротиазида) [261] и БКК (амлодипина) [121]. Влияние блокаторов МКР на артериальную жесткость, вероятно, связано с уменьшением циркулирующих медиаторов воспаления и антифибротической активностью [83; 200; 256]. В данной работе мы оценивали артериальную жесткость на основании показателей пульсового АД (по данным АМАД) и индексов PI и RI (по данным УЗИ БЦА). Оба режима терапии оказали значимое благоприятное влияние на изучаемые параметры, при этом в группе больных, принимавших комбинированную

терапию валсартаном и спиронолактоном, положительное влияние на артериальную жесткость оказалось достоверно более значительным, что, вероятно, обусловлено более полной блокадой РААС – основного патогенетического звена в развитии ремоделирования артериальных сосудов [2; 5; 253; 257; 278].

У 60 больных групп А1 и А2 изучалось влияние валсартана и спиронолактона на эндотелиальную функцию. Для этого использовали тест с РГ. Исходно, и в группе А1, и в группе А2, наблюдалась сниженная реакция ПА на окклюзионную пробу. В среднем прирост диаметра ПА в группах А1 и А2 составлял $2,19 \pm 7,86\%$ и $3,82 \pm 9,55\%$, соответственно. Также было отмечено небольшое снижение индекса RI в обеих группах. Через 12 месяцев от начала исследования в обеих группах наблюдалось достоверное улучшение сосудистой реактивности. В группе А1 при проведении пробы с РГ наблюдалось увеличение диаметра ПА на $9,3 \pm 3,89\%$, в группе А2 прирост диаметра ПА был достоверно выше, чем в группе А1, и составил $17,68 \pm 5,89\%$ ($p < 0,05$). Кроме того, в обеих группах значительно и достоверно снижался индекс RI, статистически значимых различий в степени снижения RI между группами выявлено не было. Нормализация функции эндотелия является важным самостоятельным компонентом стратегии лечения больных с ССЗ, позволяющим снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и улучшить прогноз у больных с АГ [128; 216; 282]. Полученные данные о дополнительном позитивном влиянии спиронолактона на вазопротекторные эффекты сартана также находят параллели в результатах, приводимых другими исследователями [110]. Более выраженное позитивное действие комбинации валсартана со спиронолактоном на эндотелиальную функцию и сосудистую реактивность по сравнению с приемом только валсартана, вероятно, связано с дополнительным уменьшением воспаления, окислительного стресса, фиброза и ремоделирования сосудистой стенки [83; 200; 215; 256].

Проведенный статистический анализ позволил установить наличие связи между более высокой гипотензивной и органопротекторной эффективностью лечения, с одной стороны, и такими характеристиками больных, как возраст менее 60 лет; наличие избыточной массы тела или ожирения; наличие АГ 2 или 3 степени; наличие выраженной и/или концентрической гипертрофии ЛЖ. Критериями выбора комбинации валсартана с невысокой фиксированной (25 мг в сутки) дозой спиронолактона в качестве основы гипотензивного и органопротекторного лечения у лиц с АГ, по данным настоящего исследования, явились возраст больных менее 60 лет, наличие избыточной массы тела или ожирения, наличие АГ 2 или 3 степени, наличие выраженной и/или концентрической гипертрофии ЛЖ.

Результаты обсуждавшегося исследования позволяют констатировать, что комбинированная терапия валсартаном и невысокими фиксированными дозами спиронолактона продемонстрировала удовлетворительную переносимость: 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 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. Органопротекторный потенциал невысоких доз спиронолактона продолжает оставаться предметом дискуссий [83; 256]. Представлены предварительные данные о возможности уменьшения под их влиянием выраженности сосудистого и миокардиального фиброза, регресса ГЛЖ, уменьшения гломерулосклероза и почечного интерстициального фиброза [25; 83; 256; 299]. Некоторыми исследователями эти эффекты берутся под сомнение.

Данные о позитивных эффектах спиронолактона на ИММЛЖ и ТКИМ настоящего исследования позволяют высказаться в пользу наличия у спиронолактона дополнительных органопротекторных свойств (возможно, в их основе лежат как дополнительный гемодинамический эффект, так и нейрогуморальный, связанный с блокированием МКР сердца и сосудов) [5; 83; 200; 256; 299].

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

ВЫВОДЫ

В диссертации проведено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение научной проблемы – у больных эссенциальной артериальной гипертензией продемонстрирована неоднородность активации тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой 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 моноклеарах, с другой стороны, что свидетельствует о неоднородности активации тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой 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 степени, 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 мониторингирования 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АМАД	амбулаторное мониторирование артериального давления
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
AT1R	рецепторы ангиотензина II 1 типа
БКК	блокатор кальциевых каналов
ВСА	внутренняя сонная артерия
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ГМКС	гладкомышечные клетки сосудов
ГХТЗ	гидрохлоротиазид
ДАД	диастолическое артериальное давление
ИАПФ	ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
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
M	среднее значение
m	ошибка среднего значения
PI	пульсативный индекс
RI	индекс резистивности
TAMX	средняя по времени максимальная скорость кровотока
χ^2	критерий Хи-квадрат

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Артериальная гипертензия в 2014 г.: классификации, диагностика, лечение / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, М.В. Хоменко [и др.] // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 18. – С. 26-31.
2. Ахадов, Ш.В. Изменения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем при прогрессировании артериальной гипертензии / Ш.В. Ахадов, Т.Г. Талалаева, С.Н. Хорева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 9, № 2. – С. 10-15.
3. Багрий, А.Э. Лечение артериальной гипертензии в 2014 г.: какие возможности предоставляет валсартан? / А.Э. Багрий, Е.В. Щукина // Артериальная гипертензия. – 2014. – № 5 (37). – С. 67-73.
4. Баранова, Е.И. Блокада альдостерона новая стратегия лечения резистентной артериальной гипертензии / Е.И. Баранова, О.О. Большакова, О.А. Беркович // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 203-210.
5. Волков, В.С. Этиологические и патогенетические факторы первичной артериальной гипертензии / В.С. Волков, А.П. Тофило // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 9. – №. 7. – С. 105-111.
6. Воробьев, К.П. Количественные характеристики клинической информации / К.П. Воробьев // Укр. мед. часопис. – 2014. – №1 (99). – С. 95-102.
7. Гиляревский, С.Р. Роль антагонистов рецепторов альдостерона в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и почечных заболеваний: реальность и перспективы / С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, И.М. Кузьмина // Росс. мед. журн. – 2014. – №23. – С. 1689-1691.
8. Гржибовский, А.М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных / А.М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 3. – С. 50-58.

9. Григоричева, Е.А. Сердечно-сосудистое ремоделирование и периферический кровоток в органах-мишенях при артериальной гипертензии / Е.А. Григоричева, О.Н. Коломейчук, А.Ю. Кузнецова // Непрерывное медицинское образование и наука. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 13-20.
10. Дегтярева, А.Э. Генетическая предрасположенность к артериальной гипертензии: факты и противоречия / А.Э. Дегтярева, Н.В. Хайтович, Л.В. Натрус // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2015. – №. 1. – С. 81-86.
11. Дзяк, Г. В. Суточное мониторирование артериального давления / Г. В. Дзяк, Т. В. Клесник, Ю. Н. Погорецкий // Днепропетровск, 2005. - 200 с.
12. Добровольский, А.В. Валсартан – что нового мы узнали об этом активном веществе за последние годы? / А.В. Добровольский // РМЖ. – 2013. – Т. 21, № 27. – С. 1319-1326.
13. Драпкина, О.М. Сосудистый возраст как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / О.М. Драпкина, М.В. Фадеева // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 4. – С. 224-231.
14. Есаян, А.М. Минералкортикоидные рецепторы: структура, механизмы активации / А.М. Есаян, И.Г. Каюков, А.Ж. Карабаева // Нефрология. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 28-32.
15. Карпов, Ю.А. Эффективность валсартана на различных этапах сердечно-сосудистого континуума / Ю.А. Карпов, А.Т. Шубина // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2017. – №. 2. – С. 32-38.
16. Кишкун, А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – XX, 800 с.
17. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії / В.М. Коваленко, О.С. Сичов, М.М. Долженко [та ін.] // Новости медицины и фармации. – 2011. – №. 359. – С. 1-70.

