

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Небиеридзе Натиа Нугзаровна

**Влияние трансформирующего фактора роста на жесткость сосудистой
стенки и состояние регионарного кровообращения у больных артериальной
гипертензией**

14.01.05 – Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Подзолков Валерий Иванович

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Жесткость сосудистой стенки, способы оценки и клиническая значимость при АГ.....	10
1.2. Сосудистое старение у пациентов с АГ.....	17
1.3. Особенности микроциркуляции у пациентов с АГ.....	22
1.4. Влияние трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) на сердечно-сосудистую систему.....	32
1.5. Эндотелин -1 и эндотелиальная дисфункция в патогенезе АГ.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	44
2.1. Дизайн исследования.....	44
2.2. Определение жесткости сосудистой стенки.....	48
2.3. Определение показателей микроциркуляции.....	50
2.4. Определение уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$	53
2.5. Определение уровня эндотелина-1.....	53
2.6. Статистический анализ данных.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	55
3.1. Клиническая характеристика больных.....	55
3.2. Результаты определения жесткости сосудистой стенки по данным объемной сфигмографии.....	58
3.2.1. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ (англ. Cardio-ankle vascular index(CAVI)) и его клиническая значимость в оценке поражения органов-мишеней АГ.....	58

3.2.2. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ (англ. ankle-brachial index (ABI)) –маркер артерио – и атеросклероза у пациентов с АГ.....	64
3.3. Различие паспортного и сосудистого возрастов у пациентов с АГ.....	66
3.4. Взаимосвязь TGF- β 1 и жесткости сосудистой стенки, СВ, ПООГ.....	69
3.5. Особенности микроциркуляции у больных с АГ и взаимосвязь с TGF- β 1.....	78
3.6. Эндотелин-1 и эндотелиальная дисфункция.....	84
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	87
ВЫВОДЫ.....	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний в мире. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ распространенность АГ в Российской Федерации составляет 44%, принимают антигипертензивные препараты – 39,5% мужчин и 60,9% женщин, среди них только 31,5% женщин и 14% мужчин достигают целевых цифр артериального давления (АД) [1]. Отсутствие лекарственной терапии коррелирует с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [2]. Недостижение целевых значений АД ускоряет поражение органов-мишеней, увеличивает риски смертности от ССО [3].

Ключевым органом-мишенью при повышении АД является сосудистое русло. Измерение сосудистой жесткости артерий мышечно-эластического типа рекомендуется в качестве одного из методов оценки субклинического поражения органов-мишеней и стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) [4]. Наиболее точным и перспективным с целью оценки жесткости сосудов является сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (англ. Cardio-ankle vascular index(CAVI)) [5] [6]. По мнению экспертов, повышение показателя жесткости артерий является не только предиктором ССО, но и ключевым показателем в определении «раннего сосудистого старения» [7]. Термин «сосудистый возраст» (СВ) был разработан для оценки морфологического состояния артерий и выражения ССР в годах с целью улучшения взаимопонимания между пациентом и врачом [8].

Изменения, происходящие в резистивных сосудах на уровне микроциркуляторного русла (МЦР) при длительном повышении АД, так же вызывают интерес исследователей. Ключевая особенность изменения МЦР обусловлена наличием эндотелиальных клеток, которые при определенных условиях могут способствовать капиллярной вазоконстрикции за счет

реорганизации микрофиламент, что вносит существенный вклад в развитие эндотелиальной дисфункции. Ключевым маркером эндотелиальной дисфункции служит эндотелин-1 (ЭТ-1) [9]. Сужение вплоть до облитерации мелких сосудов при увеличении стресса сдвига служит причиной потери терминальных артериол и капилляров у больных с АГ [10]. Считается, что уменьшение плотности микрососудов, то есть процесс рарефикации, является реакцией адаптации к длительному повышению АД, помогая регулировать кровоток без затрат энергии на вазоконстрикцию [11].

Повышение жесткости сосудов, рарефикация МЦР – являются основными проявлениями сосудистого ремоделирования, приводящими к недостаточной перфузии органов–мишеней и, как следствие, их фатальному поражению. В основе ремоделирования лежат процессы гипертрофии гладкомышечных клеток, накопления экстрацеллюлярного матрикса, деградации эластина, синтеза коллагена [12]. По данным литературы трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) оказывает стимулирующее действие на вышеуказанные процессы, лежащие в основе ремоделирования сосудов [13]. Однако данных непосредственно о взаимосвязи TGF- $\beta 1$, жесткости сосудистой стенки, СВ и изменений в МЦР весьма мало и эта тема изучена явно недостаточно.

Таким образом, вопросы патогенеза поражения сосудов у больных АГ, особенно при неконтролируемой АГ, развитие у них ускорения «старения сосудов», роль в этих процессах ряда биохимических маркеров остаются мало изученными и весьма актуальными для современной кардиологии.

Степень разработанности темы

Автором обследовано 140 участников исследования, выводы и практические рекомендации диссертации основаны на результатах обследования этой большой группы. План обследования пациентов соответствовал целям и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Цель исследования

Изучить влияние TGF- β 1 на жесткость сосудистой стенки и регионарное кровообращение у пациентов с неконтролируемым течением АГ.

Задачи исследования

1. Определить уровни TGF- β 1 и ЭТ-1 у пациентов с неконтролируемой АГ (НАГ), контролируемой АГ (КАГ) и у здоровых исследуемых, провести анализ межгрупповых различий.
2. Определить жесткость сосудистой стенки с помощью индекса САVI и сравнить полученные результаты у пациентов НАГ, КАГ и группы контроля.
3. Оценить сосудистый возраст (СВ) у пациентов группы КАГ, НАГ, группы контроля и выявить различия в СВ между исследуемыми группами.
4. Изучить особенности микроциркуляции (МКЦ) у пациентов группы КАГ, НАГ и группы контроля.
5. Выявить взаимосвязь TGF- β 1 и ЭТ-1 с жесткостью сосудистой стенки и параметрами МКЦ у пациентов группы КАГ, НАГ и группы контроля.

Научная новизна

1. Впервые проведено комплексное исследование состояния сосудов мышечно-эластического типа и МЦР в сочетании с определением уровня TGF- β 1.
2. Впервые выявлены достоверные различия в уровне TGF- β 1 у пациентов с неконтролируемым и контролируемым течением АГ.
3. Впервые установлена взаимосвязь между TGF- β 1 и жесткостью сосудистой стенки, оцениваемой по результатам объемной сфигмографии (ОС), а также связь TGF- β 1 и сердечными амплитудами колебаний МКЦ.

Теоретическая и практическая значимость

Исследование плазменного уровня TGF- β 1 имеет большое практическое значение в оценке поражения органов- мишеней, опосредованных гипертензией (ПООГ) и увеличении СВ. Изучение жесткости сосудистой стенки при помощи САVI и показателей МКЦ имеет большое практическое значение в оценке риска развития ССО.

Результаты исследования используются в практической деятельности кардиологического отделения УКБ №4 клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России и в учебном процессе кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России.

Методология и методы исследования

Проведено открытое нерандомизированное наблюдательное исследование. В ходе проведения работы использованы теоретический анализ и сравнение с последующей статистической обработкой материала.

Положения, выносимые на защиту

1. Выявлено достоверное повышение уровня TGF- β 1 у пациентов в группе КАГ и НАГ по сравнению с пациентами группы контроля, при этом у пациентов группы НАГ отмечено максимальное значение TGF- β 1.
2. Уровень TGF- β 1 в крови у пациентов с АГ взаимосвязан с поражением органов-мишеней: ТКИМ, функцией почек, размерами левого желудочка, нарушениями МЦР, жесткостью сосудистой стенки и СВ.
3. У пациентов с контролируемым течением АГ менее выражено ремоделирование крупных и мелких сосудов, а также отмечен меньший СВ.

Степень достоверности и апробация результатов

Апробация работы состоялась 26 мая 2021 г. на заседании кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Материалы диссертации доложены на Европейском конгрессе по профилактической кардиологии (Португалия, Лиссабон, 2019; 2020 г.), Европейском конгрессе по артериальной гипертензии (Милан, 2019 г.; онлайн 2021 г.), Международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии» (Москва, 2019 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2020 г.), образовательном форуме Российские дни сердца (Санкт-Петербург, 2021).

Личный вклад автора

Автором был самостоятельно проведен поиск и анализ данных литературы по теме диссертационной работы, на основании чего была сформулирована цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования. Сбор анамнеза, объективный осмотр, создание компьютерной базы, статистическая обработка и обобщение результатов, подготовка публикаций по теме диссертации, а также ее написание выполнены автором лично.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.05 – Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 5, 12 и 13 паспорта кардиологии

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе: 3 работы в изданиях, рекомендованных экспертным советом ВАК и индексируемых в базах SCOPUS, 12 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 7 зарубежных конференций).

Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 133 страницы машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы, посвященной результатам исследования и заключения, включающего обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации. Список цитируемой литературы содержит 214 источников, из которых 45 отечественных и 169 зарубежных. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 33 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Жесткость сосудистой стенки, способы оценки и клиническая значимость при АГ

Жесткость сосудистой стенки - маркер субклинического поражения сосудов [14]. Повышение жесткости сосудистой стенки представляет собой ухудшение эластичности и нарушение растяжимости крупных артерий [15]. Это неуклонно ведет к снижению одной из основной функции крупных артерий – демпфирующей, которая необходима для сглаживания колебаний давления, обусловленных выбросом крови из левого желудочка (ЛЖ) и превращения пульсирующего артериального кровотока в непрерывный [16]. Потеря этой функции приводит к возвращению отраженной волны в систолу, увеличению систолического артериального давления (САД) и уменьшению диастолического артериального давления (ДАД).

В каждом из трех слоев сосудистой стенки происходят определенные, характерные для каждого из них изменения приводящие к повышению жесткости сосудистой стенки. Основным процессом, лежащим в основе изменений в интиме, является развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) [17]. ЭД является нарушением соотношения вазоконстрикторов и вазодилататоров, секретируемых эндотелиоцитами. К вазоконстрикторам относят: эндотелин, супероксид-анион, ангиотензин II, вазоконстрикторные простаноиды. К вазодилататорам - оксид азота (NO), простациклин и эндотелий-зависимый фактор гиперполяризации (EDHF). Помимо этого, ЭД приводит к нарушению процессов агрегации тромбоцитов, тромбообразования, воспалительного ответа, оксидативного стресса, процессов миграции и пролиферации клеток. Снижение количества вазодилататоров неуклонно ведет к увеличению периферического сосудистого сопротивления и способствует отражению пульсовой волны в центральных артериях, вызывая дополнительную нагрузку на стенку сосуда, что приводит к увеличению ТКИМ [18]. В этом же слое сосудов происходит один из наиболее

важных процессов, ответственных за увеличение жесткости сосудов – атеросклероз [19].

Средний слой сосудов - медиа претерпевает свои изменения в ходе развития такого процесса как артериосклероз. Артериосклероз характеризуется деградацией эластина, заменой его коллагеном, кальцификацией, а также гиперплазией и гипертрофией ГМК [20].

В наружном слое сосудов – адвентиции, так же происходит уменьшение содержания эластина, повышение коллагена, активация действия матриксных металлопротеиназ, что приводит к нарушению функции адвентициального слоя, воспалению, фиброзу и повышению жёсткости сосудистой стенки [21].

На сегодняшний день существует множество способов неинвазивной оценки жесткости сосудистой стенки. Они могут быть поделены на несколько групп. Так первая группа включает в себя методы 2-х мерной визуализации. Цель данного метода – определить непосредственно растяжимость артерий, то есть ее изменение в диаметре в зависимости от систолы и диастолы. Использоваться в таких случаях может любой метод визуализации, например, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография, однако из-за высокой стоимости последних наиболее часто используемым является метод ультразвукового дуплексного сканирования экстракраниальных отделов брахицефальных артерий (УЗДГ БЦА). Оцениваемыми параметрами являются локальная скорость СРПВ, ТКИМ и собственно пульсовые изменения диаметра артерий. В данных случаях для измерения жесткости сосудистой стенки используется предложенный в 1980 году Hayashi и др. – параметр жесткости β , являющийся двухмерным визуализирующим методом [22]. Данный показатель может быть представлен следующей формулой - параметр жесткости $\beta = \ln(P_s/P_d) \times D/\Delta D$, где P_s –это САД, P_d - ДАД, D –диаметр артерии, ΔD изменение диаметра артерии в зависимости от систолы и диастолы. Преимуществом данного метода является отсутствие влияния на него АД в момент измерения. Однако недостатком стоит считать лишь локальную оценку жесткости сосудистой стенки.

Вторая группа методов основана на расчете скорости СРПВ, что длительное время являлось наиболее распространенным способом исследования жесткости сосудистой стенки. Пульсовая волна представляет собой фронт повышенного давления, распространяющийся по длине всего сосудистого русла начиная от аорты до периферических сосудов [23]. Метод оценки жесткости сосудистой стенки по СРПВ основан на идее того, что при уменьшении эластичности артерий и нарушении их демпфирующей роли СРПВ увеличивается. Пороговое значение СРПВ = 9 м/с. Наиболее используемым участком для оценки СРПВ является расстояние от каротидной (сонной) до феморальной (бедренной) артерии. СРПВ может быть рассчитана по формуле Bramwell-Hill'a [24].

$$PWV = \sqrt{\frac{V \cdot dP}{\rho \cdot dV}},$$

PWV – pulse wave velocity – скорость распространения пульсовой волны.

Недостатком данной методики является влияние уровня АД на показатель жесткости сосудистой стенки в момент измерения.

В 2006 году японскими учеными был разработан новый индекс САVI [25]. Индекс САVI для своего расчета требует учета как параметра жесткости β , так и СРПВ, тем самым нивелируя недостатки локального определения жесткости сосудистой стенки или влияния уровня АД на жесткость сосудистой стенки в момент измерения. В расчете САVI используется модифицированное уравнение Bramwell-Hill'a ($PWV^2 = \Delta P / \rho \times V / \Delta V$.) Таким образом, САVI может быть рассчитан по формуле $CAVI = (2\rho PWV^2 / \Delta P) \times \ln(Ps/Pd)$, где ρ - это плотность крови 1.05 г/мл. Преимуществом определения индекса САVI так же является простота его измерения методом ОС, которая не требует для выполнения исследования специальной квалификации врача (исследование может быть выполнено средним медицинским персоналом). Методика измерения состоит в одномоментной регистрации электрокардиограммы, измерений АД на 4-х конечностях,

регистрации фонокардиограммы и пульсовых волн на всех -4-х конечностях аппаратом Fukuda Denshi, Япония. Параллельно с индексом САVI измеряется так же лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ (англ. ankle-brachial index (ABI)) и расчетный СВ. Именно поэтому, на сегодняшний день индекс САVI является наиболее предпочтительным методом оценки жесткости сосудистой стенки. Необходимость в определении индекса САVI заключается в прогностической значимости его значений у здоровых людей. Японскими учеными была подтверждена предсказательная сила САVI в становлении АГ в будущем. Они провели исследование с 36647 участниками, которых наблюдали с течение 20 лет, с 2005- 2016 годы и обнаружили что, у нормотензивных пациентов с высокими значениями САVI вероятность развития АГ в будущем была достоверно выше [26].

Так же одной из наиболее крупных является работа, проведенная в 2018 году, в которую были включены 23257 людей без ССЗ в анамнезе. В ходе определения индекса САVI было выявлено, что обнаружение повышенного уровня АД у пациентов было связано с повышенным уровнем САVI. Так при уровне АД 99 мм рт ст значение САVI составляло 7,4, а при значении уровня АД 160 мм рт ст значение САVI составляло 8,2 [27].

В 2013 году китайские ученые изучили уровень индекса САVI между здоровыми исследуемыми, пациентами с АГ, а также пациентами с АГ и сахарным диабетом. Всего в исследование было включено 1063 человека. По итогам работы обнаружилось достоверное повышение САVI у пациентов с АГ ($САVI = 7,94 \pm 1,33$) по сравнению со здоровыми исследуемыми ($САVI = 7,23 \pm 1,10$) ($p < 0,05$). Максимальное значение САVI было достигнуто в группе пациентов с АГ и сахарным диабетом ($САVI = 8,59 \pm 1,08$) [28].

В 2011 году из 21 914 исследуемых, проходящих диспансеризационное обследование, было установлено, что аномально высокие значения САVI (доверительный интервал: 7.32-9.56) наблюдались у пациентов с повышенным уровнем АД. Данные исследования подтверждают взаимосвязь повышения уровня

АД и САVI, однако в них не учитывается влияние приверженности лечению АД и степень контроля АД [29].

Факт повышения САVI при АД вызывает вопрос взаимосвязи индекса с поражением органов –мишеней, обусловленных гипертензией (ПООГ). Было показано, что САVI является маркером атеросклероза [30]. Увеличение ТКИМ лежит в основе развития атеросклероза и увеличения жесткости сосудистой стенки. Так в работе Jun Suzuki и др., в которую были включены 240 человек, оценивались такие факторы риска как дислипидемия, сахарный диабет и АД. В соответствии количеством факторов риска они были поделены на 4 группы. Максимальные значения как САVI, так и ТКИМ, наблюдались у пациентов с максимальным количеством факторов риска, при этом между САVI и ТКИМ отмечалась достоверная положительная связь ($r=0,193$; $p < 0,0027$). Связи со степенью стеноза сосудов на сонных артериях найдено не было [31].

Схожие результаты были получены в ходе скринингового обследования 328 пациентов в возрасте от 19 до 90 лет. В ходе анализа данных была выявлена положительная корреляционная связь САVI и ТКИМ [32]. У 70 пациентов с АД среднее значение САVI составило $8,34 \pm 1,35$. Был сделан вывод о том, что САVI положительно связан с ТКИМ ($r=0.360$, $p=0.0022$) [33].

Противоречивые данные получены при изучении взаимосвязи САVI и процессов атеросклероза. В 2008 году К. Nakamura и др. проанализировали 109 больных, перенесших коронароангиографию. Пациенты были разделены на 4 группы по количеству пораженных сосудов (1 группа без поражения сосудов, 2 группа – поражен 1 сосуд, 3 группа – поражены 2 сосуда, 4 группа-поражены 3 сосуда). Минимальное значение САVI было отмечено в группе 1, а максимальное в группе 3, что по мнению ученых делает его возможным маркером атеросклероза коронарных артерий [34]. Схожее исследование и результат получили Sh. Horigaka и его коллеги [35]. Однако в 2012 году российские ученые не обнаружили статистически значимой разницы между степенью выраженности коронарного атеросклероза и уровнем САVI [36].