18. Клиническая фармакогенетика блокаторов рецепторов ангиотензина II: новые возможности индивидуализации фармакотерапии? / Д.А. Сычев, Г.С. Аникин, В.Г. Белолипецкая [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 5, № 2. – С. 100-105.
19. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И.Э. Чазова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова [и др.] // Кардиологический вестник. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 3-30.
20. Кобалава, Ж.Д. Хроническая болезнь почек: определение, классификация, принципы диагностики и лечения / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, М.А. Ефремовцева // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4 (102). – С. 95-103.
21. Кох, Н.В. Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы / Н.В. Кох, А.А. Слепухина, Г.И. Лифшиц // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2015. – №. 2. – С. 4-8.
22. Максимов, М.Л. Когда назначать валсартан? Применение блокатора рецепторов ангио-тензина валсартана в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний / М.Л. Максимов, А. Ермолаева, О.В. Дралова // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 5. – С. 458-471.
23. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23 (12). – С. 131-142.
24. Морфологические изменения стенки сосудов при эндотелиальной дисфункции / А.В. Шилов, М.В. Мнихович, Р.Е. Калинин [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 115-121.
25. Напалков, Д.А. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов: сомнительное прошлое и перспективное настоящее / Д.А. Напалков // Consilium medicum. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 63-67.

26. Национальные Российские Рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике / Объединенная рабочая группа по подготовке рекомендаций Российского кардиологического общества, Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии, Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики, Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Общества специалистов по сердечной недостаточности; под руководством Л.М. Макарова // Российский кардиологический журнал. – № 2 (106). – 2014. – С.6-71.

27. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко. – Донецк: Папакица Е.К., 2006. – 214 с.

28. Остроумова, О.Д. Сравнительная эффективность влияния фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, с тиазидным диуретиком на параметры суточного мониторирования артериального давления / О.Д. Остроумова, И.А. Гарелик // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 12. – С. 20-26.

29. 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. – С. 21-24.

30. Подзолков, В.И. Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона / В.И. Подзолков, Н.А. Драгомирецкая // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 263-269.

31. Полигенные ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной артериальной

гипертензии / О.С. Павлова, С.Э. Огурцова, Т.В. Горбат // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22. – №. 3. – С. 253-262.

32. Преимущества использования и клинический опыт применения валсартана (Валз) у пациентов с артериальной гипертензией / М.М. Ливенцева, О.С. Павлова, С.В. Черняк [и др.] // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2016. – № 3. – С. 43-46.

33. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ / Г.А. Муромцева, А.В. Концевая, В.В. Константинов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 4-11.

34. Рыбакова, М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М.К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митьков. – М: Видар, 2008. – 501 с.

35. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / Н.А. Мухин, А.В. Смирнов, Ж.Д. Кобалава [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 8 (112). – С. 7- 37.

36. Смирнова, М.Д. Гипертрофия левого желудочка: прогностическое значение, патогенез и возможность обратного развития. Фокус на блокаторы ангиотензиновых рецепторов / М.Д. Смирнова, Ф.Т. Агеев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 6, № 6. – С. 109-116.

37. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине / А.В. Шабров, А.Г. Апресян, А.Л. Добкес [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 6. – С. 733-742.

38. Современный подход к лечению больных высокого сердечно-сосудистого риска: возможности комбинированной терапии / З.Н. Бланкова,

Н.С. Асланян, Н.Г. Смолянинова, Ф.Т. Агеев // Системные гипертензии. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 12-16.

39. Сушинский, В.Э. Диастолическая дисфункция миокарда: современные представления о диагностике и возможностях коррекции нарушений / В.Э. Сушинский, М.С. Пристром // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2015. – № 3. – С. 49-53.

40. Титов, В.Н. Артериальная гипертония и альдостерон / В.Н. Титов // Российский кардиологический журнал. – 2007. – №. 6. – С. 76 – 77.

41. Чазова, И.Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова от имени экспертов // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, №. 1. – С. 6-31.

42. Ярош, Т. В. Основи статистичного аналізу результатів клінічних досліджень (частина 4) / Т.В. Ярош, Я.О. Ярош // Therapia. – 2013. – № 11 (85). – С. 14-17.

43. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, K. [et al.] // Blood pressure. – 2013. – Vol. 22, №. 4. – P. 193-278.

44. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society / C.T. January, L.S. Wann, J.S. Alpert [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 64, №. 21. – P. 2246-2280.

45. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) / P.A. James, S. Oparil, B.L. Carter [et al.] // J. Amer. Med. Ass. – 2014. – Vol. 311, № 5. – P. 507-520.

46. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2016. – Vol. 68, № 13. – P.1476-1488.

47. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.]// Eur. J. Heart Fail. – 2016. – Vol. 18, № 8. – P. 891-975.

48. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall [et al.] // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37, № 29. – P. 2315-2381.

49. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) / V. Aboyans, J.B. Ricco, M.E.L. Bartelink [et al.] // Eur. Heart J. – 2017. – Vol. 39, № 9. – P. 763-816.

50. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / W. Wang, L. Li, Z. Zhou [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39, № 33. – P. 3021-3104.
51. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study / R.B. Schnabel, X. Yin, P. Gona [et al.] // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386, № 9989. – P. 154-162.
52. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S.S. Lim, T. Vos, A.D. Flaxman [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380, № 9859. – P. 2224-2260.
53. A new 2D-based method for carotid intima-media thickness quantification from ultrasound sequences / M. Rafati, M.R. Rahimzadeh, F. Raygan [et al.] // *Iranian Red Crescent Medical Journal.* – 2015. – Vol. 17, № 3. – P. e24691.
54. A randomized, multicenter, open-label, blinded end point trial comparing the effects of spironolactone to chlorthalidone on left ventricular mass in patients with early-stage chronic kidney disease: Rationale and design of the SPIRO-CKD trial / M.K. Hayer, N.C. Edwards, G. Slinn [et al.] // *Amer. Heart J.* – 2017. – Vol. 191. – P. 37-46.
55. A review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling / L. Schirone, M. Forte, S. Palmerio, D. Yee [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 3920195.
56. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists / M.C. Michel, C. Foster, H.R. Brunner [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 2013. – Vol. 65, № 2. – P. 809-848.
57. Abnormally high ankle-brachial index is associated with all-cause and cardiovascular mortality: the REGICOR Study / A. Velescu, A. Clara, R. Martí [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2017. – Vol. 54, № 3. – P. 370-377.

58. Agabiti-Rosei, E. Microvascular structure as a prognostically relevant endpoint / E. Agabiti-Rosei, D. Rizzoni // *J. Hypert.* – 2017. – Vol. 35, № 5. – P. 914-921.
59. Age-wise association of carotid intima media thickness in ischemic stroke / Y. Saxena, V. Saxena, M. Mittal, M. [et al.] // *Ann. Neuroscien.* – 2017. – Vol. 24, № 1. – P. 5-11.
60. Al-Jafari, A.A. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and coronary artery disease in Saudi patients with diabetes mellitus / A.A. Al-Jafari, M.S. Daoud, F.S. Ataya // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2017. – Vol. 10, № 10. – P. 10505-10514.
61. Analysis of association of angiotensin II type 1 receptor gene A1166C gene polymorphism with essential hypertension / D.N. Parchwani, D.D. Patel, J. Rawtani, D. Yadav // *Ind. J. Clin. Biochem.* – 2018. – Vol. 33, № 1. – P. 53-60.
62. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism is associated with severity of coronary artery disease in men with high total cholesterol levels / J. Borzyszkowska, A. Stanislawska-Sachadyn, M. Wirtwein [et al.] // *J. Appl. Gen.* – 2012. – Vol. 53, № 2. – P. 175-182.
63. Angiotensin II and vascular injury / A.C. Montezano, A.N.D. Cat, F.J. Rios, R.M. Touyz // *Curr. Hypertens Rep.* – 2014. – Vol. 16, № 6. – P. 431.
64. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and essential hypertension in Calabar and Uyo cities, Nigeria / M.E. Kooffreh, C.I. Anumudu, R. Duke [et al.] // *Ind. J. Hum. Gen.* – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 213.
65. Angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism was not associated with acute coronary syndrome in an Iranian population / N. Delshad, M. Ghayour-Mobarhan, H. Mirzaei [et al.] // *Iranian Red Crescent Med. J.* – 2016. – Vol. 18, № 11. – P. e23942.
66. Angiotensin II, NADPH oxidase, and redox signaling in the vasculature / A. Nguyen Dinh Cat, A.C. Montezano, D. Burger, R.M. Touyz // *Antioxidants & redox signaling.* – 2013. – Vol. 19, № 10. – P. 1110-1120.

67. Angiotensin receptor type 1 polymorphism A1166C is associated with altered AT1R and miR-155 expression in carotid plaque tissue and development of hypoechoic carotid plaques / A. Stanković, A. Kolaković, M. Živković [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 248. – P. 132-139.
68. Angiotensins and Their Receptors in Cardiac and Vascular Injury / S. Schnull, Z. Wang, L. Gao [et al.] // *Curr. Hypertens. Rev.* – 2016. – Vol. 12, № 3. – P. 170-180.
69. Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers as monotherapy as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis / H. Makani, S. Bangalore, A. Supariwala [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 35, № 26. – P. 1732-1742.
70. Appraisal of different ultrasonography indices in patients with carotid artery atherosclerosis / M. Rafati, M.R. Rahimzadeh, F. Raygan [et al.] // *Exp. Clin. Scienc. J.* – 2017. – Vol. 16. – P. 727-741.
71. Are genetic polymorphisms in the renin–angiotensin–aldosterone system associated with essential hypertension? Evidence from genome-wide association studies / L.D. Ji, J.Y. Li, B.B. Yao [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2017. – Vol. 31, № 11. – P. 695-698.
72. Aronow, W.S. Hypertension associated with atrial fibrillation / W.S. Aronow // *Ann. Transl. Med.* – 2017. – Vol. 5, № 23. – P. 457-459.
73. Assessment of left ventricular function and peripheral vascular arterial stiffness in patients with dipper and non-dipper hypertension / Y. Chen, J.N. Liu, Z. Zhen [et al.] // *J. Invest. Med.* – 2018. – Vol. 66, № 2. – P. 319-324.
74. Association between novel arterial stiffness indices and risk factors of cardiovascular disease / M. Okamoto, F. Nakamura, T. Musha, Y. Kobayashi // *BMC cardiovascular disorders*. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 211-217.
75. Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: a case-control study / S. Chandra, R. Narang, V. Sreenivas [et al.] // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9, № 7. – P. e101502.

76. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment / M.L. Muiesan, M. Salvetti, D. Rizzoni [et al.] // *J. Hypertens.* – 1995. – Vol. 13, № 10. – P. 1091-1095.
77. Association of glomerular filtration rate and inflammation with left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients / E. Dervisoglu, G. Kozdag, N. Etiler, B. Kalender // *Hippokratia.* – 2012. – Vol. 16, № 2. – P. 137-142.
78. Association of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A case-control study / E. Bahramali, N. Firouzabadi, M. Rajabi [et al.] // *Clinical and Experimental Hypertension.* – 2017. – Vol. 39, № 4. – P. 371-376.
79. Balakumar, P. A century old renin-angiotensin system still grows with endless possibilities: AT1 receptor signaling cascades in cardiovascular physiopathology / P. Balakumar, G. Jagadeesh // *Cellular signalling.* – 2014. – Vol. 26, № 10. – P. 2147-2160.
80. Bang, C.N. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or strain is associated with lower incidence of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction – A LIFE review / C.N. Bang, R.B. Devereux, P.M. Okin // *J. Electrocard.* – 2014. – Vol. 47, № 5. – P. 630-635.
81. Bartel, D.P. Metazoan MicroRNAs / D.P. Bartel // *Cell.* – 2018. – Vol. 173, № 1. – P. 20-51.
82. Barwari, T. MicroRNAs in cardiovascular disease / T. Barwari, A. Joshi, M. Mayr // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 68, № 23. – P. 2577-2584.
83. Bauersachs, J. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases / J. Bauersachs, F. Jaisser, R. Toto // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 65, № 2. – P. 257-263.

84. Benjamin, E.J. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association / E.J. Benjamin, P. Muntner, M.S. Bittencourt // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139, № 10. – P. e56-e528.
85. Borghi, C. Renin-angiotensin system at the crossroad of hypertension and hypercholesterolemia / C. Borghi, R. Urso, A.F. Cicero // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2017. – Vol. 27, № 2. – P. 115-120.
86. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts all-cause mortality and cardiovascular events in patients with diabetes: the Kyushu Prevention Study of Atherosclerosis / Y. Maeda, T. Inoguchi, E. Etoh, E. [et al.] // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37, № 8. – P. 2383-2390.
87. Brown, N.J. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis / N.J. Brown // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2013. – Vol.9. – P. 459-469.
88. Burchfield, J.S. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2 / J.S. Burchfield, M. Xie, J.A. Hill // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128, № 4. – P. 388-400.
89. Caillon, A. Role of inflammation and immunity in hypertension: recent epidemiological, laboratory, and clinical evidence / A. Caillon, E. Schiffrin // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2016. – Vol. 18, № 3. – P. 21.
90. Cameron, A.C. Drug treatment of hypertension: focus on vascular health / A.C. Cameron, N.N. Lang, R.M. Touyz // *Drugs*. – 2016. – Vol. 76, № 16. – P. 1529-1550.
91. Capillary rarefaction as an index for the microvascular assessment of hypertensive patients / A. Triantafyllou, P. Anyfanti, A. Pyrpasopoulou [et al.] // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2015. – Vol. 17, № 5. – P. 33.
92. Cardiac hypertrophy: an introduction to molecular and cellular basis / M. Samak, J. Fatullayev, A. Sabashnikov [et al.] // *Med. Sci. Monit. Basic Res.* – 2016. – Vol. 22. – P. 75-79.

93. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment / P.S. Azevedo, B.F. Polegato, M.F. Minicucci [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2016. – Vol. 106, № 1. – P. 62-69.
94. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure / G. Heusch, P. Libby, B. Gersh, B. [et al.] // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383, № 9932. – P. 1933-1943.
95. Cardiovascular risk in relation to a new classification of hypertensive left ventricular geometric abnormalities / G. de Simone, R. Izzo, G.P. Aurigemma [et al.] // *J. Hypert.* – 2015. – Vol. 33, № 4. – P. 745-754.
96. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis / S.C. Van den Oord, E.J. Sijbrands, L. Gerrit, L. [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2013. – Vol. 228, № 1. – P. 1-11.
97. Carotid intima-media thickness progression and risk of vascular events in people with diabetes: results from the PROG-IMT collaboration / M.W. Lorenz, J.F. Price, C. Robertson [et al.] // *Diab. Care.* – 2015. – Vol. 38, № 10. – P. 1921-1929.
98. Catalanotto, C. MicroRNA in control of gene expression: an overview of nuclear functions / C. Catalanotto, C. Cogoni, G. Zardo // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17, № 10. – P. 1712.
99. Changes in blood pressure and systemic vascular resistance do not predict microvascular structure during treatment of mild essential hypertension / A. Eftekhari, O.N. Mathiassen, N.H. Buus [et al.] // *J. Hypert.* – 2012. – Vol. 30, № 4. – P. 794-801.
100. Changes in left ventricular geometry during antihypertensive treatment / M. Salvetti, A. Paini, F. Bertacchini [et al.] // *Pharm. Res.* – 2018. – Vol. 134. – P. 193-199.
101. Colussi, G. L. Spironolactone, eplerenone and the new aldosterone blockers in endocrine and primary hypertension / G.L. Colussi, C. Catena, L.A. Sechi // *J. Hypert.* – 2013. – Vol. 31, № 1. – P. 3-15.

102. Common genetic variations of the renin–angiotensin–aldosterone system and response to acute angiotensin I-converting enzyme inhibition in essential hypertension / T. Hannila-Handelberg, K.K. Kontula, K. Paukku [et al.] // *J. Hypert.* – 2010. – Vol. 28, № 4. – P. 771-779
103. Comparative effects of lipid lowering, hypoglycemic, antihypertensive and antiplatelet medications on carotid artery intima-media thickness progression: a network meta-analysis / R. Huang, K. Mills, J. Romero [et al.] // *Cardiovasc. Diabet.* – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 14.
104. Comparison of eplerenone and spironolactone for the treatment of primary aldosteronism / S. Karashima, T. Yoneda, M. Kometani [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2016. – Vol. 39, № 3. – P. 133-137.
105. Cox, E.J. A systematic review of fetal genes as biomarkers of cardiac hypertrophy in rodent models of diabetes / E.J. Cox, S.A. Marsh // *PloS one.* – 2014. – Vol. 9, № 3. – P. e92903.
106. Crea, F. Pathogenesis of acute coronary syndromes / F. Crea, G. Liuzzo // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61, № 1. – P. 1-11.
107. Currie, G. Proteinuria and its relation to cardiovascular disease / G. Currie, C. Delles // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 7. – P. 13-24.
108. De Mello, W.C. Local renin angiotensin aldosterone systems and cardiovascular diseases / W.C. De Mello // *Med. Clin.* – 2017. – Vol. 101, № 1. – P. 117-127.
109. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm – dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms / F. Fabbian, M.H. Smolensky, R. Tiseo [et al.] // *Chronobiol. Int.* – 2013. – Vol. 30, № 1-2. – P. 17-30.
110. Does aldosterone play a significant role for regulation of vascular tone? / K.S. Lyngsø, K. Assersen, E.G. Dalgaard [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 68, № 1. – P. 1-10.