В ходе изучения зависимости САVI и диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ у пациентов с АГ были проанализировали 136 пациентов. Всем исследуемым наряду с САVI определялся и амбулаторный индекс жесткости, получаемый по результатам амбулаторного мониторирования АД, а также всем участникам исследования была проведена эхокардиография (ЭХО-КГ). В ходе работы все пациенты были поделены на группы с наличием и без ДД. Было выяснено, что у пациентов с наличием ДД были большие значения как индекса САVI, так и амбулаторного индекса жесткости, но при этом связь с САVI была значительно выше чем с амбулаторным индексом жесткости. Таким образом показано преимущество САVI как маркера жесткости в оценке поражения органов-мишеней при АГ [37].

В работе G. Schillaci и др. изучали каротидно-фemorальную СРПВ (кфСРПВ) и САVI у пациентов с АГ и их взаимосвязь с массой миокарда ЛЖ и его систолической функцией у 133 исследуемых. По данным статистического анализа кфСРПВ имела связь с САД и ДАД, в то время как САVI похожей связи не имел, что подтверждает независимость САVI от уровня АД в момент измерения. Оба показателя, кфСРПВ и САVI имели связь с массой миокарда ($r=0,21$ и $r=0,31$ $p < 0,001$). Однако степень связи у САVI отмечалась большая по сравнению с кфСРПВ. Так же именно высокое значение САVI имело связь с низкой систолической функцией ЛЖ. Полученные данные еще раз доказывают преимущество САVI перед СРПВ с целью оценки состояния сердечной-сосудистой системы (ССС) [38].

Значимыми в оценке ПООГ являются почки. На сегодняшний день есть данные о том, что у пациентов с высоким риском развития ССЗ высокое значение САVI ассоциировано со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Это было подтверждено в проспективном исследовании, длившемся в течение года, согласно которому изначально высокие и пограничные значения САVI были ассоциированы со стремительным снижением СКФ [39]. В японской популяции была выявлена схожая прогностическая значимость САVI в отношении развития

хронической болезни почек (ХБП). Проведя наблюдение за 24 297 пациентами, ученые обнаружили большую частоту развития ХБП у пациентов со значениями САVI выше 8,1 [40]. Kubozono T. и соавторы выявили достоверную отрицательную корреляционную связь СКФ и САVI в общей популяции людей [41].

Известно, что САVI не является стационарной величиной и может как увеличиваться по мере прогрессирования ССЗ, так и уменьшаться при правильно подобранном лечении. Примером может служить клинический случай описанный японскими учеными. Женщина 42 лет, страдающая АГ 3 степени и сахарным диабетом, была госпитализирована в стационар с жалобами на нестабильность цифр АД, одышку, чувство учащенного сердцебиения. Согласно методам инструментального обследования, наряду с другими изменениями лабораторно-инструментальных параметров, у нее отмечалось увеличение САVI выше нормы – 10. По истечении нескольких месяцев, на фоне принимаемой лекарственной терапии в виде блокаторов рецепторов ангиотензина II и спиролактона, отмечалось улучшение симптоматики пациентки, достижение целевых значений АД, а также достоверное уменьшение индекса САVI до 7. Вместе с индексом САVI менялся еще один показатель состояния ССС при АГ- индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). В начале лечения- 128 г/м², в конце- 78 м². Тем самым авторы еще раз подтвердили степень важности определения САVI для оценки степени ремоделирования сердца при АГ [42].

Эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина II в коррекции уровня САVI была подтверждена и в более крупном исследовании на 100 пациентах с АГ. Изначальный уровень САVI составлял у них $8,2 \pm 1,0$, через 12 недель после начала лекарственной терапии уровень САVI снизился до $7,7 \pm 0,9$. При этом, блокаторы кальциевых каналов показали свою неэффективность в снижении уровня жесткости сосудистой стенки [43].

Данные литературы подтверждают несомненную важность определения САVI у пациентов с АГ, как с предикторной целью, так и с целью оценки ПООГ, эффективности лечения. Актуальным становится вопрос выявления новых маркеров, влияющих на уровень САVI и способных изменять его. В этой связи

несомненно актуальным становится вопрос одновременной оценки САVI у пациентов с достижением целевых значений АД и у пациентов без достижения целевых значений АД с целью уточнения различий между данными группами и поисками способов замедления прогрессирования ПООГ.

1.2. Сосудистое старение у пациентов с АГ

Развитие ССЗ связано с изменениями в строении сосудистой стенки [44]. В ходе естественного процесса старения сосуды претерпевают дегенеративные изменения: снижение содержания эластина, увеличение содержания коллагена, кальцификация, гиперплазия и гипертрофия ГМК, что проявляется увеличением ТКИМ, развитием атеро- и атеросклероза, нарушением эндотелиальной функции [45]. Несмотря на то, что эти процессы имеют общие закономерности, очевидно, что у разных пациентов они имеют индивидуальные особенности. В таком случае паспортный возраст пациентов, хоть и является одним из основных предикторов ССЗ, все же не всегда точно отражает морфологическое состояние сосудистой стенки. Для более точной оценки морфофункционального состояния сосудов был введен термин «сосудистый возраст» (СВ) [46]. «СВ в кардиологии используется для выражения сердечно-сосудистого риска (ССР) в годах» (Троицкая Е.А., Вельмакин С.В., Кобалава Ж.Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. Артериальная гипертензия 2017;2) [47]. СВ- расчетная величина и представляет собой паспортный возраст абстрактного пациента с таким же уровнем ССР, как и обследуемого нами, но при условии отсутствия у него модифицируемых факторов риска [48]. Данная проблема берет свое начало в 2003 году, когда было отмечено, что изменения сосудов, происходящие с возрастом у нормотензивных пациентов, происходят и у пациентов с АГ, однако в более раннем возрасте [49]. Еще одной предпосылкой для изучения данной темы стала работа Sando J.G. и др., по данным которой удалось выявить что среди 542 тысяч пациентов с впервые возникшим инфарктом миокарда без анамнеза ССЗ в прошлом у 14% не было обнаружено ни одного традиционного

фактора риска (АГ, курение, дислипидемия, сахарный диабет, наследственная предрасположенность) [50]. Затем в 2008 году Nilsson P.M. и его коллеги ввели термин «синдром раннего сосудистого старения» (англ. EVA-syndrome – early vascular ageing.) в случаях, когда сосудистый возраст превышает паспортный [51]

В 2011 году было установлено что, при сопоставимости паспортного возраста между исследуемыми группами мужчин и женщин с АГ СВ значительно превышал паспортный в обеих группах [52]. Важные данные были получены благодаря регистру по отслеживанию эффективности антигипертензивной терапии «Гиперион» в 2018 г. Анализировались 1424 пациента с АГ, среди них 638 мужчин и 803 женщины в возрасте от 24 до 90 лет. У большинства (83,7 %) пациентов с АГ СВ превышал паспортный, при этом средняя разница для мужчин составила 17,6 лет, а для женщин 13,4 года [53]. При этом четко прослеживалось увеличение разницы между возрастaми по мере увеличения САД. В 2020 году опубликованы данные наблюдения за 10 973 добровольцами в Австрии. Критериев включения или исключения из исследования, кроме достижения возраста 28 лет, не было. Все участники были опрошены на наличие подтверждённого диагноза АГ или прием антигипертензивных препаратов. Авторы обнаружили у 37,3 % участников превышение СВ над паспортным. При этом у 79,3 % повышенный СВ был ассоциирован с АГ [54]. В настоящее время также обнаружена взаимосвязь ускоренного сосудистого старения и дислипидемии в ретроспективном исследовании 1582 пациентов в возрасте 52,8+14,2 лет с различными сердечно-сосудистыми жалобами. Раннее сосудистое старение ассоциировалось с максимальными значениями уровня общего холестерина (ОХ), триглицеридов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [55]. Основываясь на данных о том, что ишемические инсульты могут происходить и у пациентов молодой возрастной группы, норвежские ученые изучили 205 пациентов, перенесших острый ишемический инсульт в возрасте от 15 до 60 лет и пришли к выводу о том, что у 18 % пациентов отмечалось повышение СВ по сравнению с паспортным [56].

На сегодняшний день становится ясным, что ускоренное сосудистое старение происходит не только у пациентов с ССЗ. Этот процесс начинается

значительно раньше. Например, при изучении СВ у 500 человек без заболеваний ССС, было выявлено, что у каждого пятого исследуемого СВ превышал паспортный. Чем ниже была физическая активность исследуемых и чем больше времени они проводили в сидячем положении, тем выше был их СВ [57]. В схожем исследовании здоровых лиц с или без наличия факторов риска развития ССЗ у всех пациенток с повышенным СВ обнаруживались факторы риска в виде курения, отягощенной наследственности и т.д. [58]. У людей с повышенным СВ так же отмечается нарушение в системе гемостаза [59]. Таким образом, ускоренное сосудистое старение является не только признаком какого-либо ССЗ, но и предиктором неблагоприятного прогноза [60] [61].

Роль СВ нельзя переоценивать в связи с увеличением приверженности пациентов лечению. Примером может служить исследование A.A L. Gonzalez и A. Aguilo, в котором в группе 1 риск ССЗ пациентам был сообщен в процентах, а в группе 2 в виде СВ. По итогам наблюдения, лучших результатов в виде снижения факторов риска и изменения образа жизни достигли пациенты 2 группы [62] Так же были изучены вопросы восприятия пациентами их СВ в момент озвучивания их результата. Согласно данным все пациенты были настроены на коррекцию образа жизни вне зависимости от того, каким был их СВ: выше, такой же или ниже [63]. Понимание «своего настоящего возраста» положительно влияет на стремление к коррекции образа жизни у всех групп пациентов: лица, у которых СВ оказывается меньше или равен паспортному, стараются сохранить результат, лица, у которых СВ превышает паспортный, стараются улучшить полученный результат. Для пациентов становится принципиальным вопрос потери нескольких лет жизни. Например, мужчина 50 лет, может иметь СВ 70 лет, что укорачивает продолжительность его жизни на 20 лет. Несомненно, это увеличивает мотивацию и приверженность терапии. В частности, было выявлено улучшение приверженности к липидснижающей терапии и уменьшению СВ у российских больных при информировании их о СВ [64].

На сегодняшний день существует большое разнообразие способов оценки СВ. В 2008 году Ralph B. D'Agostino предложил рассчитывать СВ на основании

Фрамингеймской шкалы. Согласно его методике, количество баллов, набранных пациентом по данной шкале, модифицируется в СВ по таблицам, разработанным авторами. Так, например, пациент 54 лет набравший по шкале 16 баллов имеет СВ выше 80 лет [65]. В 2010 году Jose' I. Cuende с коллегами предложили аналогичный способ расчет СВ, но на основании шкалы SCORE (SCORE – (Systematic Coronary Risk Estimation) - систематическая оценка коронарного риска для европейского населения [66]. Она учитывает в себе уровень САД, уровень ОХ, возраст, пол, статус курения. Данные о СВ представлены в виде таблиц. В 2016 году данный способ определения СВ вошел в рекомендации европейского сообщества кардиологов по профилактике ССЗ, а в 2017 году и в российские рекомендации по кардиоваскулярной профилактике [67] [68]. Преимуществом данного метода является возможность его применения для российского населения, а также быстрота и легкость определения СВ, не требующая дополнительной техники. Однако недостатком, как и в предыдущем методе, является отсутствие учета морфологических изменений тканей, а лишь косвенная оценка состояния ССС. В качестве тканевых и соответственно более точных маркеров СВ наиболее часто используются ТКИМ и СРПВ [69]. В 2004 году James Stein и его коллеги предложили оценивать СВ по ТКИМ, основываясь на идее того, что ТКИМ является маркером развития атеросклероза [70]. В своей работе они использовали номограммы перцентилей ТКИМ (5-й, 10-й, 25-й, 50-й, 75-й, 90-й и 95-й) в соответствии с паспортным возрастом, полом и расой из работы Howard G, Sharrett A. и соавт. [71], изучающей распределение ТКИМ среди популяции. Пациент, у которого ТКИМ выше среднего, может относиться к группе ускоренного сосудистого старения, и наоборот. Проведение методики требует использования аппарата для ультразвуковой диагностики, достаточной квалификации и опыта врача УЗИ-диагностики, так как изменение ТКИМ даже на 1 миллиметр, может приводить к увеличению риска ССО на 16% [72]. В качестве одного из маркеров СВ предлагают использовать СРПВ. На сегодняшний день, расчет кфСРПВ - золотой стандарт определения жесткости сосудистой стенки [73]. кфСРПВ представляет собой время прохождения пульсовой волны от сонной до бедренных

артерий. В норме это значение не превышает 10 м/с. В основе определения СВ по кфСРПВ лежит идея выбросов за пределы нормальных значений. Все выбросы выше пределов нормы считаются повышением СВ. Существует большое количество аппаратов для измерения СРПВ (Complior (Франция); SphygmoCor (Австралия); PulsePen, (Италия); VP1000 (Япония)) и на данный момент не существует единого мнения о преимуществе одного над другим. Минусом определения жёсткости сосудистой стенки этим методом является влияние уровня АД на показатель жесткости в момент измерения. Японскими учеными был нивелирован этот минус разработкой индекса CAVI [74]. Методика определения СВ и индекса CAVI реализована в приборе VaSera-1000 (Fukuda Denshi, Япония). При автоматическом расчете СВ учитывается паспортный возраст пациента и стандартное отклонение CAVI. Нормальным считается значение CAVI меньше 9. Преимуществом определение СВ при помощи индекса CAVI аппаратом VaSera является практически полный автоматизм определения показателей, достаточная валидность аппарата и возможность выполнения исследования, не требующая специализированных медицинских навыков. Однако на сегодняшний день в доступной литературе мы не нашли исследований, посвященных определению СВ у пациентов с различной степенью контроля АД методом ОС.

Наряду с жесткостью сосудистой стенки, СВ так же не является стационарной величиной и может модифицироваться. Например, повышенное потребление чеснока, альфа-линолевой кислоты, рыбьего жира, зеленого чая и темного шоколада способствуют снижению артериальной жесткости и СВ [75]. Снижение массы тела на 7 кг приводит к уменьшению CAVI с $8,5 \pm 1,2$ до $7,9 \pm 1,2$ [76]. Физическая активность в виде аэробных упражнений умеренной интенсивности в исследовании EVIDENT показала положительное влияние на структуру и функцию сосудов у здоровых лиц, ведущих сидячий образ жизни [77]. Нормализация гликемического профиля у пациентов с сахарным диабетом [78] и регулярная физическая активность среди пожилых людей связаны с улучшением показателей сосудистой жёсткости [79] [80]. Медикаментозная терапия также помогает затормозить процессы артериолосклероза и атеросклероза. Доказанным

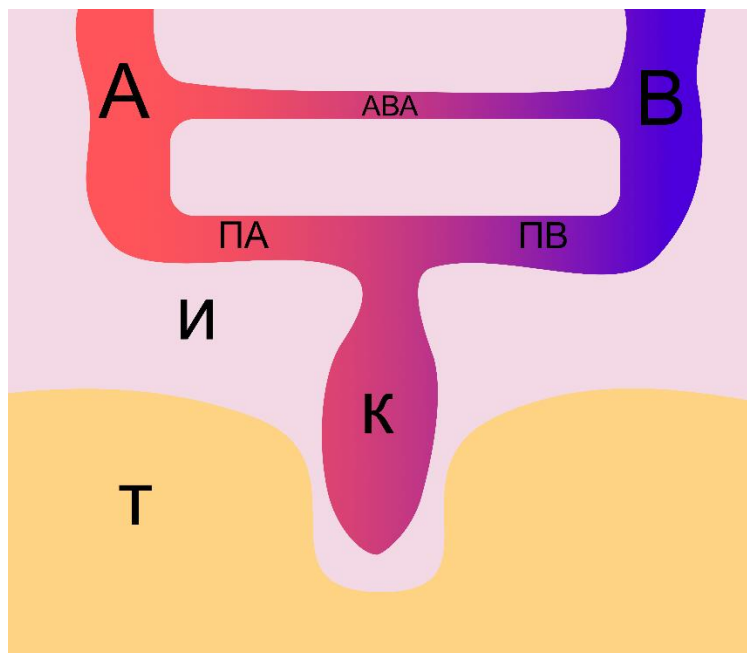
эффектом на эндотелиальную функцию и сосудистую стенку обладают ингибиторы АПФ и блокаторы АТ1-рецепторов [81] [82]. При комбинации периндоприла с амлодипином отмечалось снижение артериальной жесткости и сосудистого возраста [83] [84]. По последним данным, каллистатин – эндогенный белок, являющийся мощным ингибитором клеточного старения и повреждения сосудов, уменьшает сосудистое старение с помощью регулирования пути микроРНК-34а-СИРТ1, и уменьшает сокращение теломер, тем самым предотвращая раннее сосудистое старение (EVA-syndrom) [85]. Так же сообщается о том, что селективный непептидный агонист рецептора ангиотензина II, называемый соединением 21 (C21), способствует вазопротекции в связи с противовоспалительным и антиремоделлирующим действием на артериальную стенку [86].

Таким образом, по данным литературы весьма актуальным и требующим дальнейшего изучения остается вопрос определения СВ (по данным индекса САVI), а также взаимосвязь СВ и ПООГ у пациентов с различной степенью контроля АД.

1.3. Особенности микроциркуляции у пациентов с АГ

При оценке состояния артерий в рамках ПООГ следует учитывать все уровни сосудистого русла. Самый крупный сосуд человеческого организма – аорта может достигать в поперечном разрезе 2,5 - 3 см. Самые мелкие сосуды – сосуды МЦР достигают в диаметре 25-30 мкм (артериолы) и 7-8 мкм (капилляры) [87]. Особенности изменения крупных артерий (глава 1.1) отличаются от особенностей изменения сосудов МЦР в силу разности их строения и функции. В этом разделе будут рассмотрены строение, функционирование и ремоделирование сосудов МЦР.