111. Early aldosterone blockade in acute myocardial infarction: the ALBATROSS randomized clinical trial / F. Beygui, G. Cayla, V. Roule [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2016. – Vol. 67, № 16. – P. 1917-1927.
112. Ecdar, T. Renal and metabolic effects of valsartan / T. Ecdar // Anadolu Kardiyoloji Dergisi: AKD. – 2014. – Vol. 14. – P. S14.
113. Eckhouse, S.R. Changes in the myocardial interstitium and contribution to the progression of heart failure / S.R. Eckhouse, F.G. Spinale // Heart Fail. Clin. – 2012. – Vol. 8, № 1. – P. 7-20.
114. Effect of angiotensin II type I receptor blockade with valsartan on carotid artery atherosclerosis: a double blind randomized clinical trial comparing valsartan and placebo (EFFERVESCENT) / R. Ramadan, S.S. Dhawan, J.N.G. Binongo [et al.] // Amer. Heart J. – 2016. – Vol. 174. – P. 68-79.
115. Effect of spironolactone combined with angiotensin- converting enzyme inhibitors and/or angiotensin II receptor blockers on chronic glomerular disease / W. Wang, L. Li, Z. Zhou [et al.] // Exp. Therap. Med. – 2013. – Vol. 6, № 6. – P. 1527-1531.
116. Effect of spironolactone on diastolic function in hypertensive left ventricular hypertrophy / A. Gupta, C.G. Schiros, K.K. Gaddam [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2015. – Vol. 29, № 4. – P. 241.
117. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone / enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E–left ventricular hypertrophy study / B. Pitt, N. Reichek, R. Willenbrock [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 108, № 15. – P. 1831-1838.
118. Effects of spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials / S. Li, X. Zhang, M. Dong, [et al.] // Medicine. – 2018. – Vol. 97, № 35. – P. e11942.
119. Effects of spironolactone on dialysis patients with refractory hypertension: a randomized controlled study / X. Ni, J. Zhang, P. Zhang [et al.] // J. Clin. Hypert. – 2014. – Vol. 16, № 9. – P. 658-663.

120. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials / H. Makani, S. Bangalore, K.A. Desouza, [et al.] // *Br. Med. J.* – 2013. – Vol. 346. – P. f360.

121. Efficacy and safety of mineralocorticoid receptors in mild to moderate arterial hypertension / F. Pelliccia, G. Rosano, G. Patti [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 200. – P. 8-11.

122. Efficacy and tolerability of eplerenone and losartan in hypertensive black and white patients / J.M. Flack, S. Oparil, J.H. Pratt [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41, № 7. – P. 1148-1155.

123. Efficacy of low-dose spironolactone on top of angiotensin receptor blockade in patients with glomerulonephritis / B.C. Yu, M.S. Lee, J.J. Moon [et al.] // *Kidney Res. Clin. Pract.* – 2018. – Vol. 37, № 3. – P. 257-265.

124. Ehret, G.B. Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension / G.B. Ehret, M.J. Caulfield // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, № 13. – P. 951-961.

125. Elton, T.S. Angiotensin II type 1 receptor gene regulation: transcriptional and posttranscriptional mechanisms / T.S. Elton, M.M. Martin // *Hypertens.* – 2007. – Vol. 49, № 5. – P. 953-961.

126. Elton, T.S. Cardiovascular disease, single nucleotide polymorphisms; and the renin angiotensin system: Is there a MicroRNA connection? [Electronic resource] / T.S. Elton, S.E. Sansom, M.M. Martin // *Int. J. Hypertens.* – 2010. – Screen title: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2949081/>

127. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies / B. Williams, T.M. MacDonald, S.V. Morant [et al.] // *Lancet Diab. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 6, № 6. – P. 464-475.

128. Endothelial dysfunction and vascular disease—a 30th anniversary update / P.M. Vanhoutte, H. Shimokawa, M. Feletou, E.H.C. Tang // *Act. Physiol.* – 2017. – Vol. 219, № 1. – P. 22-96.

129. Endothelial dysfunction in human essential hypertension / Mordi I., Mordi N., Delles C., Tzemos N. // J. Hypertens. – 2016. – Vol. 34, № 8. – P. 1464-1472.
130. Eplerenone for hypertension [Electronic resource] / T.S. Tam, M.H. Wu, S.C. Masson [et al.] // Cochrane Database Systematic Reviews. – 2017. – Vol. 2, № 2. – P. CD008996. – Screen title: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008996.pub2/full>
131. Eplerenone improves carotid intima-media thickness (IMT) in patients with primary aldosteronism / Y. Matsuda, H. Kawate, C. Matsuzaki [et al.] // Endocr. J. – 2016. – Vol. 63, № 3. – P. 249-255.
132. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: analysis of repeat hospitalizations / J.K. Rogers, J.J. McMurray, S.J. Pocock [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 126, № 19. – P. 2317-2323.
133. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / B. Pitt, W. Remme, F. Zannad [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348, № 14. – P. 1309-1321.
134. Eplerenone-mediated aldosterone blockade prevents renal fibrosis by reducing renal inflammation, interstitial cell proliferation and oxidative stress / H. Chen, F. Sun, X. Zhong [et al.] // Kidney Blood Press. Res. – 2013. – Vol. 37, № 6. – P. 557-566.
135. Essential hypertension / J.A. Staessen, J. Wang, G. Bianchi, W.H. Birkenhäger // Lancet. – 2003. – Vol. 361, № 9369. – P. 1629-1641.
136. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries / K. Kotseva, D. Wood, D. De Bacquer [et al.] // Eur. J. Prevent. Cardiol. – 2016. – Vol. 23, №. 6. – P. 636-648.
137. Femminella, G.D. The emerging role of microRNAs in Alzheimer's disease / G.D. Femminella, N. Ferrara, G. Rengo // Front. Physiol. – 2015. – Vol. 6. – P. 40.

138. Ferrario, C.M. Cardiac remodelling and RAS inhibition / C.M. Ferrario // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2016. – Vol. 10, № 3. – P. 162-171.
139. Ferrario, C.M. Role of mineralocorticoid receptor antagonists in cardiovascular disease / C.M. Ferrario, E.L. Schiffrin // *Circul. Res.* – 2015. – Vol. 116, № 1. – P. 206-213.
140. Fibrosis and cardiac function in obesity: a randomised controlled trial of aldosterone blockade / W. Kosmala, M. Przewlocka-Kosmala, H. Szczepanik-Osadnik [et al.] // *Heart.* – 2013. – Vol. 99, № 5. – P. 320-326.
141. Focused cardiac ultrasound: recommendations from the American Society of Echocardiography / K.T. Spencer, B.J. Kimura, C.E. Korcarz [et al.] // *J. Amer. Soc. Echocard.* – 2013. – Vol. 26, № 6. – P. 567-581.
142. Fontana, V. An update on the pharmacogenetics of treating hypertension / V. Fontana, M.R. Luizon, V.C. Sandrim // *J. Hum. Hypert.* – 2015. – Vol. 29, № 5. – P. 283.
143. Forearm resistance-vessel dilatation function during reactive hyperemia in patients with resistant hypertension / W.M. de Menezes, I.B. Dias, C.R. Cardoso [et al.] // *Amer. J. Hypert.* – 2016. – Vol. 29, № 11. – P. 1252-1260.
144. Funder, J. Aldosterone and mineralocorticoid receptors—physiology and pathophysiology [Electronic resource] / J. Funder // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 5. – P. 1032. – Screen title: <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/5/1032/htm>.
145. Gillebert, T.C. Left ventricular geometry, blood pressure, arterial hemodynamics, and mortality after ischemic stroke / T.C. Gillebert, J.A. Chirinos // *J. Amer. Coll. Cardiol.: Cardiovasc. Imag.* – 2017. – Vol. 11, № 3. – P. 383-385.
146. Gimbrone, M.A. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis / M.A. Gimbrone, G. García-Cardena // *Circul. Res.* – 2016. – Vol. 118, № 4. – P. 620-636.
147. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015 / M.H. Forouzanfar, P. Liu, G.A. Roth [et al.] // *J. Amer. Med. Ass.* – 2017. – Vol. 317, № 2. – P. 165-182.