В состав МЦР входят артериолы, прекапилляры (артериальные капилляры), капилляры, посткапиллярные венулы, венулы. В некоторых зонах в состав МЦР могут входить артериовенозные анастомозы (Рисунок 1).



А- артериола; В-венула; ПА- прекапиллярная артериола; К-капилляр; АВА-артериоло-венулярный анастомоз; ПВ-посткапиллярная венула; И-интерстиций; Т- клетки ткани

Рисунок 1 - Схематичное строение МЦР

Артериолы, как и артерии состоят их трех слоев, в состав которых обязательно входят ГКМ. Прекапилляры в диаметре составляют от 7 до 20 мкм и могут так же иметь 1-2 миоцита. Именно эти миоциты образуют прекапиллярные сфинктеры, с помощью которых происходит регуляция кровотока. В строение клеточной стенки капилляров, диаметр которых составляет 4-20 мкм, входят: слой эндотелиальных клеток (ЭК), слой перицитов и адвентициальный слой. Следующей частью являются посткапиллярные венулы (диаметр - 15 -20 мкм). По своему строению они схожи с капиллярами. Из посткапиллярных венул формируются собственно венулы (диаметр 25 - 100 мкм). В своём составе они так же могут иметь миоциты [88].

Впервые капилляры были упомянуты итальянским биологом М. Мальпиги в 17 веке, а сам термин «микроциркуляция» (МКЦ) был введён в 1954 году в США [89].

По определению, МКЦ представляет собой кровоток в конечном участке сосудистой сети, который обеспечивает транспорт кислорода, питательных веществ в органы и ткани [90]. Guven G. и коллеги называют МЦР, возможно, самым главным участком ССС, так как оно непосредственно контактирует с органами, функционирование и жизнеспособность которых зависит непосредственно от МКЦ [91].

Важной особенностью МКЦ является наличие ЭК [92]. ЭК в совокупности с ГКМ регулируют кровоток в МЦР, влияя на тонус артериол.

Нарушение процессов МКЦ и эндотелиальной функции лежит в основе многих заболеваний. Существует множество исследований, изучающих МКЦ при ИБС, сахарном диабете, ХБП. Широкое изучение процессы МКЦ получили в стоматологии, офтальмологии, трансплантологии, онкологии, гинекологии и др. [93] [94] [95] [96] [97].

В связи с большим интересом изучения кровоснабжения на данном уровне, существует множество методов исследования МКЦ. Среди них: биомикроскопия капилляров, капилляроскопия, фотоплетизмография, биопсия, лазерная доплеровская флоуметрия [98].

2.1. Капилляроскопия.

Является неинвазивным методом исследования сосудов МЦР. Капилляроскопия проводится при помощи оптической техники (микроскоп) и дает возможность оценить морфологию микрососудистого русла, особенности регионарной гемодинамики, скорость кровотока и реологические свойства кровотока. Недостатком метода является невозможность оценить механизмы регуляции кровотока и влияния, оказываемые на МКЦ из вне [99].

2.2. Биопсия.

Является инвазивным методом оценки МЦР. Биопсионным материалом в большинстве случаев служит подкожно-жировая клетчатка ягодичных мышц.

Данный метод является наиболее ценным для оценки морфологии сосудов, их ремоделирования. Доказана прогностическая роль изменения толщины стенки сосуда к его диаметру в развитии ССО [100]. Однако в виду сложности проведения, данный метод не получил широкого распространения.

2.3. Биомикроскопия (биомиофтальмоскопия).

Исследование проводится на бульбарной конъюнктиве глаза вследствие наибольшей доступности для изучения именно данного участка. Методика заключается в фоторегистрации участка конъюнктивы биомикроскопом и оценке параметров (число капилляров, их форма, длина, состояние сосудистой стенки, артериоловеноулярный коэффициент) по резкому контрасту между освещенными и неосвещенными участками снимка [101]. Недостатком данной методики является оценка лишь локальной МКЦ, без получения данных о МКЦ в других областях, а также отсутствие оценки динамического состояния МКЦ.

2.4. Фотоплетизмография.

Фотоплетизмография является одним из неинвазивных фотометрических методов, который используется для регистрации изменений объема крови в микрососудистом ложе. Суть методики заключается в поглощении гемоглобином и оксигемоглобином определенного спектра волн. Интенсивность поглощения пропорциональна объемной скорости кровотока и регистрируется в виде кривой. Недостатком данной методики можно считать отсутствие получения данных о морфологических изменениях в МЦР [102].

2.5. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ).

В виду высокой воспроизводимости, неинвазивности и диагностической ценности наибольшее распространение на сегодняшний день приобрёл метод ЛДФ [103]. В основе принципа ЛДФ лежит эффект Доплера, суть которого заключается в изменении длины волны лазерного излучения, отражающегося от движущихся через сосуды микроциркуляторного звена, эритроцитов. Доставка лазерного излучения, а также прием отраженного сигнала исследуемой области как правило

происходит при помощи светодиодного зонда, который накладывается на кожу исследуемой области [104]. Наиболее рекомендуемыми областями исследования являются кожа подушечек пальцев кистей и стоп, тыла кистей, предплечья вследствие технического преимущества проведения исследования на данных участках, а также вследствие того, что МКЦ в данных участках может отражать состояние МКЦ всего организма, так как центры их вегетативной регуляции тесно взаимосвязаны с гипоталамусом [105]. В ходе исследования регистрируется изменение потока крови в сосудах определенного участка, которое обрабатывается при помощи компьютера и может быть представлено в виде ЛДФ-граммы. ЛДФ-грамма представляет собой фрагмент с разными типами колебаний, которые отличаются по частоте и амплитуде.

Процесс регистрации ЛДФ-граммы происходит в несколько этапов. На первом оцениваются характеристики базального кровотока МКЦ. Как правило этот этап проходит в состоянии покоя исследуемого пациента. Оцениваемыми параметрами в данном случае являются: M , σ , K_v .

M (перфузионных единиц (п.е))- среднеарифметическое значение показателя МКЦ и или величина средней перфузии за исследуемое время. M отражает кровоток в артериолах, венолах, капиллярах. При этом значение M может зависеть и от крупных артерий, например, повышение тонуса артерий приводит к ухудшению притока крови в МЦР, а значит и снижению перфузии в нем, что выражается в уменьшении значения M . Концентрация эритроцитов, а также линейная скорость их движения так же влияют на значение величины M .

σ (п.е.) – отражает среднее колебание перфузии относительно среднего потока крови M . Параметр σ является отражением средней модуляции кровотока. Большее значение σ говорит о большей модуляции.

K_v – коэффициент вариации, отражает степень напряженности функционирования регуляторных систем. Например, одновременное увеличение σ и K_v свидетельствует о увеличении активных механизмов регуляции микрокровотока.

На втором этапе исследования происходит изучение механизмов, контролируемых МКЦ. Данный этап реализуется при помощи спектрального анализа при оценке величины амплитуды колебаний МКЦ в пределах конкретных частотных диапазонов. Величина амплитуды колебаний МЦР в определённых частотных диапазонах дает возможность оценить состояние активных и пассивных механизмов контроля перфузии. К пассивным относятся: дыхательные и сердечные амплитуды (А) колебаний. Данные факторы влияют на показатели МКЦ, но формируются за ее пределами.

Дыхательные колебания- А(д). Частотный диапазон колебаний – 0,2-0,4 Гц. Данные колебания синхронны с дыханием, могут быть зарегистрированы в венах и связаны с «присасывающим действием» венул, синхронным с дыханием. Увеличение амплитуды данных колебаний говорит о снижении микроциркуляторного давления и /или ухудшении оттока крови по венам.

Сердечные колебания - А(с). Частотный диапазон колебаний – 0,8-1,6 Гц. Этот тип колебаний является отображением кровотока сердечного генеза и формируется колебаниями градиента давления за счет пульсовой волны. Регистрируется на уровне мелких артерий и артериол. Повышение амплитуды данных колебаний говорит об усилении притока артериальной крови в МЦР.

К активным колебаниям относятся: миогенные, нейрогенные и эндотелиальные колебания. Они формируются в пределах микроциркуляторного звена и воздействуют на сосудистую стенку через мышечно-тонический компонент.

Миогенные колебания – А(м). Частотный диапазон колебаний – 0,047 – 0,145 Гц. Формируются тонусом ГМК прекапилляров и отображают их состояние. Проявлением миогенного компонента является прекапиллярная вазорелаксация. Чем больше тонус прекапилляров, тем меньше амплитуда миогенных колебаний и наоборот.

Нейрогенные колебания – А(н). Частотный диапазон колебаний – 0,021– 0,046 Гц. Отражают влияние симпатической адренергической иннервации на

гладкую мускулатуру артериол и артериолярных участков артериовенулярных анастомозов.

Эндотелиальные колебания – А(э). Частотный диапазон колебаний – 0,0095 – 0,02 Гц. Формируются вследствие функционирования эндотелия, а также высвобождения вазоактивных веществ, в частности вазодилататора- NO. Диагностическим значением данных колебаний является оценка ЭД

На третьем этапе исследования проводятся функциональные пробы с целью оценки резервных возможностей МЦР и выявления скрытых нарушений. Например, при помощи проведения окклюзионной пробы. Суть пробы заключается в пережатии манжетой тонометра плечевой артерии с целью остановки кровотока на 1-3 минуты. После расслабления манжеты кровотоки восстанавливаются с развитием реактивной постокклюзионной гиперемии (в этот момент происходит максимальное заполнение кровью сосудов МКЦ), при этом показатель МКЦ превосходит исходный. На конечном этапе происходит восстановление кровотока до исходного уровня. Данная проба дает возможность оценить диапазон возможности изменения кровенаполнения. Важным показателем, оцениваемым в ходе окклюзионной пробы, является резерв капиллярного кровотока (РКК), рассчитываемый как соотношение максимального показателя МКЦ к исходному показателю МКЦ. РКК выражается в процентах [106].

Общее периферическое сосудистое сопротивление, являющееся одним из основных показателей, определяющих уровень АД, начинает свое формирование на уровне сосудов микроциркуляторного звена [107]. В связи с этим особенности МКЦ при АГ вызывают особый интерес среди ученых. Ремоделирование микрососудистого русла, возникающее при длительном течении АГ, носит определенный характер. Согласно В.И.Маколкину и В.И. Подзолкову, выделяют 3 этапа ремоделирования МЦР [108]. В первую очередь развивается повышение тонуса периферических сосудов [109]. Ключевую роль в данном процессе играет развивающаяся ЭД, в ходе которой увеличивается количество вазоконстрикторов, повышающих тонус сосудов [110]. В ответ на введение ацетилхолина, препарата,

вызывающего эндотелийзависимую вазодилатацию, у пациентов с АГ отмечается недостаточное повышение кожного кровотока по сравнению со здоровыми исследуемыми, что служит подтверждением развития ЭД у пациентов с АГ [111]. Вторым важным изменением служит увеличение соотношения толщины стенки сосуда к его диаметру, что в свою очередь еще больше увеличивает общее периферическое сосудистое сопротивление [112]. В основе ремоделирования сосудов МКЦ лежат процессы роста, апоптоза, миграции, избыточной продукции и деградации экстрацеллюлярного матрикса. Известно о достоверном увеличении отношения толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосуда у пациентов с АГ по сравнению с нормотензивными пациентами [113]. Так же доказана прогностическая значимость ремоделирования сосудов МКЦ. В своей работе Damiano Rizzoni и его коллеги изучили соотношение толщины стенки сосуда к его диаметру у 128 человек с АГ и 23 человек с нормальным уровнем АД, но с инсулиннезависимым сахарным диабетом и провели наблюдение за ними в течение 5 лет. По итогам прошедшего времени у 37 человек из больных обнаруживались фатальные ССО. В подкожных мелких артериях субъектов с ССО наблюдался изначально меньший внутренний диаметр сосуда, в то время как сахарный диабет не был значимо связан с прогнозом пациентов [114]. Третья характеристика МКЦ при АГ – rareфикация сосудистого русла, то есть снижение плотности капилляров на единицу площади [115]. Этот феномен был подтверждён и результатами микроскопии и биопсии. В ходе оценки количества капилляров у пациентов с АГ и у здоровых исследуемых было обнаружено снижение плотности капилляров у пациентов с АГ. При проведении венозной окклюзионной пробы с целью улучшения визуализации капилляров обнаружено увеличение количества капилляров у обеих групп исследуемых, однако у пациентов с АГ максимальное количество обнаруживаемых капилляров остается в меньшем количестве по сравнению с группой контроля [116].

А.А.Федорович провел сравнительный анализ данных ЛДФ между здоровыми и больными АГ. Все участники исследования были поделены на 3 группы. В первую группу вошли здоровые добровольцы (средний возраст

(48,9±10,4 лет), вторую группу составили пациенты с АГ 1 степени (48,7±11,2 лет), третью группу составили пациенты со 2 степенью АГ (49,8±10,8 лет). Всем участникам исследования была проведена запись ЛДФ, проанализирован вклад активных и пассивных механизмов регуляции МКЦ, проведена окклюзионная проба с целью оценки резервных возможностей МКЦ. По итогам работы показано ухудшение веноулярного оттока в МЦР по мере усугубления заболевания. Данный вывод был сделан на результатах разницы в значении А(д), достигающей почти двукратного размера: 0,074 в группе 1 и 0,133 в группе 3 ($p < 0,05$). При этом ученый не обнаруживал значимых изменений в тонусформирующих амплитудах артериол и ГКМ (значение А(с) и А(м) не имело достоверных различий между группами). Значение А(э) так же не имело достоверных различий между исследуемыми пациентами, однако отмечалось достоверное снижение вклада А(э) в показатели МКЦ от 1 группы к 3, что свидетельствовало о развитии ЭД. По результатам проведенной окклюзионной пробы отметилось снижение степени максимального прироста перфузии - ΔM (%) от 1 к 3 группе, что авторами статьи объясняется феноменом rarefакции сосудов [117].

В исследовании. Васильева А.П. и соавт. участники так же были разделены на группы здоровых (57 человек) и больных АГ - 2 степени (20 человек) и 3 степени (21 человек). В ходе анализа данных ЛДФ ученые выявили у исследуемых сложные нарушения МКЦ. У пациентов 3 группы исследуемых обнаруживалось снижение А(н) и А(м) на 12,5 % и 14,3 % соответственно, что не являлось статистически достоверным по сравнению с группой 2, но достоверно отличалось от группы контроля. Полученный результат свидетельствует о повышении тонуса прекапиллярных сфинктеров и снижении перфузии. При этом обнаруживался так же прирост А(с) у больных с АГ в сравнении со здоровыми, что объясняется компенсаторной реакцией МКЦ на усиление кровообращения в микроциркуляторном звене [118].

В работе Мордвиновой Е.В. было обследовано 27 здоровых добровольцев и 37 пациентов с АГ 1-2 степени. По результатам ЛДФ-грамм было обнаружено

увеличение показателя МКЦ в группе АГ. Однако данный феномен нельзя считать показателем нормального кровотока у данных пациентов. «Ложное» повышение показателя МКЦ может быть связано с усилением венозного застоя в МЦР, что по данным ЛДФ в данной работе объясняется увеличением пассивных факторов модуляции, а именно дыхательных. По сравнению со здоровыми исследуемыми у пациентов с АГ так же отмечалось достоверное снижение миогенного и нейрогенного тонусов [119].

Абрамович С.Г. и др. исследовали показатели ЛДФ у больных АГ II стадии и 2 степени (средний возраст $55,7 \pm 2,9$ года) и здоровых исследуемых (средний возраст $51,2 \pm 3,3$ года). В ходе исследования, авторы пришли к выводу о том, что между пациентами нет значимых различий в показателях базового кровотока (M, σ , Kv). Однако, отмечалось достоверное снижение активных факторов модуляции кровотока A (э), A(м). Снижение амплитуды A(э), обусловленной выбросом NO эндотелиальными клетками, свидетельствует о нарушении эндотелийзависимой вазодилатации. Снижение A(м), как сообщалось и ранее, свидетельствует о развитии вазоконстрикции периферических сосудов и соответственно повышении общего периферического сосудистого сопротивления. При снижении функционирования активных механизмов контроля МКЦ, были повышены пассивные механизмы контроля A(с), свидетельствующие о усилении притока крови в МКЦ. Однако не отмечалось значимых изменений в A(д), то есть не отмечалось нарушений в венозном оттоке [120]

Таким образом, существует большой интерес к состоянию МКЦ при АГ, так как ремоделирование мелких сосудов имеет непосредственное отношение к поражению органов-мишеней. В основном, данные литературы свидетельствуют об ухудшении показателей МКЦ при АГ. Однако не проводились исследования, направленные на изучение влияния TGF- β 1 и одновременно МЦР у больных АГ. Кроме того, в доступной литературе мы не нашли работ, посвященных сравнению изменений в сосудистой стенке у пациентов с различной степенью приверженности лечению и уровня контроля АГ.

1.4. Влияние трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) на сердечно-сосудистую систему

TGF- β - является плеiotропным цитокином, членом суперсемейства структурно-связанных белков, которое включает в себя, по меньшей мере, 40 белков [121]. На сегодняшний день описаны пять изоформ TGF- β , 3 из них синтезируются у млекопитающих TGF- $\beta 1$, TGF- $\beta 2$, TGF- $\beta 3$ [122]. Наиболее перспективным для изучения является первый член суперсемейства - TGF- $\beta 1$. TGF- $\beta 1$ участвует в таких процессах как клеточная пролиферация, дифференциация, миграция, апоптоз, процессы воспаления, иммунного ответа, процессы репарации ран, продукция экстрацеллюлярного матрикса, опухолевой супрессии [123].

TGF- $\beta 1$ является одним и наиболее важных регуляторов фиброгенеза, синтеза и деградации коллагена, эластина. Сообщается что, TGF- $\beta 1$ регулирует работу эндотелиальных клеток, ГМК, имеет антиатерогенные и ангиопротективные свойства, однако, при развитии хронических заболеваний он обретает патологические свойства (Рисунок 2). Известна их значимая роль в ангиогенезе [124]. TGF- $\beta 1$ секретируется большим количеством клеток, в том числе макрофагами. В 1978 году Todaro and De Larco открыли TGF- $\beta 1$ обнаружив, что клетки, трансформированные вирусом саркомы мыши, продуцируют «фактор», который побуждает неопухолевые клетки фибробластов почек крыс (NRK) принимать неопластический фенотип. Было предположено, что данный фактор состоит из двух фракций альфа (α)и бета (β) [125].

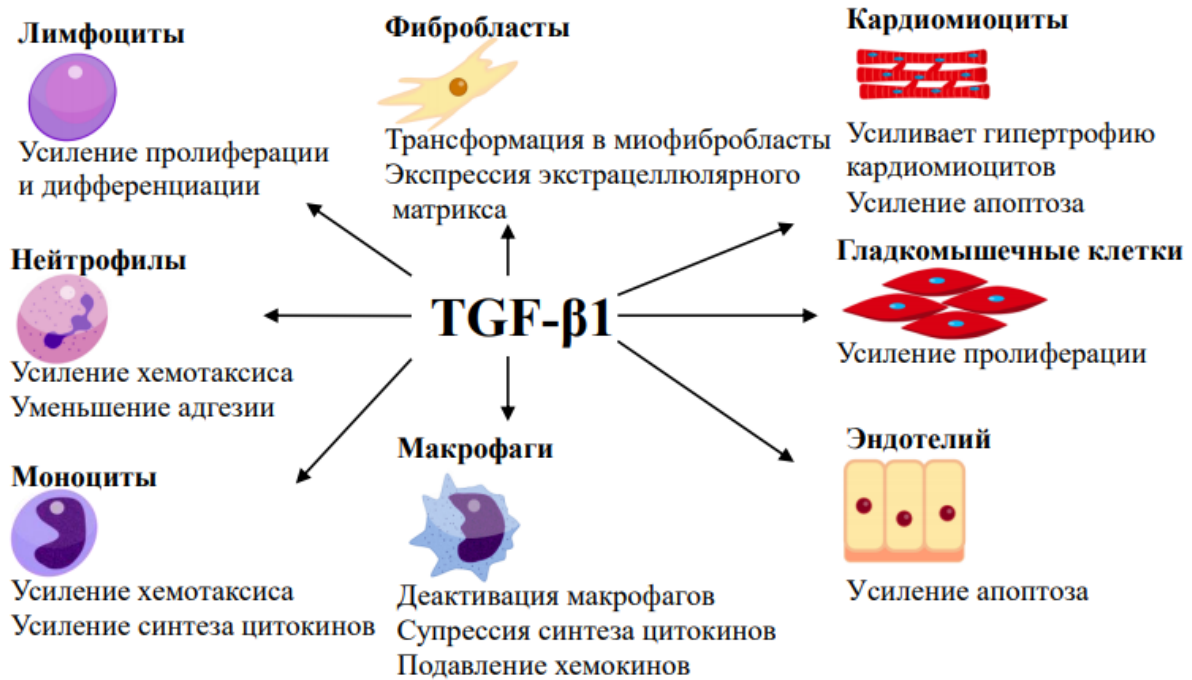


Рисунок 2- Эффекты TGF-β1

Обычно TGF – β1 секретируется в латентной форме (L-TGF-β1), состоящей из 300-400 аминокислот. Перед секрецией из клетки TGF-β1 проходит ряд изменений самым важным, из которых является расщепление протеазой фурином, которая расщепляет TGF-β1 между 278 и 279 аминокислотами в результате чего формируется два димера: N-концевой и C-концевой пептиды. N-концевой пептид называется пептидом, ассоциированным с латентностью (англ. latency associated peptide-LAP). Присутствие этого пептида определяет биологическую неактивность молекулы TGF-β1. C-концевой пептид является собственно зрелой молекулой TGF-β1. Отделение LAP от молекулы TGF-β1 способствует его активации. Это отделение может происходить при помощи таких ферментов как плазмин, трипсин, урокиназа, матриксная металлопротеиназа, нейраминидаза, катепсин, тромбоспондин 1. Ингибирование этих ферментов может приводит к снижению активности TGF-β1[126].

В связи с плеiotропными эффектами TGF-β1 всеобщий интерес вызывает его влияние на ССС и ССЗ. Единственным проспективным исследованием в данной сфере явилась работа Erika Nakaо и соавт., в ходе которой в начале 2000 годов 149

нормотензивным пациентам были определены плазменные концентрации TGF- β 1. По результатам анализа все исследуемые были поделены на две группы: группу пациентов с значениями TGF- β 1 выше порогового и ниже порогового (8,9 нг\мл). По истечению 14 лет у 59 человек развилась АГ. Факт возникновения АГ был тесно связан с концентрацией TGF- β 1. Так в группах с самыми низкими значениями АГ не развивалась, а в группах с высокими – развивалась [127], что дает основание использовать уровень TGF- β 1 у здоровых людей в качестве предиктора развития АГ. Однако, недостатком данного исследования можно считать малый объем выборки и возможное наличие изначально присутствующих неблагоприятных сосудистых нарушений, таких как повышенная артериальная жесткость, которая не была определена у данных исследуемых.

Тем не менее, это не единственное исследование, подтверждающее взаимосвязь между АГ и TGF- β 1. По данным австрийских ученых уровень TGF- β 1 значительно выше у пациентов с АГ, чем у здоровых людей. В своих трудах они проанализировали данные 85 больных АГ и 30 здоровых людей. Группа больных АГ так же была поделена на 2 группы: с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и без. По итогам исследования наибольшее значение TGF- β 1 было в группе с АГ и ГЛЖ, промежуточное у пациентов с АГ, но без ГЛЖ и минимальное у здоровых исследуемых [128]. Схожие результаты получали и американские ученые. По их результатам наиболее высокие значения TGF- β 1 отмечены либо у пациентов с АГ, либо у пациентов с осложнениями АГ [129].

Вопросы генетической предрасположенности к АГ, связанной с полиморфизмом генов, так же были освещены в современной медицинской литературе. На сегодняшний день известно 7 полиморфизмов гена TGF- β 1. Было обнаружено, что несколько полиморфизмов гена TGF β 1 связаны с АГ, включая 2 миссенс-мутации в сигнальной последовательности в кодоне 10 (Т → С, лейлин → пролин) и кодоне 25 (G → С, аргинин → пролин) и 1 мутацию в кодоне 203 (С → Т, треонин → изолейцин) [130]. По всем вышеприведенным данным неоспоримым становится взаимосвязь TGF- β 1 и АГ. Не до конца изученным остается вопрос механизма влияния TGF- β 1 на уровень АД, ремоделирование органов-мишеней.

На данный момент известно, что TGF- β 1 способен усиливать экспрессию/секрецию ЭТ-1 собственно эндотелиальными клетками. ЭТ-1 является мощным вазоконстриктором, что и обуславливает повышение уровня АД [131].

Наиболее важным регулятором АД является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Ряд исследований дает возможность судить о том, что TGF- β 1 способен активировать РААС, например, за счет высвобождения ренина из почечной коры. Ингибирование рецепторов TGF- β 1 снижает уровень активности как ренина, так и продукцию ангиотензина [132]. В опытах на мышах было установлено, что у особей с генетической сниженной активностью экспрессии TGF- β 1 были такие же низкие плазменные концентрации ренина и ангиотензина. Незначительное количество исследований посвящено влиянию блокады РААС лекарственными препаратами на уровень TGF- β 1. Одной из них является работа Lavieades, в которой было установлено снижение концентрации TGF- β 1 у пациентов с АГ на фоне приема лозартана в дозировке 50 мг 1х1рд в течение 6 месяцев [133].

Исходя из данных о том, что TGF- β 1 может влиять на АД, учеными были исследованы вопросы влияния TGF- β 1 непосредственно на органы – мишени АГ. Одним из наиболее важных органов-мишеней АГ являются сосуды. Достоверно известно, что у пациентов с длительным анамнезом АГ поражается эндотелиальный слой сосудов с последующим ЭД, утолщается ТКИМ, что приводит к увеличению жесткости сосудистой стенки и раннему сосудистому старению, а также быстрее развиваются процессы атеросклероза, в дальнейшем способствующие развитию ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности.

О способности TGF- β 1 увеличивать секрецию ЭТ-1 было сказано выше. Вместе с тем известно о том, что в низких концентрациях TGF- β 1 способен стимулировать пролиферацию и миграцию ЭК, а высокие дозы наоборот, могут ингибировать данные процессы. Возникающий в результате дисбаланс вазоконстрикторов и вазодилататоров и является ЭД.

Q. Zhang в своих работах обнаружил отрицательную связь TGF- β 1 с фосфоинозитид-3-киназой (PI3K) у пациентов с АГ. PI3K- фермент ответственный за аутофагию. Аутофагия – процесс жизнедеятельности клетки, в ходе которого клетка поддерживает собственный гомеостаз и избавляется от ненужных органелл. При гиперактивации данного процесса может произойти гибель клетки и ее замещение соединительной тканью. Нарушая процесс аутофагии TGF- β 1 способствует апоптозу клеток, повреждению эндотелия у пациентов с АГ [134].

Действие TGF- β 1 на средний слой сосудистой стенки так же проявляется в виде отрицательного влияния. Так, сообщается, что TGF- β 1 способен усиливать пролиферацию ГМК, что соответственно приводит к утолщению меди. Следствием данного изменения является увеличение спазма и периферического сосудистого сопротивления, а значит и более высокий риск развития АГ [135].

Однако данных непосредственно о взаимосвязи жесткости сосудистой стенки и TGF- β 1 мало и эта тема недостаточно изучена. Одной из работ в данной сфере является исследование японских ученых, которые изучили плазменную концентрацию TGF- β 1 и САVI у 42 пациентов, с оперативно скорректированной тетрадой Фалло, и 20 человек группы контроля. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что повышенные уровни этих показателей могут быть использованы в качестве маркеров аортопатии у пациентов с хирургическим вмешательством по поводу тетрады Фалло [136]. Особенностью данного исследования можно считать отсутствие исследования корреляционной взаимосвязи между САVI и TGF- β 1, а лишь констатация факта их одновременного повышения. В доступной литературе работ по одновременному изучению TGF- β 1 и САVI более найдено не было, однако, есть ряд других исследований, изучающих влияние TGF- β 1 на жесткость сосудистой стенки.

В 2017 году группа ученых исследовала влияние искусственно смоделированного турбулентного кровотока на сосудистое ремоделирование у мышей, оказалось, что турбулентный кровоток способствует увеличению жесткости сосудистой стенки, уровень TGF- β 1 играет важную роль в усилении

артериального ответа. Однако уровень жесткости сосудистой стенки изучался в данном случае при помощи ультразвуковой диагностики [137].

Еще одним маркером жесткости сосудистой стенки, исследуемым в плане взаимосвязи с TGF- β 1, является СРПВ. Было выявлено, что у пациентов с АГ отмечено достоверно более высокое значение TGF- β 1 и достоверно более высокая СРПВ по сравнению со здоровыми исследуемыми. В том числе была обнаружена корреляционная взаимосвязь между СРПВ и концентрацией TGF- β 1 у больных АГ [138].

Изучено было так же влияние TGF- β 1 на СРПВ у пациентов с АГ и метаболическим синдромом. 118 пациентов было поделено на больных АГ (48 человек), больных АГ и метаболическом синдромом (70 человек) и 20 здоровых добровольцев. У пациентов с АГ отмечалось достоверно более высокое значение как TGF- β 1, так и более низкое значение СРПВ. При этом у пациентов с АГ и метаболическим синдромом отмечались максимальные значения данных показателей. По данным регрессионного анализа была установлена достоверная корреляционная связь TGF- β 1 и СРПВ в группе с АГ и в группе АГ и метаболическим синдромом [139].

Исследовались вопросы не только повышения TGF- β 1 и жесткости, но и их одновременного уменьшения, например, на фоне приема лекарственных препаратов. В Австралии был проведен эксперимент, согласно которому 10 пациентов с повышенной жесткостью сосудистой стенки (по данным СРПВ) и синдромом Марфана получали периндоприл в дозировке 8 мг, а еще 8 человек – плацебо. По истечении 24 недель регистрировалось уменьшение как показателей артериальной жесткости, так и уровня TGF- β 1, по сравнению с плацебо-контролируемой группой [140].

Влиянию TGF- β 1 на развитие атеросклероза, как одной из причин повышения жесткости сосудистой стенки уделяется большое внимание. Согласно A. Vobik TGF- β 1 принимает непосредственное участие в образовании атеросклеротических бляшек путем стимуляции миграции макрофагов и накопления липидов [141]. Так же известно о быстрой активации TGF- β 1 при

повреждении сосудов баллонным катетером при проведении коронароангиографии. В своей работе российские ученые попытались изучить взаимосвязь состояния коронарных сосудов и полиморфизма rs1800470 гена TGF- β 1. Проведя повторные коронароангиографии через 5 и 103 месяца, они пришли к выводу, о возможной предикторной роли аллеля A rs1800470 в прогрессировании коронарного атеросклероза и развитии рестенозов стента[142]. Полученные данные могут подтверждать взаимосвязь воспаления и уровня TGF- β 1.

Изменения в почках и их взаимосвязь с TGF- β 1 вызывают большой интерес ученых. Согласно Yoshiko Tahira et al. концентрация TGF- β 1 в почечной коре у мышей с АГ выше, чем у здоровых мышей [143]. У нормотензивных пациентов старшей возрастной группы повышенный уровень TGF- β 1 был достоверно связан со снижением СКФ ниже 60 мл/мин /1.73 м². Наиболее значимой работой, оценивающей TGF- β 1 и поражение почек при АГ, является исследование Shiming Zhu et al., в котором они показали наличие положительной корреляционной связи TGF- β 1 и альбумин-креатининовым соотношением у пациентов с АГ [144]. Итальянские ученые изучили взаимосвязь поражения почек и уровня TGF- β 1 у больных АГ. В своей работе они поделили пациентов на три группы: 1 группа – пациенты без микроальбуминурии, 2 группа – пациенты с микроальбуминурией и 3 группа – пациенты с протеинурией. Выявлено большее значение TGF- β 1 в группе 2 и 3 по сравнению с группой 1, и большее значение в группе 3 по сравнению с группой 2. Было предложено использовать TGF- β 1 в качестве маркера поражения почек при АГ [145]. Отрицательное влияние данного цитокина на почки может быть связано со способностью TGF- β 1 при помощи накопления экстрацеллюлярного матрикса, ингибирования деградации экстрацеллюлярного матрикса способствовать трансформации эпителиальных клеток в миофибробласты, в конечном итоге приводя к фиброзу почек [146]. Основываясь на идее того, что почечный фиброз тесно связан с ХБП, и что терминальные стадии ХБП чаще наблюдаются у афроамериканцев, американские ученые решили сравнить уровни TGF- β 1 у людей с АГ и терминальной стадией ХБП у афроамериканцев и белого населения и обнаружили более высокие значения TGF-

$\beta 1$ у афроамериканцев. У здоровых уровень был значительно ниже по сравнению с пациентами с АГ и терминальной стадией ХБП [147].

Таким образом, на сегодняшний день имеется целый ряд работ, посвященных изучению влияния TGF- $\beta 1$ на органы-мишени АГ. Однако нет исследований, изучающих это взаимодействие у пациентов с разной степенью контроля АГ. Принципиальным становится вопрос о том, насколько достижение целевых цифр АД влияет на прогноз и замедление прогрессирования поражения органов-мишеней.

1.5. Эндотелин -1 и эндотелиальная дисфункция в патогенезе АГ

ЭТ-1 представляет собой белок состоящий из последовательности 21 аминокислоты, впервые описанный в 1988 году [148]. По физиологическим проявлениям он является антагонистом оксида азота (NO), реализуя мощный вазоконстрикторный эффект. В литературе так же описаны провоспалительные, профибротические и пролиферативные свойства ЭТ-1, наряду с участием в поддержании тонуса ГМК [149]. Наиболее распространёнными клетками, продуцирующими ЭТ-1, являются эндотелиоциты, но его продукция возможна ГМК и макрофагами [150]. Синтез данного белка регулируется на уровне транскрипции генов. На первоначальном этапе продуцируется неактивная молекула- проэндотелин, имеющая в своем составе 38 аминокислот. На втором этапе под действием эндотелинконвертирующего фермента синтезируется собственно активный ЭТ-1 [151]. Сообщается, что активность зрелой молекулы ЭТ-1 может индуцироваться ангиотензином II, брадикинином, гипоксией и ЛПНП [152]. Зрелая молекула ЭТ-1 способна связываться с рецепторами 2-х видов: ЕТА и ЕТВ. Рецепторы ЕТА расположены в основном в ГМК [153]. Воздействие ЭТ-1 на ЕТА приводит к сужению сосудов и повышению АД. ЕТВ рецепторы располагаются в ЭК и воздействие ЭТ-1 на них приводит к вазодилатации и

повышению высвобождения NO. Реализация вазоконстрикторного эффекта зависит от концентрации ЭТ-1. Данное утверждение было в том числе подтверждено экспериментально. В работе, включавшей в себя 25 здоровых исследуемых было изучено влияние ЭТ-1 на кровоснабжение путем введения в плечевую артерию в разных концентрациях. Оценка кровоснабжения проводилась по данным плетизмографии. По полученным результатам при введении ЭТ-1 в дозе 5 нг/мин / 100 мл происходило улучшение кровоснабжения с $2,3 \pm 1,5$ до $2,5 \pm 1,5$ мл/мин/ 100 мл ($p < 0,05$). При введении препарата в дозировке 25 и 50 нг/мин /100 мл ткани предплечья происходило ухудшение кровоснабжения предплечья до $1,78 \pm 1,3$ и $1,1 \pm 0,9$ мл/мин/100 мл [154].

В норме существует баланс между количеством вазодилататоров и вазоконстрикторов. Традиционные факторы риска ССЗ приводят к нарушению этого баланса и развитию ЭД, характеризующейся снижением концентрации вазодилататоров и избыточной продукцией вазоконстрикторов, в частности – ЭТ-1.

Нормой принято считать плазменную концентрацию ЭТ-1 равную 1- 3 пг/мл. АГ, легочная гипертензия, атеросклероз и ряд других заболеваний сопровождаются повышением концентрации ЭТ-1 выше нормы [155].