148. Global longitudinal strain by echocardiography predicts long-term risk of cardiovascular morbidity and mortality in a low-risk general population: the Copenhagen City Heart Study / T. Biering-Sørensen, S.R. Biering-Sørensen, F.J. Olsen [et al.] // *Circulat. Cardiovasc. Imag.* – 2017. – Vol. 10, № 3. – P. e005521.

149. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / H. Wang, M. Naghavi, C. Allen [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388, № 10053. – P. 1459-1544.

150. Gradman, A.H. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertensive heart disease / A.H. Gradman, F. Alfayoumi // *Progr. Cardiovasc. Dis.* – 2006. – Vol. 48, № 5. – P. 326-341.

151. Guo, H. Clinical efficacy of spironolactone for resistant hypertension: a meta analysis from randomized controlled clinical trials / H. Guo, Q. Xiao // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8, № 5. – P. 7270-7278.

152. Hammond, S.M. An overview of microRNAs / S.M. Hammond // *Adv. Drug Del. Rev.* – 2015. – Vol. 87. – P. 3-14.

153. Han, C. Bisphenol A, hypertension, and cardiovascular diseases: epidemiological, laboratory, and clinical trial evidence / C. Han, Y.C. Hong // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2016. – Vol. 18, № 2. – P. 11-17.

154. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical characteristics, correlates of recovery, and survival. Results from Val-HeFT / V.G. Florea, T.S. Rector, I.S. Anand [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2016. – Vol. 22, № 8. – P. S47.

155. Heissl, A. High-throughput genotyping with TaqMan allelic discrimination and allele-specific genotyping assays / A. Heissl, B. Arbeithuber, I. Tiemann-Boege // *Methods Mol. Biol.* – 2017. – Vol. 1492. – P. 29-57.

156. Hu, X. Association of angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism with cancer risk: An updated meta-analysis [Electronic resource] / X. Hu, J. Chen // *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* – 2019. – Vol. 20, № 1. – Screen title: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1470320319827207>

157. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes / P. Sethupathy, C. Borel, M. Gagnebin [et al.] // *Amer. J. Hum. Gen.* – 2007. – Vol. 81, № 2. – P. 405-413.

158. Hypercholesterolemia stimulates angiotensin peptide synthesis and contributes to atherosclerosis through the AT1A receptor / A. Daugherty, D.L. Rateri, H. Lu [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110, № 25. – P. 3849-3857.

159. Hyperhomocysteinemia is one of the risk factors associated with cerebrovascular stiffness in hypertensive patients, especially elderly males / T. Okura, K.I. Miyoshi, J. Irita [et al.] // *Sci. Rep.* – 2014. – V. 4. – P. 5663.

160. Hypertension and atrial fibrillation: an intimate association of epidemiology, pathophysiology, and outcomes / M.S. Dzeshka, F. Shahid, A. Shantsila [et al.] // *Amer. J. Hypert.* – 2017. – Vol. 30, № 8. – P. 733-755.

161. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE) / G.Y. Lip, A. Coca, T. Kahan [et al.] // *Ep Europace.* – 2017. – Vol. 19, № 6. – P. 891-911.

162. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations / L. Te Riet, J.H. Van Esch, A.J. Roks [et al.] // *Circulat. Res.* – 2015. – Vol. 116, № 6. – P. 960-975.

163. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction / M. Hayashi, T. Tsutamoto, A. Wada [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, № 20. – P. 2559-2565.

164. Impact of cardiovascular events on change in quality of life and utilities in patients after myocardial infarction: a VALIANT study (valsartan in

acute myocardial infarction) / E.F. Lewis, Y. Li, M.A. Pfeffer [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol.: Heart Fail. – 2014. – Vol. 2, № 2. – P. 159-165.

165. Increased expression and co-localization of ACE, angiotensin II AT1 receptors and inducible nitric oxide synthase in atherosclerotic human coronary arteries / M. Ohishi, G.J. Dusting, P.A. Fennessy [et al.] // Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol. – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 111-124.

166. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis / K. Husain, W. Hernandez, R.A. Ansari [et al.] // World J. Biol. Chem. – 2015. – Vol. 6, № 3. – P. 209-217.

167. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin receptors: interpreters of pathophysiological angiotensinergic stimuli / S.S. Karnik, H. Unal, J.R. Kemp [et al.] // Pharmacol. Revi. – 2015. – Vol. 67, № 4. – P. 754-819.

168. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives / G. Ceolotto, I. Papparella, A. Bortoluzzi [et al.] // Amer. J. Hypert. – 2011. – Vol. 24, № 2. – P. 241-246.

169. Jia, G. Role of mineralocorticoid receptor activation in cardiac diastolic dysfunction / G. Jia, Y. Jia, J.R. Sowers // Biochem. Biophys. Acta –Mol. Bas. Dis. – 2017. – Vol. 1863, № 8. – P. 2012-2018.

170. Jonas, S. Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing/ S. Jonas, E. Izaurralde // Nat. Rev. Gen. – 2015. – Vol. 16, № 7. – P. 421-433.

171. Judd, E. Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines / E. Judd, D.A. Calhoun // Adv. Chronic Kidney Dis. – 2015. – Vol. 22, № 2. – P. 116-122.

172. Kamide, K. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in metabolic syndrome and obesity-related hypertension / K. Kamide // Curr. Hypertens. Rev. – 2013. – Vol. 9, № 4. – P. 238-245.

173. Kaplan, N.M. The path to prevention and treatment of resistant hypertension / N.M. Kaplan // J. Amer. Soc. Hypertens. – 2015. – Vol. 9, № 12. – P. 907.
174. Kawarazaki, W. The role of aldosterone in obesity-related hypertension / W. Kawarazaki, T. Fujita // Amer. J. Hypertens. – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 415-423.
175. Kolkhof, P. 30 years of the mineralocorticoid receptor: mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development / P. Kolkhof, L. Bäracker // J. Endocrinol. – 2017. – Vol. 234, № 1. – P. E125-E140.
176. Kong, P. The pathogenesis of cardiac fibrosis / P. Kong, P. Christia, N.G. Frangogiannis // Cell. Mol. Life Sci. – 2014. – Vol. 71, № 4. – P. 549-574.
177. Konukoglu, D. Endothelial dysfunction and hypertension / D. Konukoglu, H. Uzun // Adv. Exp. Med. Biol. – 2017. – Vol. 956. – P. 511-540.
178. Kuzmina, L. Study of genes predisposition to the development of complications of metabolic syndrome / L. Kuzmina, B. Fishman, P. Starikov // Cardiol. Vasc. Res. – 2019. – Vol. 3, № 3. – P. 1-7.
179. Laurent, S. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations / S. Laurent, P. Boutouyrie // Circ. Res. – 2015. – Vol. 116, № 6. – P. 1007-1021.
180. Lazzeroni, D. From left ventricular hypertrophy to dysfunction and failure / D. Lazzeroni, O. Rimoldi, P.G. Camici // Circ. J. – 2016. – Vol. 80, № 3. – P. 555-564.
181. Left ventricular geometry as a major determinant of left ventricular ejection fraction: physiological considerations and clinical implications / F. Triposkiadis, G. Giamouzis, K.D. Boudoulas [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2018. – Vol. 20, № 3. – P. 436-444.
182. Left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: Prevalence and diagnosis [Electronic resource] / A.A. Khaznadar, F.J. Ahmed, K. Tahir [et al.] // Edorium. J. Cardiol. – 2018. – Vol. 4. – P. 1-7. – Screen title:

https://pdfs.semanticscholar.org/71b4/d8ac3f00a26e707577cb761d_06bbf663252e.pdf

183. Left ventricular hypertrophy predicts cardiovascular events in hypertensive patients with coronary artery calcifications / C. Grossman, M. Levin, N. Koren-Morag [et al.] // *Amer. J. Hypertens.* – 2017. – Vol. 31, № 3. – P. 313-320.

184. Leone, A. Myocardial infarction. pathological relevance and relationship with coronary risk factors / A. Leone // *Curr. Pharmaceut. Design.* – 2017. – Vol. 23, № 22. – P. 3205-3216.

185. Liu, L. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials / L. Liu, B. Xu, Y. Ju // *Clinical and Experimental Hypertension.* – 2017. – V. 39, № 3. – P. 257-263.

186. Long-term effect of specific treatment of primary aldosteronism on carotid intima-media thickness / R. Holaj, J. Rosa, T. Zelinka [et al.] // *J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, № 4. – P. 874-882.

187. Low dose spironolactone monotherapy in the management of stage I essential hypertension: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial / A. Attar, A.A. Sadeghi, F. Amirmoezi, K. Aghasadeghi // *Act. Cardiol. Sin.* – 2018. – Vol. 34, № 1. – P. 59-65.

188. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial / H. Arima, J. Chalmers, M. Woodward [et al.] // *J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 24, № 6. – P. 1201–1208.

189. Luther, J.M. Aldosterone in vascular and metabolic dysfunction / J.M. Luther // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2016. – Vol. 25, № 1. – P. 16-21.

190. Lv, L.L. Role of non-classical renin-angiotensin system axis in renal fibrosis / L.L. Lv, B.C. Liu // *Front. Physiol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 117.

191. Macrovasculature and microvasculature at the crossroads between type 2 diabetes mellitus and hypertension / R.E. Climie, T.T. van Sloten, R.M. Bruno [et al.] // *Hypertens.* – 2019. – Vol. 73, № 6. – P. 1138-1149.

192. Makwana, M.B. Physiological assessment of common carotid artery resistive index to evaluate different risk factors for the development of cerebrovascular stroke / M.B. Makwana, A. Mistri, V.J. Patel // *Int. J. Basic. Appl. Physiol.* – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 60-66.
193. «Malignant» left ventricular hypertrophy identifies subjects at high risk for progression to asymptomatic left ventricular dysfunction, heart failure, and death: MESA (Multi- Ethnic Study of Atherosclerosis) [Electronic resource] / M.N. Peters, S.L. Seliger, R.H. Christenson [et al.] // *Journal of the American Heart Association.* – 2018. – V. 7, № 4. – Screen title: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.117.006619?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed
194. Mancia, G. Short-and long-term blood pressure variability: present and future / G. Mancia // *Hypertens.* – 2012. – Vol. 60, № 2. – P. 512-517.
195. Marques, F.Z. MicroRNAs in essential hypertension and blood pressure regulation / F.Z. Marques, F.J.Charchar // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2015.– Vol.888. – P.215-235.
196. Matrix metalloproteinases promote arterial remodeling in aging, hypertension, and atherosclerosis / M. Wang, S.H. Kim, R.E. Monticone [et al.] // *Hypertens.* – 2015. – Vol. 65, № 4. – P. 698-703.
197. Mechanisms of arterial remodeling: lessons from genetic diseases / B. Van Varik, R. Rennenberg, C. Reutelingsperger [et al.] // *Front. Genet.* – 2012. – Vol. 3. – P. 290.
198. MicroRNA-155 regulates human angiotensin II type 1 receptor expression in fibroblasts / M.M. Martin, E.J. Lee, J.A. Buckenberger [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281, № 27. – P. 18277-18284.
199. MicroRNAs in cardiovascular disease: an introduction for clinicians / S.P. Romaine, M. Tomaszewski, G. Condorelli, N.J. Samani // *Heart.* – 2015. – Vol. 101, № 12. – P. 921-928.

200. Mineralocorticoid receptors in vascular disease: connecting molecular pathways to clinical implications / A.P. McGraw, A. McCurley, I.R. Preston [et al.] // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2013. – Vol. 15, № 7. – P. 340.
201. Molecular genetics of essential hypertension / M. Singh, A.K. Singh, P. Pandey [et al.] // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2016. – Vol. 38, № 3. – P. 268-277.
202. Montagnana, M. Genetic risk factors of atherothrombosis / M. Montagnana, E. Danese, G. Lippi // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2014. – Vol. 124, № 9. – P. 474-482.
203. Montezano, A.C. Reactive oxygen species, vascular Noxs, and hypertension: focus on translational and clinical research / A.C. Montezano, R.M. Touyz. // *Antioxid. Redox Sign.* – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 164-182.
204. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside / M. Gyöngyösi, J. Winkler, I. Ramos, I. [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2017. – Vol. 9, № 2. – P. 177-191.
205. Myocardial remodeling in hypertension: toward a new view of hypertensive heart disease / A. González, S. Ravassa, B. López, B. [et al.] // *Hypertens.* – 2018. – Vol. 72, № 3. – P. 549-558.
206. NADPH oxidases and vascular remodeling in cardiovascular diseases / A.B. Garcia-Redondo, A. Aguado, A.M. Briones, M. Salaices // *Pharmacol. Res.* – 2016. – Vol. 114. – P. 110-120.
207. Nadruz, W. Myocardial remodeling in hypertension / W. Nadruz // *J. Hum. Hypertens.* – 2015. – Vol. 29, № 1. – P. 1-6.
208. Navar, L.G. Intrarenal renin-angiotensin system in regulation of glomerular function / L.G. Navar // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2014. – Vol. 23, № 1. – P. 38-45.
209. Nebert, D.W. Human cytochromes P450 in health and disease [Electronic resource] / D.W. Nebert, K. Wikvall, W.L. Miller // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 2013. – Vol. 368, № 1612. – Screen title: https://royalsocietypublishing.org/doi/full/10.1098/rstb.2012.0431?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&

210. Non-dipping pattern in untreated hypertensive patients is related to increased pulse wave velocity independent of raised nocturnal blood pressure / Y. Cicek, M.E. Durakoglugil, S.A. Kocaman [et al.] // *Blood Pressure*. – 2013. – Vol. 22, № 1. – P. 34-38.

211. Nuttall, F.Q. Gynecomastia and drugs: a critical evaluation of the literature / F.Q. Nuttall, R.S. Warriar, M.C. Gannon // *Eur. J. Clin Pharmacol.* – 2015. – Vol. 71, № 5. – P. 569-578.

212. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial / S. Julius, S.E. Kjeldsen, M. Weber [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363, № 9426. – P. 2022-2031.

213. Padia, S.H. AT 2 receptors: beneficial counter-regulatory role in cardiovascular and renal function/ S.H. Padia, R.M. Carey // *Eur. J. Physiol.* – 2013. – Vol. 465, № 1. – P. 99-110.

214. Padmanabhan, S. Genetic and molecular aspects of hypertension / S. Padmanabhan, M. Caulfield, A.F. Dominiczak // *Circulat. Res.* – 2015. – Vol. 116, № 6. – P. 937-959.

215. Paneni, F. Molecular pathways of arterial aging / F. Paneni, S. Costantino, F. Cosentino // *Clin. Sci.* – 2015. – Vol. 128, № 2. – P. 69-79.

216. Park, K.H. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches / K.H. Park, W.J. Park // *J. Korean Med. Sci.* – 2015. – Vol. 30, № 9. – P. 1213-1225.

217. Plasma aldosterone and its relationship with left ventricular mass in hypertensive patients with early-stage chronic kidney disease / G. Mulè, E. Nardi, L. Guarino [et al.] // *Hypertens Res.* – 2015. – Vol. 38, № 4. – P. 276-283.

218. Poredos, P. Testing endothelial function and its clinical relevance / P. Poredos, M.K. Jezovnik // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2013. – Vol. 10, № 1. – P. 1-8.

219. Predictive value for cardiovascular events of common carotid intima media thickness and its rate of change in individuals at high cardiovascular risk—Results from the PROG-IMT collaboration [Electronic resource] / M.W. Lorenz, L. Gao, K. Ziegelbauer [et al.] // PloS One. – 2018. – Vol. 13, №. 4. – Screen title: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0191172>
220. Prevalence and incidence of hypertension in the general adult population: results of the CARLA-cohort study [Electronic resource] / M.E. Lacruz, A. Kluttig, S. Hartwig [et al.] // Medicine. – 2015. – V. 94, № 22. – Screen title: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=26039136>.
221. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries / C.K. Chow, K.K. Teo, S. Rangarajan [et al.] // J. Amer. Med. Ass. – 2013. – Vol. 310, № 9. – P. 959-968.
222. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the ambulatory blood pressure collaboration in patients with hypertension (ABC-H) meta-analysis / G.F. Salles, G. Reboldi, R.H. Fagard [et al.] // Hypertens. – 2016. – Vol. 67, №. 4. – P. 693-700.
223. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy / M.H. Stewart, C.J. Lavie, S. Shah, S. [et al.] // Progr. Cardiovasc. Dis. – 2018. – Vol. 61, № 5-6. – P. 446-455.
224. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study / A. Verma, A. Meris, H. Skali [et al.] // J. Amer. Col. Cardiol.: Cardiovasc. Imag. – 2008. – Vol. 1, № 5. – P. 582-591.
225. Pulse pressure and risk for cardiovascular events in patients with atherothrombosis: from the REACH registry / S. Selvaraj, P.G. Steg, Y. Elbez [et al.] // J. Amer. Col. Cardiol. – 2016. – Vol. 67, № 4. – P. 392-403.
226. Pulse wave velocity distribution in a cohort study: from arterial stiffness to early vascular aging / P.G. Cunha, J. Cotter, P. Oliveira [et al.] // J. Hypertens. – 2015. – Vol. 33, № 7. – P. 1438-1445.