С момента открытия, роль ЭТ-1 вызывала большой интерес в вопросах патогенеза АГ. В 1994 году шведские ученые изучили концентрации ЭТ-1 у пациентов с пограничными значениями АД (ПАГ). В своей работе они поделили изучаемых на 2 группы: 1 группа пациенты с уровнем АД 130/85 и 2 группа пациенты с нормальным уровнем АД. При определении плазменной концентрации ЭТ-1 обнаружено его значительное повышение в группе ПАГ [156].

Был проведен крупный метанализ по изучению концентрации ЭТ-1 у пациентов с АГ, в который были включены работы начиная с 1990 по 2017 годы. Результаты метанализа подтверждают гиперсекрецию ЭТ-1 у пациентов с АГ [157]. Учитывая этот факт, принципиальным становится вопрос изменения АД при блокаде рецепторов ЭТ-1. Положительный эффект на уровень АД оказывается при блокаде рецептора ЕТА. В рандомизированном двойном слепом плацебо-

контролируемом исследовании было подтверждено снижение уровня АД на фоне 28 дневного приема антагонистов рецепторов ETA- BQ-123 в среднем на $7\pm 1,6$ мм рт ст. В группе плацебо значимого снижения АД отмечено не было [158].

Мамаев С.Н. и соавт. изучили влияние блокаторов рецепторов ангиотензина II на уровень концентрации ЭТ-1. В исследование включено 120 пациентов с АГ, средний возраст которых составил $51,2\pm 11,4$ года. А также 45 здоровых исследуемых в возрасте $49,6\pm 3,7$ лет. Концентрация ЭТ-1 в группе 1 была изначально больше в сравнении с группой контроля. Все участники исследования с АГ в течении 12 недель принимали ирбесартан в дозировке от 150 до 300 мг. По истечении 12 недель на фоне достижения целевых значений АД, у женщин отмечалось снижение концентрации ЭТ-1 на 26 %, а у мужчины на 16 % [159].

Показано повышение концентрации ЭТ-1 у пациентов с АГ осложненной хронической сердечной недостаточностью. По мере увеличения функционального класса увеличивается и плазменная концентрация ЭТ-1 [160]. У пациентов с АГ осложненной развитием ХБП так же отмечено повышение ЭТ-1 выше нормы [161].

Стабильное повышение АД неминуемо приводит к ремоделированию сосудистой стенки. Роль ЭТ-1 в данном процессе становится очевидной для изучения. Изучена жесткость сосудистой стенки посредством индекса САVI и концентрация ЭТ-1 у пациентов с АГ. В данном исследовании показано одновременное повышение маркера ЭД – ЭТ-1 и жесткости сосудистой стенки [162].

Исследование, посвященное изучению ЭТ-1 и СРПВ, включало в себя пациентов в возрасте от 45 до 65 лет с изолированной АГ, пациентов с АГ и ожирением, а также пациентов с АГ и сахарным диабетом. Уровень ЭТ-1 был достоверно различным во всех трех исследуемых группах, с достижением максимального значения у пациентов с АГ и сахарным диабетом. Наибольшая СРПВ так же была отмечена в группе 3 по сравнению с 1 и 2 группами. Во всех случаях значения уровни СРПВ и ЭТ-1 были выше нормальных [163].

В экспериментальной работе британских ученых на животных изучено достоверное увеличение СРПВ в ответ на внутриартериальную инъекцию ЭТ-1. В это же время отмечалось достоверное снижение СРПВ в ответ на введение антагонистов рецепторов ЭТ-1 - блокаторов рецептора ЕТА ($p < 0,001$) [164]. В работе Tusch J.L. Vuurmans в ходе эксперимента здоровым исследуемым провели инфузию ЭТ-1 и инфузию блокатора рецептора ЭТ-1. В ответ на введение ЭТ-1 повышалось среднее АД и СРПВ с $5,4 \pm 0,2$ до $5,7 \pm 0,3$ м / с. Введение блокатора рецепторов ЭТ-1 приводило к снижению АД и СРПВ ($p < 0,05$) [165]. Изучаются особенности взаимодействия сосудов МКЦ и ЭТ-1. Пациентам с диагнозом АГ 1-2 степени и I-II стадии было определено плазменное содержание ЭТ-1 и проведено ЛДФ исследование. Средний возраст исследуемых составил $52,1 \pm 8,8$ года. Так же в исследовании приняли участие 10 практически здоровых добровольцев. Ранее ни один из участников исследования не получал антигипертензивной терапии. В группе контроля ЭТ-1 равнялся $0,1 \pm 0,05$ фмоль/мл. Все исследуемые с АГ в течение 3 месяцев получали эналаприл в дозировке 10-20 мг. По результатам статического анализа выявлено повышение уровня ЭТ-1 по сравнению с группой контроля изначально, затем достоверное снижение уровня ЭТ-1 на фоне приема эналаприла с $0,57 \pm 0,2$ до $38 \pm 0,15$ фмоль/мл. По данным статистического анализа была выявлена достоверная связь концентрации ЭТ-1 с амплитудой эндотелиальных колебаний МКЦ что свидетельствует о участии ЭТ-1 в формировании перфузии на уровне регионарного кровообращения [165]. Метод ЛДФ в том числе служит одним из методов определения ЭД. Доказано отсутствие развития вазодилаторного ответа, оцениваемого на уровне микрососудов при введении ацетилхолина [167].

По данным литературы описывается увеличение ЭТ-1 как при поражении крупных артерий, так и при изменениях микрососудистого русла в отдельных исследованиях. Однако, требует дальнейшего изучения вопрос статистически значимой взаимосвязи ЭТ-1 и индекса САVI у пациентов с различной степенью контроля АГ. Не до конца изученной остается оценка состояния сосудов крупного

и мелкого калибра при АГ в рамках одного исследования и влияния ЭТ -1 на обнаруживаемые изменения, что и побудило нас провести данное исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в кардиологическом и терапевтическом отделениях Университетской клинической больницы №4 Сеченовского университета.

В исследование было включено 140 человек, в том числе, 80 пациентов (58%) с контролируемым течением артериальной гипертензии (КАГ), 30 пациентов (21%) с неконтролируемым течением артериальной гипертензии (НАГ). Группу контроля составили 30 здоровых лиц (21%) (Рисунок 3). В группу КАГ вошли пациенты с верифицированным диагнозом «эссенциальная артериальная гипертензия» и получающие постоянную антигипертензивную терапию с достижением целевых значений АД согласно рекомендациям европейского сообщества кардиологов по лечению АГ (ESC 2018) на протяжении не менее чем 1 года. К группе НАГ относились пациенты так же с верифицированным диагнозом «эссенциальная артериальная гипертензия», но не достигающие целевых значений АД и не получающие антигипертензивную терапию, либо получающие короткодействующие препараты при повышении АД выше 140/90 мм рт ст.



Рисунок 3 - Распределение пациентов по исследуемым группам

Критериями включения в исследование были: верифицированный диагноз «эссенциальная артериальная гипертензия», возраст пациентов от 40 до 70 лет, наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: вторичная АГ, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, ХБП со снижением СКФ < 60 мл/мин/1.73м² (по формуле СКД-ЕРІ), стеноз БЦА более 50 % по данным дуплексного сканирования, острые воспалительные заболевания и/или обострения хронических воспалительных заболеваний органов эндокринной, дыхательной, мочевыделительной, желудочно-кишечной, кроветворной систем, поражения кожи в области наложения манжет, патология венозного и артериального русла, заболевания центральной нервной системы, прием психотропных препаратов, острые инфекционные заболевания, злокачественные новообразования. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека и было одобрено локальным этическим комитетом. Исследуемые пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, длительности АГ (Таблица 1).

Таблица 1 - Клиническая характеристика больных

Показатель	Группа I (КАГ) n=80	Группа II (НАГ) n=30	Группа III контроля n=30	p
Возраст, лет	55[49;63]	58[56;65]	56,5[48;64]	p I, II, III >0,05
Пол, муж/жен, %	35%/65%	33%/67%	32%/68%	p I, II, III >0,05
ИМТ, кг/м ²	27[24;32]	30,4[27;32,5]	23,4[20,8;26,7]	p I, II, III <0,05
Курение, да/нет (чел(%))	32(39%)/ 48 (61%)	9 (31%)/21(69%)	9 (30%)/21 (70%)	p I, II <0,05 p I, III <0,05 p II, III >0,05
Длительность АГ, лет	7 [4;11]	9[5;12]	-	p I, II >0,05
Степени АГ, 1 2 3, (чел (%))	- 49 (38%) 31(62%)	- 11 (36%) 19 (64%)	-	p I, II >0,05

Различным для всех исследуемых был индекс массы тела (ИМТ), с максимальным значением в группе НАГ и минимальным у здоровых лиц.

Лекарственная терапия в группе КАГ представляла собой ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II селективные бета -адреноблокаторы, тиазидные/тиазидоподобные диуретики, антагонисты кальция и др. (Рисунок 4).

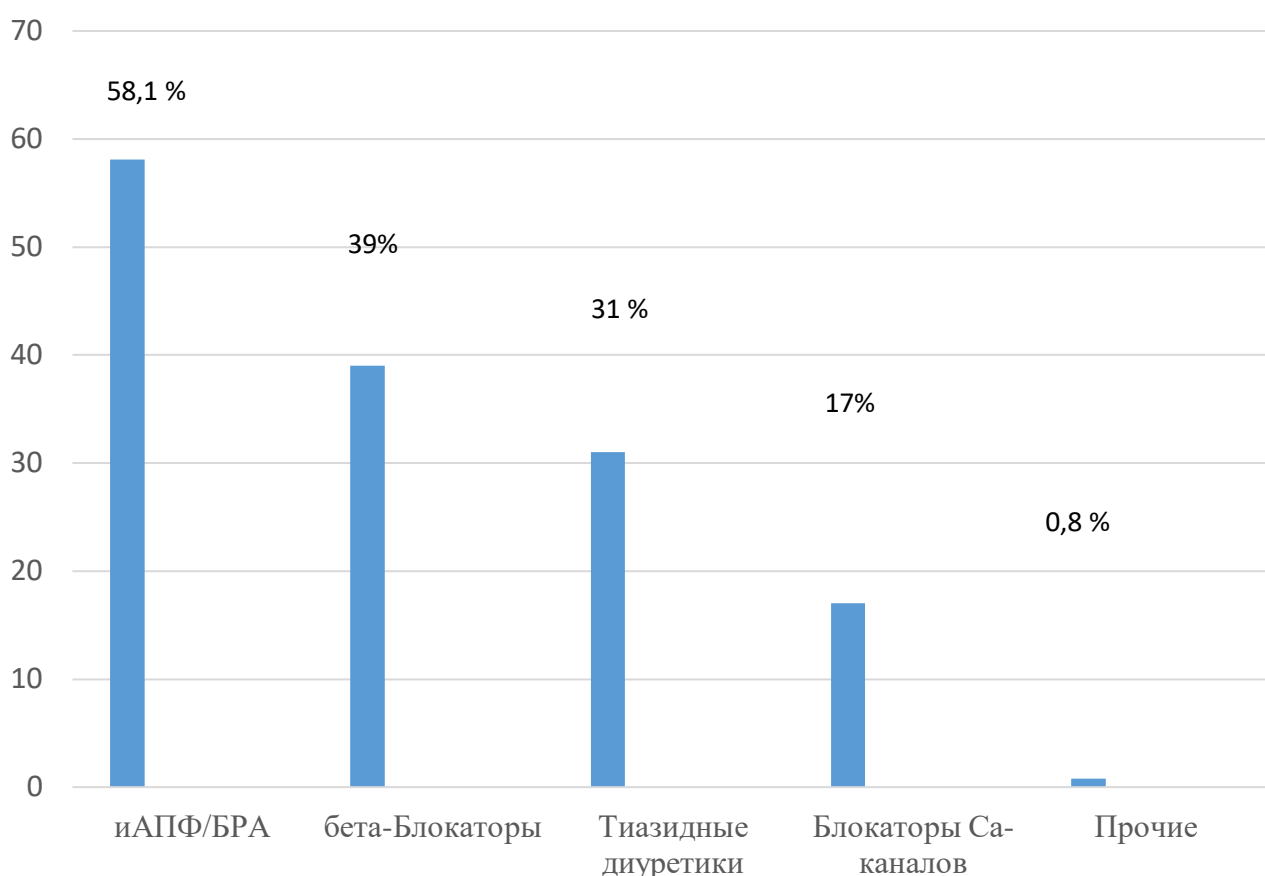


Рисунок 4 - Процентное содержание групп принимаемых препаратов у пациентов КАГ

Антигипертензивная терапия проводилась в виде монотерапии у 33 % пациентов, комбинированной двухкомпонентной терапии у 40%, трехкомпонентной – у 25%, четырехкомпонентной – у 3% пациентов (Рисунок 5).

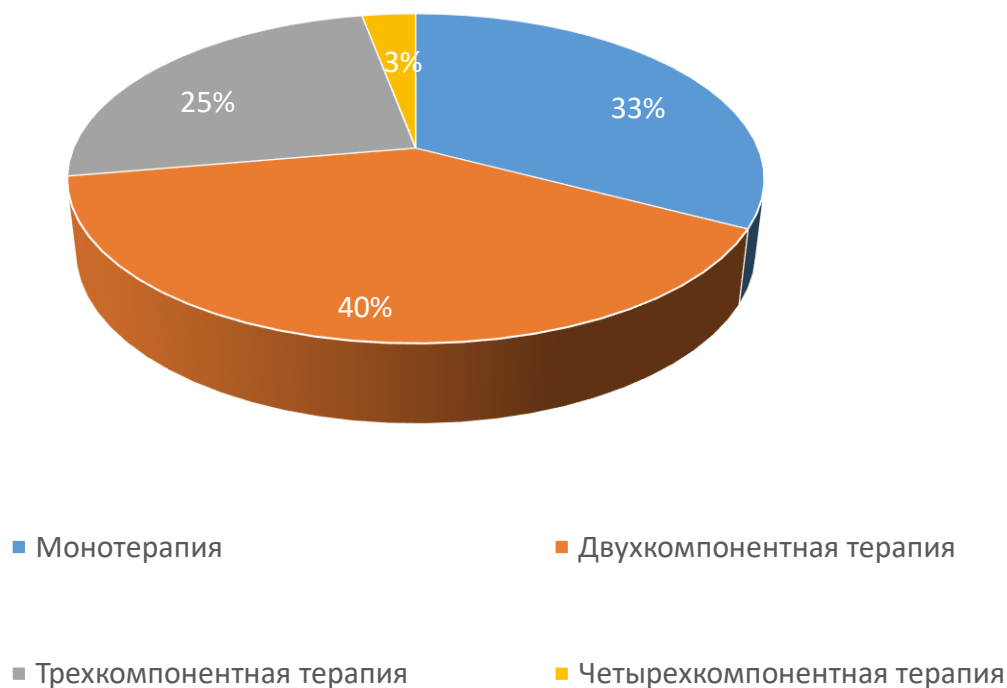


Рисунок 5 - Компоненты антигипертензивной терапии в КА

Дизайн исследования представлен на Рисунке 6.



Рисунок 6- Дизайн исследования

После распределения пациентов по группам всем исследуемым были проведены лабораторные и инструментальные исследования в соответствии с

рекомендациями Европейского сообщества кардиологов по ведению пациентов с АГ от 2018 года.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось при помощи аппарата БиПиЛаб (ООО «Петр Телегин», Россия) согласно стандартной методике. Метод регистрации- осцилометрический.

Ультразвуковое исследование сердца выполнялось методом трансторакальной ЭХО-КГ с доплеровским анализом. Исследование проводилось при помощи УЗ системы Toshiba Xario. Были определены: конечный диастолический размер сердца (КДР, мм), конечный систолический размер (КСР, мм), конечный систолический объем (КСО, мл), конечный диастолический объем (КДО, мл), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖП, мм), толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу (ЗСЛЖ, мм), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м²), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по Simpson (%).

С целью ультразвуковой визуализации сосудов была проведено УЗДГ БЦА. Исследование проводилось при помощи аппарата LOGIQF6 (GEHealthcare, США). В ходе работы были исследованы общая сонная, наружная сонная и внутренняя сонная артерии. Были определены ТКИМ, наличие атеросклеротических бляшек и степень стенозирования просвета сосудов при наличии бляшки.

В дополнение к стандартным исследованиям всем участникам были проведены определение индекса САVI для изучения жесткости сосудистой стенки, определение показателей МКЦ при помощи ЛДФ и определение плазменных концентраций ЭТ-1 и TGF- β 1.

Всем пациентам был произведён расчет рисков смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет по Фрамингемской шкале.

2.2. Определение жесткости сосудистой стенки

Жесткость сосудистой стенки оценивалась при помощи метода ОС на аппарате VaSera VS -1500N (Fukuda Denshi, Japan). Исследование проводилось в

положении пациента лежа. За 20 минут до начала исключались курение, физическая нагрузка, употребление кофеинсодержащих напитков, алкоголя, психоэмоциональный стресс. Согласно методике исследования, в ходе работы одновременно регистрируются пульсовые волны на 4-х конечностях при помощи манжет, фонокардиограмма и II-е отведение электрокардиограммы. Фонокардиограмма регистрировалась при помощи микрофона, установленного во II – ом межреберье на груди. Электроды для снятия II отведения накладывались на правую и левую руки. На первом этапе происходит одновременное нагнетание манжет на всех 4 конечностях до 50 мм рт ст, затем одновременный их полный спуск и поочередное нагнетание манжет слева, а затем справа до 180 мм рт ст. Длительность процедуры – 5 минут. Исследуемыми параметрами были: АД на 4-х конечностях, индекс САVI, ABI, автоматический расчетный СВ. Все определяемые индексы были рассчитаны справа и слева. Формула для определения индекса САVI учитывает формулу для определения СРПВ по модифицированной формуле Bramwell-Hill'a $PWV^2 = \Delta P / \rho \times V / \Delta V = \Delta P / 2\rho \times D / \Delta D$ ($V / \Delta V = (D / \Delta D) \sqrt{2}$), нивелирующей влияние на жесткость уровня АД в момент измерения и формулу для определения параметра жесткости $\beta = \ln(P_s / P_d) \times D / \Delta D$, где P_s – это САД, P_d – ДАД, D – диаметр артерии, ΔD изменение диаметра артерии в зависимости от систолы и диастолы. Таким образом формула САVI может быть представлена следующим образом:

$$CAVI = (2\rho PWV^2 / \Delta P) \times \ln(P_s / P_d)$$

где ρ это плотность крови 1.05 г/мл. Нормальное значение индекса САVI меньше 9 для любого возраста.

ABI – отображает отношение САД на голени к САД на плече. Норма ABI – 1.0 -1.3. Снижение данного индекса дает возможность предполагать наличие атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей и является показанием для проведения ультразвукового исследования артерий нижних конечностей. Пограничным является значение ABI равное 0.9. При автоматическом расчете СВ учитывается паспортный возраст и стандартное отклонение САVI.

2.3. Определение показателей микроциркуляции

Изучение показателей регионарного кровообращения у исследуемых пациентов осуществлялось с помощью аппарата «Лазма ПФ» (Россия). В основе действия данного аппарата лежит неинвазивное измерение показателей МКЦ методом ЛДФ.

Аппарат представляет собой портативный анализатор без оптического волокна. В его состав входят: непосредственно портативный анализатор «Лазма ПФ», крепление анализатора, адаптер для передачи данных с анализатора на компьютер по Bluetooth, карта памяти с программным обеспечением, зарядное устройство.

Исследование было проведено в помещении при температуре равной 21-24С°. За 1 час до начала исключалась физическая нагрузка, курение, прием кофеинсодержащих напитков, прием алкоголя, психоэмоциональный стресс.

Время исследования составляло 12 минут и проводилось в положении пациента сидя в удобной позиции. Анализатор был зафиксирован на ладонной поверхности 3-его пальца правой руки, при этом исследуемая рука располагалась на столе на уровне сердца.

На первом этапе исследования оценивалось состояние микроциркуляции в состоянии покоя. Анализировались показатели базального кровотока: M , σ , Kv и анализ амплитудно-частотного спектра (АЧС).

M - среднеарифметическое значение показателя МКЦ или величина средней перфузии за исследуемое время. Измерение происходит в перфузионных единицах (п.е). Учитывая, что отражение излучения происходит от эритроцитов, находящихся во всех звеньях кровотока, то величина M дает нам возможность изучить микрососудистый кровоток не только от капилляров, но и артерий и венул. При этом плазменный компонент перфузии не учитывается. Значение M может зависеть от нескольких показателей. На нее непосредственно влияют количество функционирующих капилляров, концентрация эритроцитов и усредненная

линейная скорость кровотока эритроцитов. Учитывая, что уровень кровотока в сосудах МЦР зависит не только от него самого, но и от притока крови по артериям и оттока по венам, то величина M , в том числе, может зависеть от состояния более крупных артерий.

В связи с нестабильностью и вариабельностью МКЦ, одним из наиболее значимых характеризующих ее показателей является параметр σ - среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови. Параметр σ отражает временную вариабельность перфузии и среднюю модуляцию кровотока. По степени увеличения σ можно судить о степени углубления модуляции кровотока. Измеряется так же в п.е.

Третьей характеристикой базального кровотока является K_v - коэффициент вариации. K_v - это соотношение σ и M . $K_v = \sigma/M \cdot 100\%$. Коэффициент вариации показывает степень вовлеченности регуляторных систем микрососудистого русла. Например, одновременное увеличение σ и K_v говорит о усилении активных механизмов контроля.

Оценка состояния МКЦ не ограничивается исследованием данных трех параметров. Для более глубокого изучения производится анализ АЧС колебаний перфузии. Традиционно это выполняется программным обеспечением аппарат «Лазма ПФ» при помощи вейвлет-анализа. Величина амплитуды колебаний МЦР в определённых частотных диапазонах дает возможность оценить состояние активных и пассивных механизмов контроля перфузии. К активным факторам контроля относятся миогенный, эндотелиальный и нейрогенный колебания, к пассивным- дыхательный и сердечный.

А(э)-колебания эндотелиального генеза. Частотный диапазон колебаний – 0,0095 – 0,02 Гц. Формируются вследствие функционирования эндотелия, а также высвобождения вазоактивных веществ. Диагностическим значением данных колебаний является оценка ЭД.

А(н)- колебания кровотока нейрогенного генеза. Частотный диапазон колебаний – 0,021– 0,046 Гц Отражают влияние симпатической иннервации на

тонус артериол. Амплитуда данных колебаний показывает число задействованных нервных волокон, а частота – активность центральной генерации.

А(м) - миогенные колебания. Частотный диапазон колебаний – 0,047 – 0,145 Гц. Формируются тонусом ГМК прекапилляров и отображают их состояние. Чем больше тонус прекапилляров, тем меньше амплитуда миогенных колебаний и наоборот.

А(с) - колебания кровотока сердечного генеза. Частотный диапазон колебаний – 0,8-1,6 Гц. Формируются колебаниями градиента давления. Повышение амплитуды данных колебаний говорит об усилении притока артериальной крови в МЦР.

А (д) – данные колебания синхронны с дыханием и могут быть зарегистрированы в венах. Частотный диапазон колебаний – 0,2-0,4 Гц. Увеличение амплитуды данных колебаний говорит о снижении микроциркуляторного давления и /или ухудшении оттока крови по венам.

Дополнительно, на втором этапе исследования МКЦ всем обследуемым выполнялась окклюзионная проба. Проходит она путем пережатия лучевой артерии манжетой тонометра с целью вызвать ишемию исследуемого участка, затем производят декомпрессию. Пережатие артерии происходит на третьей минуте непрерывной регистрации ЛДФ-граммы и длится 3 минуты, по истечению которых еще 6 минут регистрируется ЛДФ-грамма в ходе восстановления кровотока. В момент прекращения поступления кровотока в плечевую артерию, то есть в момент компрессии, показатель МКЦ становится минимальным вследствие оттока крови из МЦР. В момент декомпрессии вследствие развития реактивной гиперемии показатели МКЦ превышают исходный уровень, а затем снижаются до исходного уровня. Исследуемыми показателями пробы являются: М_{исх} (п.е) - значение М до окклюзии; М_{окл.} (п.е) - М в момент окклюзии; М_{макс} (п.е) - максимальное значение М в процессе развития реактивной постокклюзионной гиперемии; РКК- резерв капиллярного кровотока, соотношение М_{макс} к М_{исх}, выражается в %; Т_{макс} - время от декомпрессии до развития М_{макс}, выражается в секундах (сек.); Т_{1/2} (сек.) - время полувосстановления, время от момента

достижения M_{\max} до момента полувосстановления, определяемого как время достижения половины величины разности $M_{\max} - M_{\text{исх}}$.

2.4. Определение уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$

Определение TGF- $\beta 1$ проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием набора для количественного определения TGF- $\beta 1$ Platinum ELISA, Кат. № BMS249/4. Для анализа была использована плазма крови. Для сбора плазмы был произведен забор венозной крови пациентов натощак. Приготовление и хранение образцов крови выполнялось согласно рекомендациям в инструкции к набору. Отделение плазмы от сгустка крови проводилось центрифугированием образцов сразу после забора крови. Хранение образцов крови производилось при температуре -20°C . Сильно гемолизированные и липемичные образцы не использовались.

2.5. Определение уровня эндотелина-1

Определение ЭТ-1 проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием набора для количественного определения Endothelin -1 ELISA kit, Кат. № ADI-900-020A. Для анализа была использована плазма крови. Для сбора плазмы был произведен забор венозной крови пациентов натощак в охлажденные пробирки с ЭДТА (1 мг/мл), содержащие апротинин (500 КIU/мл). Приготовление и хранение образцов крови выполнялось согласно рекомендациям в инструкции к набору. Отделение плазмы от сгустка крови проводилось центрифугированием образцов сразу после забора крови. Хранение образцов крови производилось при температуре -70°C . Гемолизированные и липемичные образцы не использовались. Нормальный уровень плазменной концентрации ЭТ -1 у людей составляет 1-3 пг/мл.

2.6. Статистический анализ данных

На окончательном этапе был произведён анализ полученных данных. Обработка полученных результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Statistica v10.0). Вид распределения количественных признаков анализировался при помощи тестов Shapiro-Wilk's W и Kolmogorov-Smirnov. При описании количественных показателей с ненормальным распределением применялись медианы с интерквартильным размахом.

Корреляции рассчитывались непараметрическим методом Спирмена. За уровень статистической значимости было принято значение $p < 0,05$. Для выявления различий между анализируемыми группами был применен метод попарного сравнения групп с использованием непараметрического критерия Mann-WhitneyU-Test.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика больных

При сравнении данных лабораторных исследований крови пациентов с КАГ и НАГ достоверные отличия были получены только по уровню ОХ и ЛПНП, при этом наибольший их уровень отмечался в группе НАГ. В группе контроля содержание креатинина и глюкозы было достоверно ниже, а СКФ достоверно выше, чем у больных АГ обеих групп (Таблица 2).

Таблица 2 – Данные лабораторный показателей в группах

Показатель	Группа I (КАГ) n=80	Группа II (НАГ) n=30	Группа III контроля n=30	p
Креатинин, мкмоль/л	93 [89;106]	94 [77;104]	79[75;82]	p I, II, >0,05 p I, III < 0,05 p II, III <0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	65[56;76]	66[59;73]	79,5[72;86]	p I, II>0,05 p II, III <0,05 p I, III <0,05
Общий холестерин, ммоль/л	5,2[4,6;6,1]	5,6[4,94 ;6,07]	5,1[4,5;5,6]	p I, II, <0,05 p I, III > 0,05 p II, III <0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,8[2,55;3,69]	3,6[2,95;3,74]	3,2[2,98;3,6]	p I, II, III <0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,31[0,89;1,67]	1,25[1,02;1,5]	0,96[0,64;1,5]	p I, II > 0,05 p I, III <0,05 p II, III <0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,3[4,9;5,7]	5,3[4,9;5,5]	4,8[4,6;5,1]	p I, II > 0,05 p I, III <0,05 p II, III <0,05

По данным УЗДГ БЦА (Таблица 3) не отмечалось достоверной разницы в ТКИМ между группами КАГ и НАГ ($p > 0,05$), однако значение ТКИМ в группе контроля было достоверно ниже, чем в группах КАГ и НАГ ($p < 0,05$). В группе контроля не было обнаружено пациентов с наличием стенозов БЦА. При сравнении группы КАГ и НАГ по степени стенозирования БЦА, обнаружено, что в

группе КАГ у 30 % больных отмечались атеросклеротические бляшки стенозирующие просвет сосуда менее чем на 50%, в группе НАГ это значение достигало 50%. Пациенты со степенью стеноза БЦА более 50% были исключены из исследования.

Таблица 3 - Сравнение результатов УЗДГ БЦА в группах контроля, НАГ и КАГ

Параметр	Группа I (КАГ) n=80	Группа II (НАГ) n=30	Группа III контроля n=30	p
ТКИМ, мм	0,8[0,7;0,9]	0,9[0,9;1,2]	0,7[0,6;0,8]	p I, II >0,05 p I, III >0,05 p II,III <0,05
Степень стеноза БЦА <50 % (%)	30%	50%	-	p I, II <0,05

В сравнительном анализе полученных результатов ЭХО-КГ было выявлено увеличение ИММЛЖ, толщины МЖП, толщины ЗСЛЖ, больший КДР, КДО у пациентов с НАГ по сравнению с остальными группами (Таблица 4).

Таблица 4 - Сравнительный анализ результатов ЭХО-КГ в группах контроля, НАГ и КАГ

Показатель	Группа I (КАГ) n=80	Группа II (НАГ) n=30	Группа III контроля n=30	p
КДР ЛЖ, мм	44[42;45]	49[44;50]	41[40;42]	p I, II, III <0,05
КСР ЛЖ, мм	28[28;30]	31[29;33]	28,5[28;29]	p I, II < 0,05 p II, III < 0,05 p I, III >0,05
КСО ЛЖ, мл	32[31;35]	41[33;41]	33[32;35]	p I, II <0,05 p II, III <0,05 p I, III >0,05
КДО ЛЖ, мл	91[89;100]	101[101;112]	91,5 [89;94]	p I, II <0,05 p II, III <0,05 p I, III >0,05
ФВ ЛЖ, %	63[60;64]	64[62;68]	65[64;65]	p I, II, III >0,05
ИММЛЖ, г/м ²	94,9[82,5;111,2]	105[94,2;125]	85[71;94]	p I, II,III <0,05

Результаты СМАД показали достоверную разницу в показателях во всех исследуемых группах (Таблица 5).

Таблица 5 - Данные суточного мониторинга артериального давления исследуемых пациентов

Показатель	Группа I (КАГ) n=80	Группа II (НАГ) n=30	Группа III контроля n=30	p
Среднее дневное САД, мм рт. ст.	127 [119;137]	155[152;161]	113[107;121]	p I,II,III <0,05
Среднее ночное САД, мм рт. ст.	114[107;126]	158[142;174]	102,5[98;107]	p I,II,III <0,05
Среднее дневное ДАД, мм рт. ст.	75 [69;82]	97[92,5;98]	69[68;79]	p I,II,III <0,05
Среднее ночное ДАД, мм рт. ст.	65[58;70]	98[92;107]	62[60;66,5]	p I,II,III <0,05
Среднее дневное. ПД, мм рт. ст.	50[44;58]	61[52;68]	41[36;45]	p I, II, III <0,05
Среднее ночное. ПД, мм рт. ст.	49[43;55]	60[48;67]	41,5[36;42,5]	p I, II, III <0,05

Все исследуемые пациенты были распределены на группы в соответствии с суточным профилем по САД и по ДАД (Рисунок 7 и 8). Наибольшее количество «найтпикеров» отмечалось в группе НАГ и по значению САД и по значению ДАД ($p=0,0031$). В группе КАГ превалировал суточный профиль «диппер» по САД и по ДАД. В группе контроля были отмечены только два типа суточного профиля «диппер» и «нондиппер».

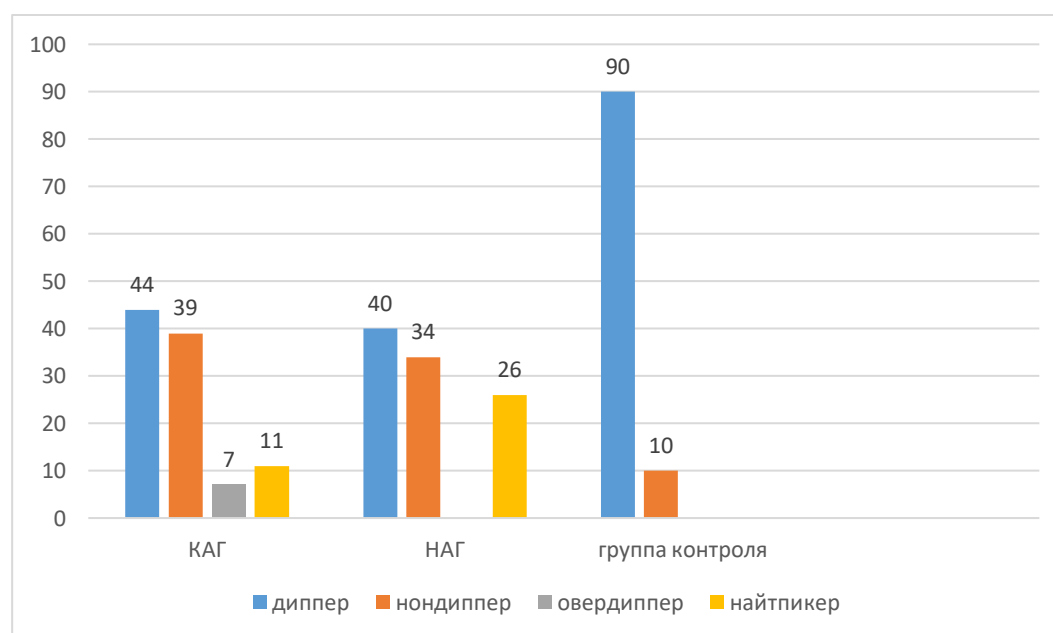


Рисунок 7 - Соотношение суточных ритмов САД в группах контроля, НАГ и КАГ, $p=0,001$

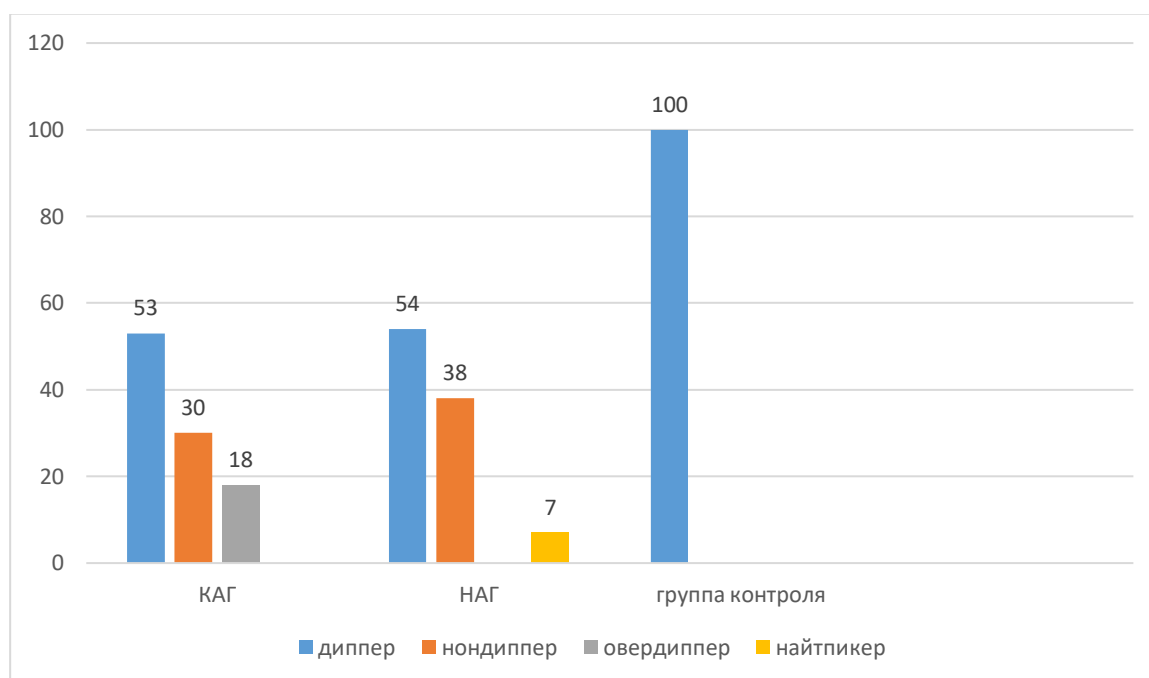


Рисунок 8 - Соотношение суточных ритмов ДАД в группах контроля, НАГ и КАГ; $p=0,001$

3.2. Результаты определения жесткости сосудистой стенки по данным объемной сфигмографии

3.2.1. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ (англ. Cardio-ankle vascular index(CAVI)) и его клиническая значимость в оценке поражения органов-мишеней АГ

По результатам проведенной ОС было обнаружено, что максимальное значение CAVI отмечено в группе НАГ. При этом в группе КАГ отмечалось его промежуточное значение, а в группе контроля – минимальное $p=0,043$ (Рисунок 9).