227. Qamar, A. Treatment of hypertension: addressing a global health problem / A. Qamar, E. Braunwald // J. Amer. Med. Ass. – 2018. – Vol. 320, № 17. – P. 1751-1752.

228. Quantification of the risk and predictors of hyperkalemia in patients with left ventricular dysfunction: a retrospective analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials / de Denu, S., Tardif, J. C., White, M. [et al.] // Amer. Heart J. – 2006. – Vol. 152, № 4. – P. 705-712.

229. Rabkin, S.W. Myocardial perfusion pressure in patients with hypertension and coronary artery disease: implications for DBP targets in hypertension management / S.W. Rabkin, A. Waheed, R.S. Poulter // J. Hyperten. – 2013. – Vol. 31, № 5. – P. 975-982.

230. Reactive hyperemia index can screen endothelial dysfunction in obese subjects with non-alcoholic fatty liver disease / S. Yano, H. Tobita, C. Watano [et al.] // Vasc. Fail. – 2018. – Vol. 2, № 1. – P. 39-44.

231. Recognition and management of resistant hypertension / Braam B., Taler S. J., Rahman M. [et al.] // Clin. J. Amer. Soc. Nephrol. – 2017. – Vol. 12, № 3. – P. 524-535.

232. 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. Imag. – 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 233-271.

233. Reduced estimated GFR and cardiac remodeling: a population-based autopsy study / K. Izumaru, J. Hata, T. Nakano [et al.] // Amer. J. Kidney Dis. – 2019. – Vol. 74. – P. 373-381.

234. Reductions in the risks of recurrent stroke in patients with and without diabetes: the PROGRESS Trial / K. Berthet, B. Neal, J. Chalmers [et al.] // Blood Press. – 2004. – Vol. 13, № 1. – P. 7-13.

235. Regression of left ventricular hypertrophy in patients with primary aldosteronism / low-renin hypertension on low-dose spironolactone / Y. Ori,

A. Chagnac, A. Korzets [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28, № 7. – P. 1787-1793.

236. Regulation of fetal gene expression in heart failure / E. Dirkx, P.A. da Costa Martins, L.J. De Windt // *Biochem. Biophys. Act. Mol. Bas. Dis.* – 2013. – Vol. 1832, № 12. – P. 2414-2424.

237. Relationship of 24-h blood pressure variability with vascular structure and function in hypertensive patients / A. García-García, L. García-Ortiz, J.I. Recio-Rodríguez [et al.] // *Blood Press. Monitor.* – 2013. – Vol. 18, № 2. – P. 101-106.

238. Renna, N.F. Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension [Electronic resource] / N.F. Renna, N. De Las Heras, R.M. Miatello // *Int. J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 2013. – Screen title: <https://www.hindawi.com/journals/ijhy/2013/808353/>.

239. Rimoldi, O. The blunting of coronary flow reserve in hypertension with left ventricular hypertrophy is transmural and correlates with systolic blood pressure / O. Rimoldi, S.D. Rosen, P.G. Camici // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32, № 12. – P. 2465-2471.

240. Role of ambulatory and home blood pressure monitoring in clinical practice: a narrative review / D. Shimbo, M. Abdalla, L. Falzon [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 163, № 9. – P. 691-700.

241. Role of microRNA in endothelial dysfunction and hypertension / M. Nemezc, N. Alexandru, G. Tanko, A. Georgescu // *Current hypertension reports.* – 2016. – V. 18, № 12. – P. 87.

242. Role of renin-angiotensin-aldosterone system activation in promoting cardiovascular fibrosis and stiffness / G. Jia, A.R. Aroor, M.A. Hill [et al.] // *Hypertens.* – 2018. – Vol. 72, № 3. – P. 537-548.

243. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system beyond blood pressure regulation: molecular and cellular mechanisms involved in end-organ damage during arterial hypertension [Electronic resource] / N. Muñoz-Durango, C.

Fuentes, A. Castillo [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2016. – Vol. 17, № 7. – Screen title: <https://www.mdpi.com/1422-0067/17/7/797>.

244. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of atherosclerosis / A. Durante, G. Peretto, A. Laricchia [et al.] // Curr. Pharmaceut. Design. – 2012. – Vol. 18, № 7. – P. 981-1004.

245. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone / M. Lainscak, F. Pelliccia, G. Rosano [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 200. – P. 25-29.

246. Santovito, D. Small but smart: MicroRNAs orchestrate atherosclerosis development and progression / D. Santovito, V. Egea, C. Weber // Biochem. Biophys. Act.: Mol. Cell Biol. Lipid. – 2016. – Vol. 1861, № 12. – C. 2075-2086.

247. Sarkar, T. Epidemiology and genetics of hypertension / T. Sarkar, N.P. Singh // J. Ass. Physic.Ind. – 2015. – Vol. 63, № 9. – P. 61-98.

248. Schachter, M. ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists and bradykinin / M. Schachter // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2000. – Vol.1, № 1. – P. 27-29.

249. Schiffrin, E.L. Mechanisms of remodelling of small arteries, antihypertensive therapy and the immune system in hypertension / E.L. Schiffrin // Clin. Invest. Med. – 2015. – Vol. 38, № 6. – P. E394-E402.

250. Schiffrin, E.L. Vascular remodeling in hypertension: mechanisms and treatment / E.L. Schiffrin E. L. // Hypertens. – 2012. – Vol. 59, № 2. – P. 367-374.

251. Selection of a mineralocorticoid receptor antagonist for patients with hypertension or heart failure / J. Iqbal, Y. Parviz, B. Pitt [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2014. – Vol. 16, № 2. – P. 143-150.

252. Serum aldosterone and its relationship to left ventricular structure and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction / F. Edelmann, A. Tomaschitz, R. Wachter [et al.] // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 33, № 2. – P. 203-212.

253. Shankarishan, P. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and hypertension / P. Shankarishan, P.K. Borah, J. Mahanta // J. Assoc. Physicians India. – 2018. – Vol. 66, № 8. – P. 79-84.
254. Shenasa, M. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death / M. Shenasa, H. Shenasa // Int. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 237. – P. 60-63.
255. Shimizu, I. Physiological and pathological cardiac hypertrophy / I. Shimizu, T. Minamino // J. Mol. Cell. Cardio. – 2016. – Vol. 97. – P. 245-262.
256. Sica, D.A. Mineralocorticoid receptor antagonists for treatment of hypertension and heart failure / D.A. Sica // Methodist DeBakey Cardiovasc. J. – 2015. – Vol. 11, № 4. – P. 235-239.
257. Signaling pathways of cardiac remodeling related to angiotensin II [Electronic resource] / C.B.A. Restini, A.F.E. Garcia, H.M. Natalin, G. M. Natalin E. Rizzi. – Renin-Angiotensin System: Past, Present and Future. – 2017. – Screen title: <https://www.intechopen.com/books/renin-angiotensin-system-past-present-and-future/signaling-pathways-of-cardiac-remodeling-related-to-angiotensin-ii>
258. Singh, K. D. Angiotensin receptors: structure, function, signaling and clinical applications [Electronic resource] / K.D. Singh, S.S. Karnik // J. Cell Sign. – 2016. – Vol. 1, № 2. –Screen title: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4976824/pdf/nihms803813.pdf>.
259. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction / B. Pitt, M.A. Pfeffer, S.F. Assmann [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370, № 15. – P. 1383-1392.
260. Spironolactone is secure and reduces left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients / G.M.M Feniman-De Stefano, S.G. Zanati-Basan, L.M. De Stefano [et al.] // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. – 2015. – Vol. 9, № 4. – P. 158-167.
261. Spironolactone is superior to hydrochlorothiazide for blood pressure control and arterial stiffness improvement: A prospective study [Electronic

resource] / Y. Liu, S. Dai, L. Liu [et al.] // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97, № 16. – Screen title: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=29668634>

262. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients / Y. Matsumoto, Y. Mori, S. Kageyama [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, № 6. – P. 528-536.

263. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial / B. Williams, T.M. MacDonald, S. Morant [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386, № 10008. – P. 2059-2068.

264. Stanton, T. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and myocardial ischemia / T. Stanton, F.G. Dunn // *Med. Clin.* – 2017. – Vol. 101, № 1. – P. 29-41.

265. Subclinical atherosclerosis, cardiovascular health, and disease risk: is there a case for the Cardiovascular Health Index in the primary prevention population? [Electronic resource] / S.S. Singh, C. S. Pilkerton, C.D. Shrader, S.J. Frisbee // *BMC public health*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – Screen title: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12889-018-5263-6>.