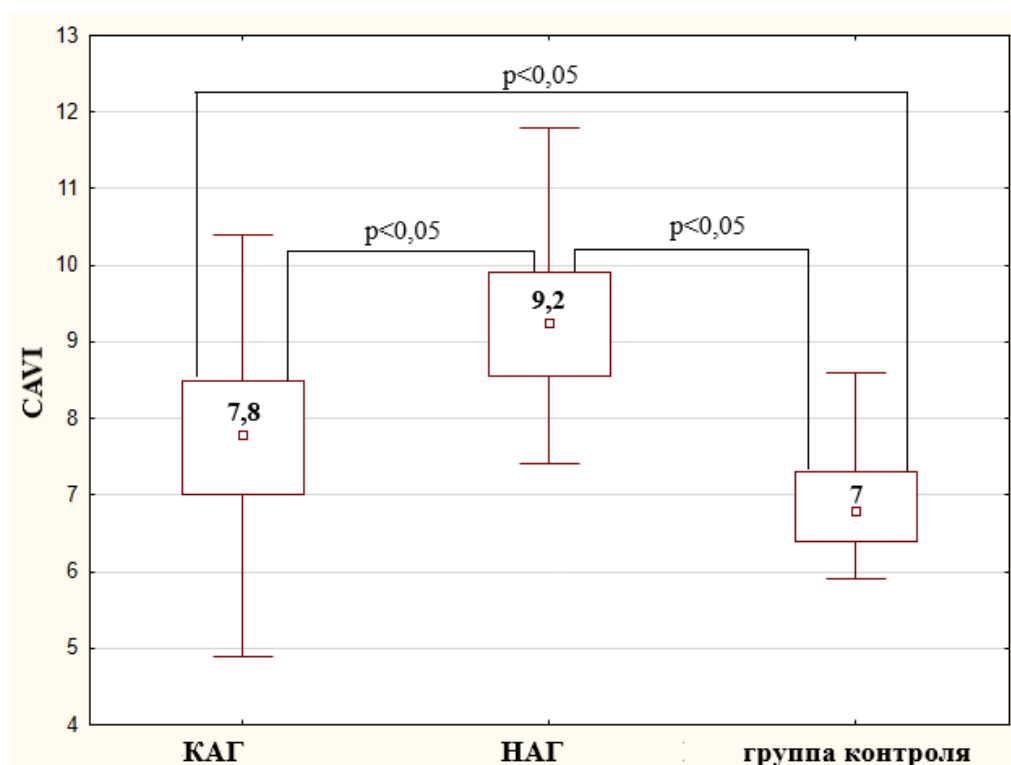


Рисунок 9 – Медиана значений CAVI в группах КАГ, НАГ и в группе контроля

В ходе корреляционного анализа была выявлена достоверная положительная связь CAVI с возрастом пациентов во всех трех исследуемых группах (КАГ $r=0,6085$; НАГ $r=0,405$; группа контроля $r=0,695$; ($p < 0,05$) (Рисунок 10.1.,10.2.,10.3)

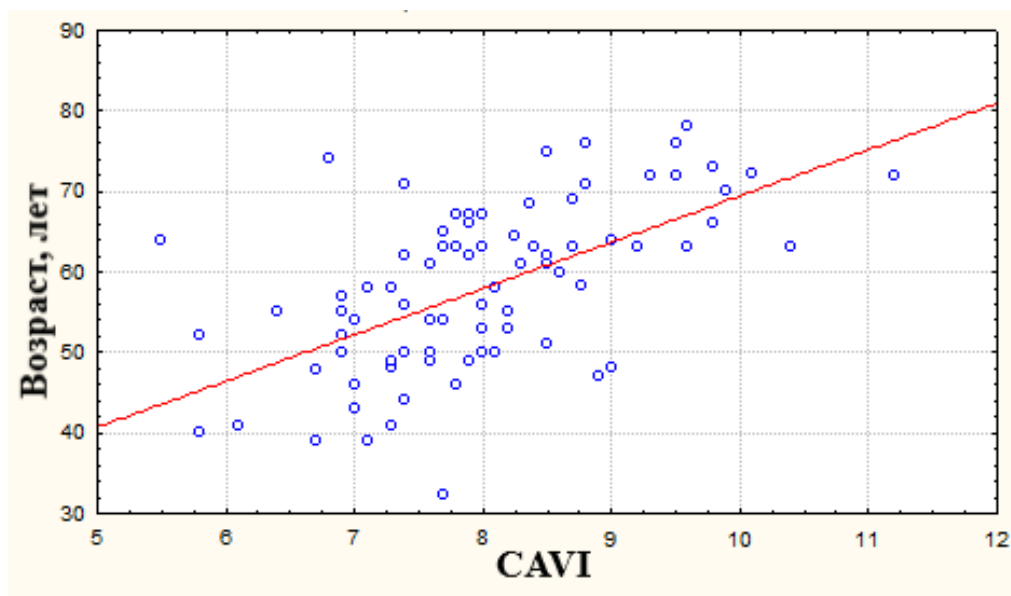


Рисунок 10.1- Взаимосвязь CAVI и возраста у пациентов в группе КАГ ($r=0,608$; $p=0,0000$).

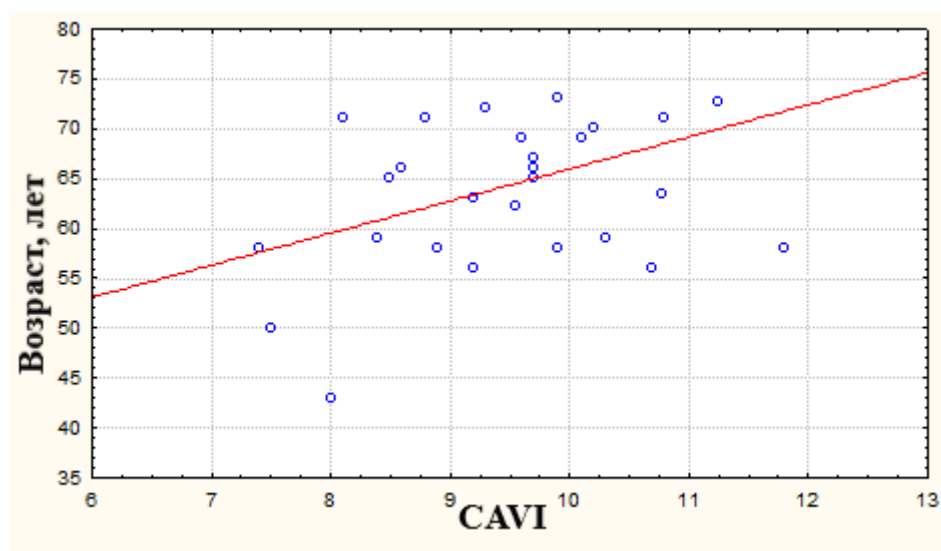


Рисунок 10.2- Взаимосвязь CAVI и возраста у пациентов в группе НАГ ($r=0,405$; $p=0,0289$).

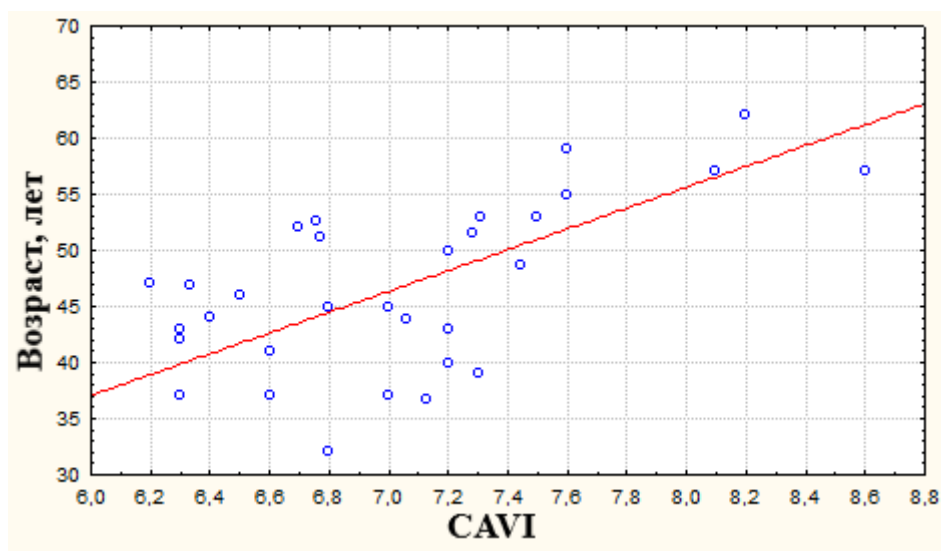


Рисунок 10.3- Взаимосвязь CAVI и возраста у пациентов в группе контроля ($r=0,695$; $p=0,0002$).

С данными анамнеза курения достоверной связи найдено не было, вероятно данный факт связан с низким процентом курильщиков в нашей выборке. ИМТ так же не имел достоверной связи с CAVI.

По данным биохимического анализа крови уровень глюкозы крови был достоверно связан с индексом CAVI в группе КАГ $r=0,353$; $p=0,010$ (Рисунок 11).

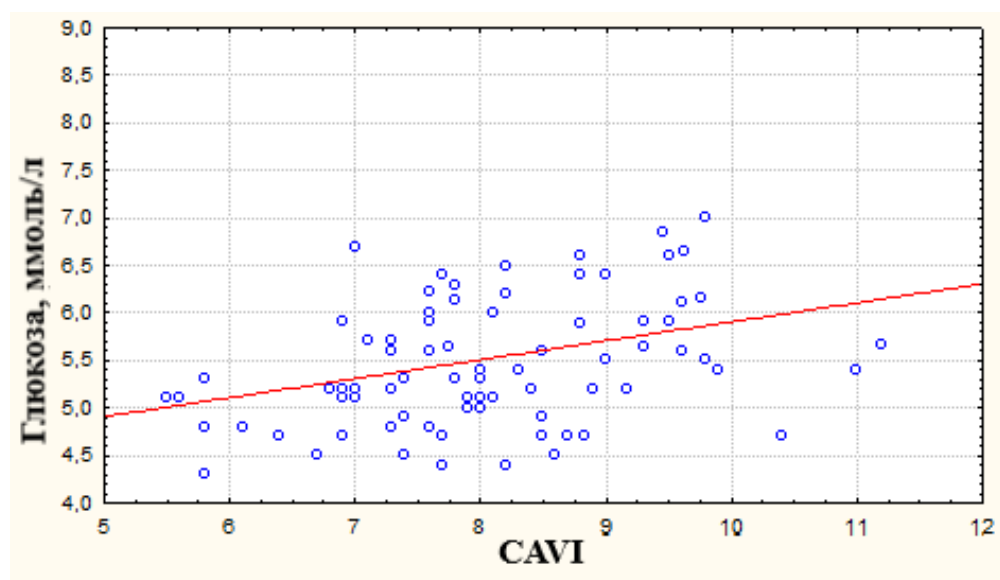


Рисунок 11 - Взаимосвязь SCAVI и уровня глюкозы в группе КАГ ($r=0,353$; $p=0,010$)

В остальных группах связи SCAVI с уровнем глюкозы, либо с другими показателями биохимического анализа крови выявлено не было (Таблица 6).

Таблица 6 – Коэффициенты корреляции SCAVI с биохимическими показателями; * $p < 0,05$

Параметр	Группа I (КАГ) n=80	Группа II (НАГ) n=30	Группа III контроля n=30
Креатинин, мкмоль/л	0,044	0,062	0,368
Общий холестерин, ммоль/л	0,048	0,310	0,190
ЛПНП, ммоль/л	0,059	0,126	0,185
Триглицериды, ммоль/л	0,07	-0,017	0,261
Глюкоза, ммоль/л	0,353*	- 0,238	0,135

С целью оценки функции почек была рассчитана СКФ по формуле СКД-ЕР (мл/мин/1,73 кв.м). Медиана значения СКФ в группе НАГ равнялась 66 [59;73] и достоверно не отличалась от уровня СКФ в группе КАГ 65 [56;76]. В группе контроля СКФ равнялась 79,5[72;86] и была достоверно выше по сравнению с группами КАГ и НАГ. Выявлена связь SCAVI с СКФ в группе КАГ ($r= - 0,353$; $p=0,0025$) и группе контроля ($r= 0,513$; $p=0,0292$). В группе НАГ отмечалась схожая тенденция, но достоверной связи найдено не было ($r= - 0,249$; $p=0,1910$). Одним из важных органом-мишенью являются почки и по нашим результатам в группах КАГ

и НАГ отмечалась достоверно более низкая СКФ по сравнению с группой контроля. При этом связь САVI с СКФ, подтверждает возможное использование данного индекса в качестве маркера ПООГ.

При сопоставлении САVI с результатами УЗДГ БЦА (Рисунок 12 и 13) была выявлена достоверная положительная связь с ТКИМ только в группе контроля и КАГ, в группе НАГ связи не выявлено. При этом со степенью стеноза БЦА связи у индекса САVI выявлено не было.

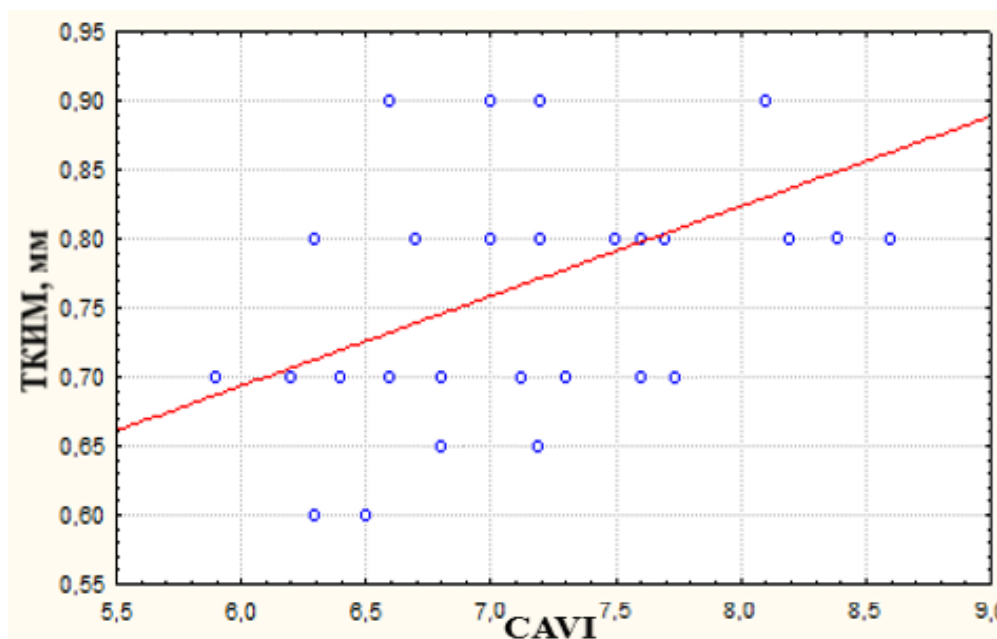


Рисунок 12 - Взаимосвязь САVI и ТКИМ в группе КАГ ($r=0,381$; $p=0,014$)

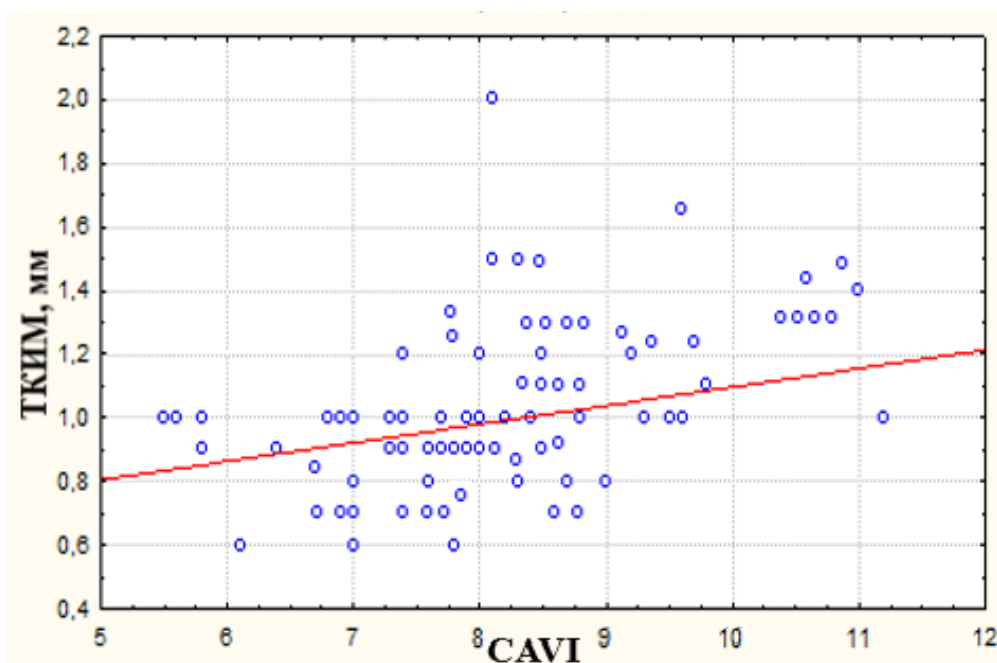


Рисунок 13 - Взаимосвязь САVI и ТКИМ в группе контроля ($r=0,488$; $p=0,0132$)

В клинической практике САVI необходим для оценки ПООГ. По нашим данным выявлена наиболее достоверная связь САVI с ТКИМ в группе КАГ, что отображает процессы развития атеросклероза у пациентов с АГ. При этом не обнаружено такой же связи в группе НАГ, где процент пациентов с развившимся атеросклерозом превалировал над группой КАГ, что может свидетельствовать о том, что САVI наиболее точно отображает развитие атеросклероза, чем атеросклероза.