266. Suppressive effect of angiotensin II receptor blockers on progression of atherosclerosis as assessed by 3-dimensional carotid ultrasound / K. Taki, R. Nishimura, M. Nishioka, M. [et al.] // *Diabetes*. – 2018. – Vol. 67 (Suppl. 1). – P. 1224.

267. Tamargo, J. Comparison of agents that affect aldosterone action / J. Tamargo, A. Solini, L.M. Ruilope // *Semin. Nephrol.* – 2014. – Vol. 34, № 3. – P. 285-306.

268. Tellides, G. Further evidence supporting a protective role of transforming growth factor- β (TGF β) in aortic aneurysm and dissection / G. Tellides // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2017. – Vol. 37. – P. 1983–1986.

269. The A1166C polymorphism of the AT1 receptor gene is associated with collagen type I synthesis and myocardial stiffness in hypertensives / J. Díez,

C. Laviades, J. Orbe [et al.] // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21, № 11. – P. 2085-2092.

270. The A1166C polymorphism of the AT1R gene is associated with an early onset of hypertension and high waist circumference in Jordanian males attending the Jordan University Hospital / D.S. Shahin, Y.M. Irshaid, A.A. Saleh A. A. // Clinical and Experimental Hypertension. – 2014. – Vol. 36, № 5. – P. 333-339.

271. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure / B. Pitt, F. Zannad, W.J. Remme, [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341, № 10. – P. 709-717.

272. The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction / B. Pitt, G. Williams, W. Remme [et al.] // Cardiovasc. Drug. Ther. – 2001. – Vol. 15, № 1. – P. 79-87.

273. The human angiotensin II type 1 receptor + 1166 A/C polymorphism attenuates microrna-155 binding / M.M. Martin, J.A. Buckenberger, J. Jiang [et al.] // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282, №. 33. – P. 24262-24269.

274. The hypertensive myocardium: from microscopic lesions to clinical complications and outcomes / M.U.Moreno, R. Eiros, J.J. Gavira [et al.] // Med. Clin. – 2017. – Vol. 101, №. 1. – P. 43-52.

275. The natural history of left ventricular geometry in the community: clinical correlates and prognostic significance of change in LV geometric pattern / W. Lieb, P. Gona, M.G. Larson [et al.] // J.Amer. Coll. Cardiol.: Cardiovasc. Imag. – 2014. – Vol. 7, № 9. – P. 870-878.

276. The relationship between angiotensinogen gene polymorphisms and essential hypertension in a Northern Han Chinese population / H. Li, Z. Du, L. Zhang [et al.] // Angiology. – 2014. – Vol. 65, №. 7. – P. 614-619.

277. The relationship of carotid plaque, intima media thickness (IMT), resistivity index (RI) and pulsatility index (PI) in asian-indian patients with acute

ischemic stroke with and without type2 DM / S. Das, K. Chakrabarty, M. Patnaik [et al.] // Int. J. Clin. Med. – 2011. – Vol. 2, № 5. – P. 561-567.

278. The renin-angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling [Electronic resource] / M. Pacurari, R. Kafoury, P.B. Tchounwou [et al.] // Int. J. Inflam. – 2014. – Vol. 2014. – Screen title: <http://downloads.hindawi.com/journals/iji/2014/689360.pdf>.

279. The role of ambulatory blood pressure monitoring compared with clinic and home blood pressure measures in evaluating moderate versus intensive treatment of hypertension with amlodipine/valsartan for patients uncontrolled on angiotensin receptor blocker monotherapy / T.D. Giles, S. Oparil, E.O. Ofili [et al.] // Blood Press. Monit. – 2011. – Vol. 16, № 2. – P. 87-95.

280. The significance of interstitial fibrosis on left ventricular function in hypertensive versus hypertrophic cardiomyopathy [Electronic resource] / M. Jiang, Z. Wang, X. Su [et al.] // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 8, № 1. – Screen title: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-27049-1>.

281. The valsartan antihypertensive long-term use evaluation (VALUE) trial: outcomes in patients receiving monotherapy / S. Julius, M.A. Weber, S.E. Kjeldsen [et al.] // Hypertens. – 2006. – Vol. 48, № 3. – P. 385-391.

282. The vascular endothelium and human diseases / P. Rajendran, T. Rengarajan, J. Thangavel [et al.] // Int. J. Bio. Sci. – 2013. – Vol. 9, № 10. – P. 1057-1069.

283. Time of administration important? Morning versus evening dosing of valsartan / D.H. Zappe, N. Crikelair, A. Kandra, A. [et al.] // J. Hypertens. – 2015. – Vol. 33, № 2. – P. 385-392.

284. Tocci, G. Development of heart failure in recent hypertension trials / G. Tocci, S. Sciarretta, M. Volpe // J. Hypertens. – 2008. – Vol. 26, № 7. – P. 1477-1486.

285. Towards a new standardized method for circulating miRNAs profiling in clinical studies: Interest of the exogenous normalization to improve miRNA

signature accuracy / N. Vigneron, M. Meryet-Figuière, A. Guttin [et al.] // *Mol. Oncol.* – 2016. – V. 10, № 7. – P. 981-992.

286. Trends in prehypertension and hypertension risk factors in US adults: 1999–2012 / J.N. Booth III, J. Li, L. Zhang [et al.] // *Hypertens.* – 2017. – Vol. 70, № 2. – P. 275-284.

287. Tse G. Mechanisms of cardiac arrhythmias / G. Tse // *J. Arrhythm.* – 2016. – V. 32, № 2. – P. 75-81.

288. Ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery in clinical research [Electronic resource] / H. Alley, C.D. Owens, W.J. Gasper, S.M. Grenon // *J. Visual. Exp.* – 2014. – № 92. – Screen title: <https://www.jove.com/video/52070/ultrasound-assessment-endothelial-dependent-flow-mediated>

289. Vaclavik, J. ACE Inhibitors or sartans in the treatment of hypertension: a needless discussion [Electronic resource] / J. Vaclavik, J. Sliva // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 3, № 6. – Screen title: <https://www.omicsonline.org/open-access/ace-inhibitors-or-sartans-in-the-treatment-of-hypertension-a-needless-discussion-2167-1095-3-191.pdf>

290. Valsartan decreases platelet activity and arterial thrombotic events in elderly patients with hypertension / F. Wu, H.Y. Wang, F. Cai [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)* – 2015. – Vol. 128, № 2. – P. 153-158.

291. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) / A.P. Maggioni, R. Latini, P.E. Carson [et al.] // *Amer. Heart J.* – 2005. – Vol. 149, № 3. – P. 548-557.

292. Vascular fibrosis in aging and hypertension: molecular mechanisms and clinical implications / A. Harvey, A.C. Montezano, R.A. Lopes [et al.] // *Canad. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 32, № 5. – P. 659-668.

293. Von Lueder, T.G. New medical therapies for heart failure / T.G. Von Lueder, H. Krum // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2015. – Vol. 12, № 12. – P. 730-740.

294. Wang, C. Efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials / C. Wang, B. Xiong, J. Huang. // Heart Lung Circ. – 2016. – Vol. 25. – P. 1021-1030.
295. Wise I., Charchar F. Epigenetic modifications in essential hypertension / I. Wise, F. Charchar // Int. J. Mol. Sci. – 2016. – Vol. 17, № 4. – P. 451-465.
296. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. – WHO, 2014.– [Electronic resource]. – <https://apps.who.int/iris/handle/10665/148114>. – Screen title.
297. World Health Organization. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs sustainable development goals. – WHO, 2016. – [Electronic resource]. – <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206498>. – Screen title.
298. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19· 1 million participants / B. Zhou, J. Bentham, M. Di Cesare [et al.] // Lancet. – 2017. – Vol. 389, № 10064. – P. 37-55.
299. Young, M.J. Aldosterone, the mineralocorticoid receptor and mechanisms of cardiovascular disease / M.J. Young, G.K. Adler // Vitam. Horm. – 2019. – Vol. 109. – P.361-385.
300. Zablocki, D. Angiotensin II and oxidative stress in the failing heart / D. Zablocki, J. Sadoshima // Antioxid. Redox. Sign. – 2013. – Vol. 19, № 10. – P. 1095-1109.
301. Zaiou, M. Cardiovascular pharmacogenetics: a promise for genomically guided therapy and personalized medicine / M. Zaiou, H. El. Amri // Clin. Genet. – 2017. – Vol. 91, № 3. – P. 355-370.