При анализе данных СМАД (Таблица 7) была выявлена связь САVI со средним дневным ПД в группе КАГ ($r=0,311$; $p < 0,004$) и в группе НАГ ($r=0,484$; $p < 0,005$), а также со средним ночным ПД в тех же группах, $r=0,374$ и $r=0,306$ соответственно. В группе пациентов неконтролируемого течения АГ так же обнаруживалась связь с средним ночным САД ($r=0,349$; $p < 0,001$). У пациентов группы контроля не было найдено достоверной связи с показателями СМАД. Отмеченная в группах КАГ и НАГ связь со средним дневным и ночным ПД, что подтверждает повышение жесткости по мере увеличения ПД.

Таблица 7- Данные корреляционного анализа результатов САVI и СМАД. *- $p < 0,05$

Параметр	Группа I (КАГ) n=80	Группа II (НАГ) n=30	Группа III контроля n=30
Ср. дн. ПД, мм рт. ст.	0,311*	0,484*	0.167
Ср. ноч. ПД, мм рт. ст.	0,374*	0,306*	0.247
Ср. ноч. САД, мм рт. Ст.	0.213	0,349*	0.207

Из всех параметров ЭХО-КГ ни один из показателей не имел достоверной связи с САVI ни в одной из групп.

3.2.2. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ (англ. ankle-brachial index (ABI)) – маркер артерио – и атеросклероза у пациентов с АГ

Медиана ABI в группе КАГ составила 1,09 [1,06;1,14], что было достоверно больше, чем в группе НАГ, где медиана ABI составила 0,97[0,82;1,05]. В группе контроля ABI равнялся 1,07 [1,02;1,13]. Достоверной была разница между группами КАГ и НАГ, а также между НАГ и группой контроля ($p=0,0021$). Разницы между группой КАГ и группой контроля найдено не было ($p>0,05$) (Рисунок 14). Полученные данные могут свидетельствовать о более выраженном ремоделировании артерий у пациентов без достижения целевых значений АД.

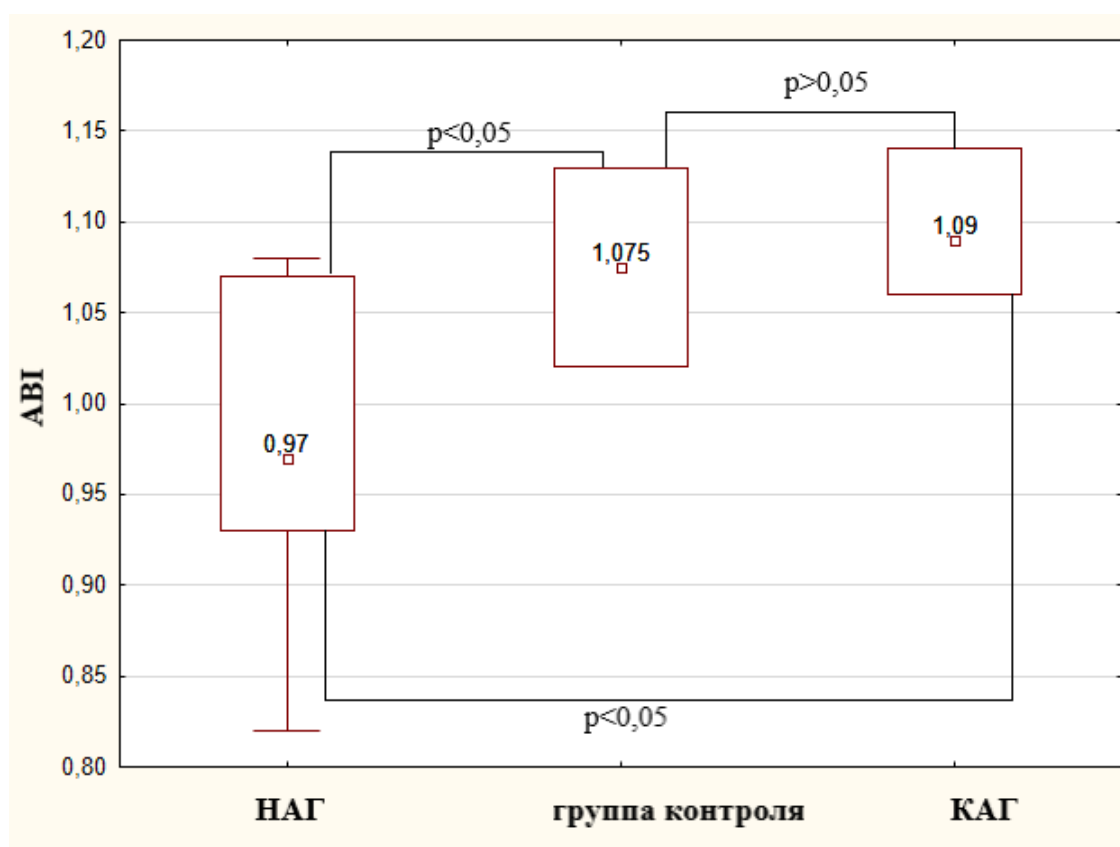


Рисунок 14 - Медианы значений ABI в исследуемых группах

В ходе нашего исследования была изучена взаимосвязь ABI с лабораторно-инструментальными показателями, характеризующими выраженность атеросклеротического поражения артерий. Связь была найдена с показателями степени стеноза БЦА, ТКИМ и ЛПНП (Таблица 8). Характер связи во всех трех случаях был отрицательным, то есть чем больше ТКИМ, ЛПНП или степень

стеноза БЦА тем ниже индекс АВИ. Данную взаимосвязь можно объяснить клиническим значением индекса АВИ, являющимся скрининговым методом оценки субклинического атеросклероза. В группе НАГ связь всегда была более выраженной или имела более высокий уровень значимости. При этом не было обнаружено связи с данными показателями в группе здоровых исследуемых.

Таблица 8 - Результаты корреляционного анализа АВИ с лабораторно-инструментальными показателями, характеризующими выраженность процессов атеросклероза. *- $p < 0,05$

Параметр	Группа I (КАГ) n=80	Группа II (НАГ) n=30	Группа III контроля n=30
Степень стеноза БЦА, %	-0,841*	-0,887*	-0,091
ТКИМ, мм	-0,504*	-0,509*	-0,191
ЛПНП, ммоль/л	-0,351*	-0,599*	- 0,079
ОХ, ммоль/л	-0,186	-0, 416	-0,159

По данным ЭХО-КГ была выявлена достоверная связь индекса АВИ с ФВ ЛЖ. В группе КАГ $r = 0,505$, в группе НАГ $r = 0,502$ (p КАГ, НАГ $< 0,05$) (Рисунок 15 и 16). В группе контроля достоверно значимой связи между показателями ЭХО-КГ и индексом выявлено не было. Положительная связь АВИ с ФВ ЛЖ может свидетельствовать о снижении ФВ ЛЖ по мере развития атеросклероза у пациентов с АГ.

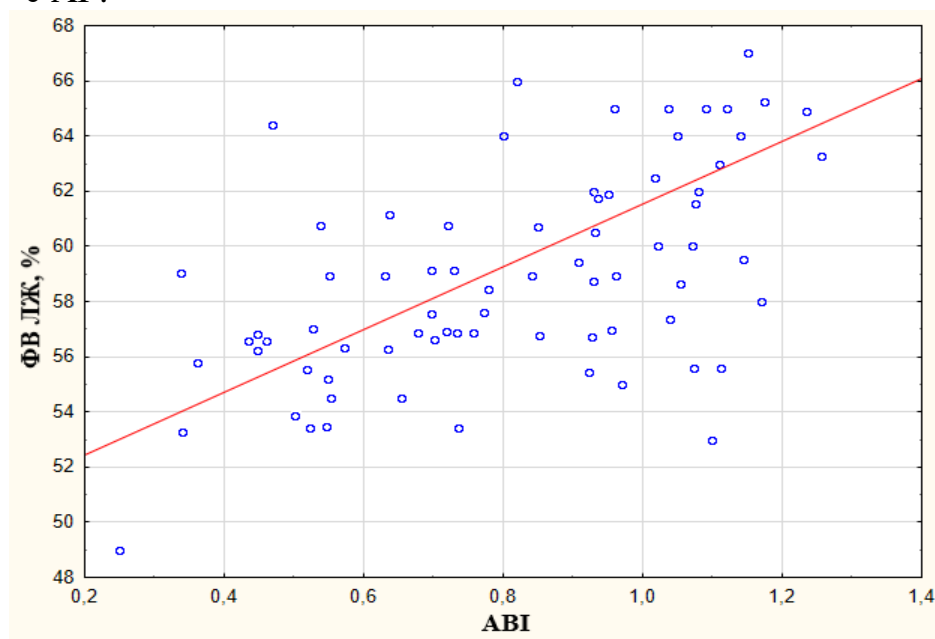


Рисунок 15- Взаимосвязь АВИ и ФВ ЛЖ в группе КАГ $r=0.505$; $p=0.03$

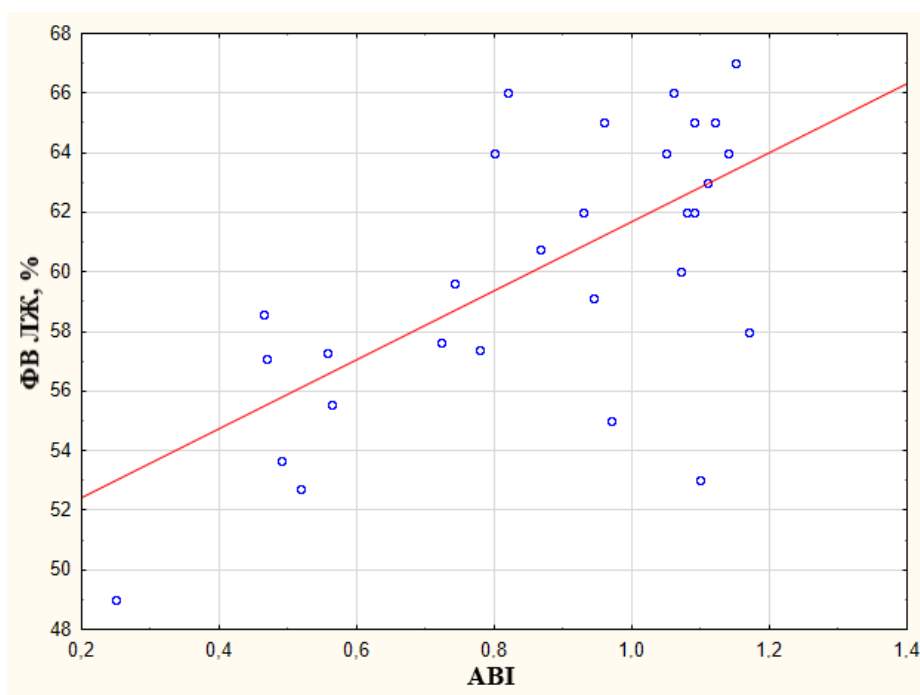


Рисунок 16 - Взаимосвязь АВІ и ФВ ЛЖ в группе НАГ $r=0.502$; $p=0.04$

Из всех показателей СМАД наибольшее влияние на индекс АВІ имели ночное ПД и дневное ПД (Таблица 9), что подтверждает прогрессирование поражения сосудов при увеличении АД, а именно ПД.

Таблица 9 - Данные корреляционного анализа между АВІ и результатами СМАД. *- $p < 0,05$

Параметр	Группа I (КАГ) n=80	Группа II (НАГ) n=30	Группа III контроля n=30
Среднее дневное ПД, мм рт. ст.	-0,365*	-0,372*	-0,265
Среднее ночное ПД, мм рт. ст.	-0,284*	-0,460*	-0,123

3.3. Различие паспортного и сосудистого возрастов у пациентов с АГ

В ходе работы на аппарате VaSera 1500-N мы так же измеряли новый показатель - СВ. При сравнении сосудистого возраста с паспортным у пациентов с АГ выявлена достоверная разница, при этом в группе контроля достоверных различий не получено (Таблица 10). Медиана паспортного возраста в группе КАГ

составила 55[49;63] лет, а сосудистого - 59[49;69] лет. Разница в возрастах увеличивалась в группе НАГ и составила 13,5 лет, при медиане паспортного возраст 58[56;65] лет, а сосудистого -71,5[64;74] года. Во всех трех исследуемых группах СВ был достоверно различным ($p < 0,05$). Полученный результат может свидетельствовать о более выраженном «сосудистом старении» у пациентов с АГ по сравнению с нормой.

Таблица 10 – Сравнение паспортного и сосудистого возрастов

Группы.	Паспортный возраст, лет.	Сосудистый возраст, лет.	p
КАГ	55[49;63]	59[49;69]	0,030
НАГ	58[56;65]	71,5[64;74]	0,010
Группа контроля	56,5[48;64]	54[44;59]	0,246

При изучении взаимосвязи между паспортным возрастом, сосудистым возрастом и маркерами поражения органов-мишеней при АГ, согласно корреляционному анализу, удалось выявить более значимую взаимосвязь сосудистого возраста с такими маркерами ПООГ, как толщина ЗСЛЖ, толщина МЖП, СКФ, КСО ЛЖ и САVI (Таблица 11), что может дать основание возможного использования СВ в качестве индикатора ПООГ при АГ.

Таблица 11 - Коэффициенты корреляции паспортного и сосудистого возрастов с маркерами ПООГ; * $p < 0,05$

Параметры	Паспортный возраст			Сосудистый возраст		
	Группа I (КАГ) n=80	Группа II (НАГ) n=30	Группа III контроля n=30	Группа I (КАГ) n=80	Группа II (НАГ) n=30	Группа III контроля n=30
СКФ, мл / мин / 1.73 м ²	-0,469*	-0,198	-0,566*	-0,859*	-0,859*	-0,577*
Толщина ЗСЛЖ, мм	0,084	0,307	0,121	0,276	0,911*	0,253

Толщина МЖП,мм	0,134	0,572*	0,234	0,411	0,388*	0,321
КСО, мл	0,095	0,250	0,123	0,236*	0,377*	0,223
ТКИМ,мм	0,339*	0,249	0,500	0,428*	0,317*	0,750*
САVI	0,527*	0,405*	0,695*	0,861*	0,847*	0,930*

Всем пациентам был произведён расчет рисков смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет по Фрамингемской шкале на основании паспортного и сосудистого возрастов. Выбор данной шкалы был обусловлен наличием деления пациентов на большее количество возрастных групп, в отличие от шкалы SCORE, по данным которой нет деления между пациентами от 40 до 50 лет. В результате расчета было обнаружено, что при использовании сосудистого возраста вместо паспортного, риск ССО был выше у 26 человек (32 %) в группе КАГ и 9 человек (30%) из группы НАГ. Таким образом, использование сосудистого возраста вместо паспортного позволяет выявить до 30% пациентов с более высоким риском ССО.

На Рисунках 17 и 18 представлены графики, отображающие перераспределение по группам рисков на основании сосудистого и паспортного возрастов.

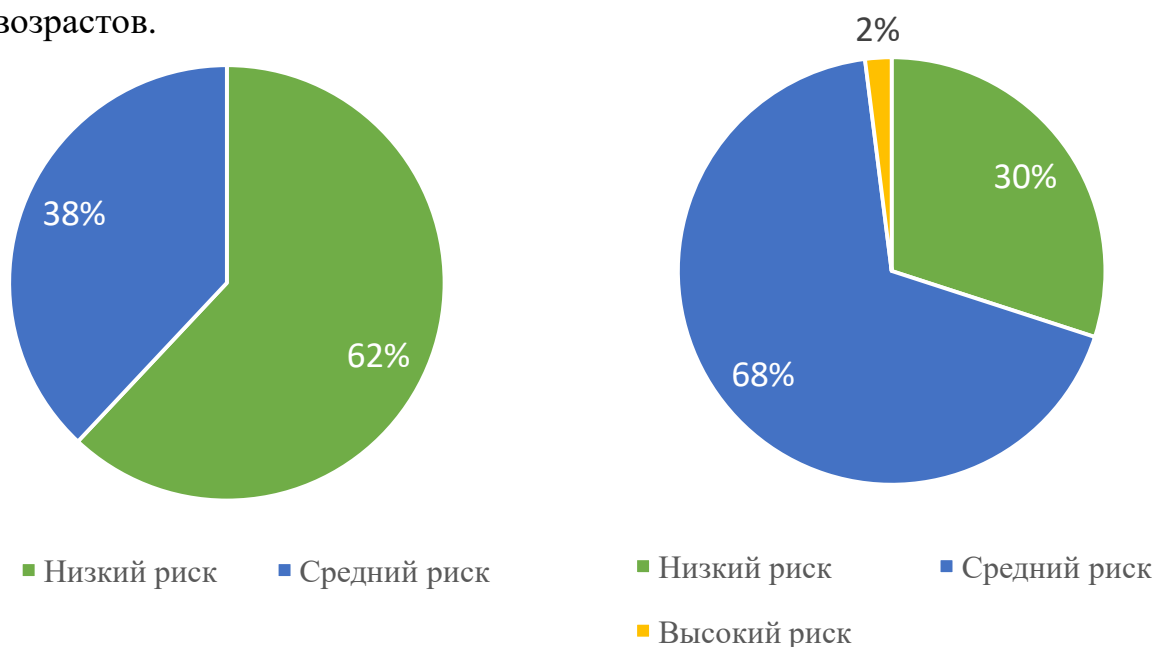


Рисунок 17 - Соотношение групп рисков по Фрамингемской шкале в соответствии с паспортным (слева) и сосудистым возрастом (справа) в группе КАГ

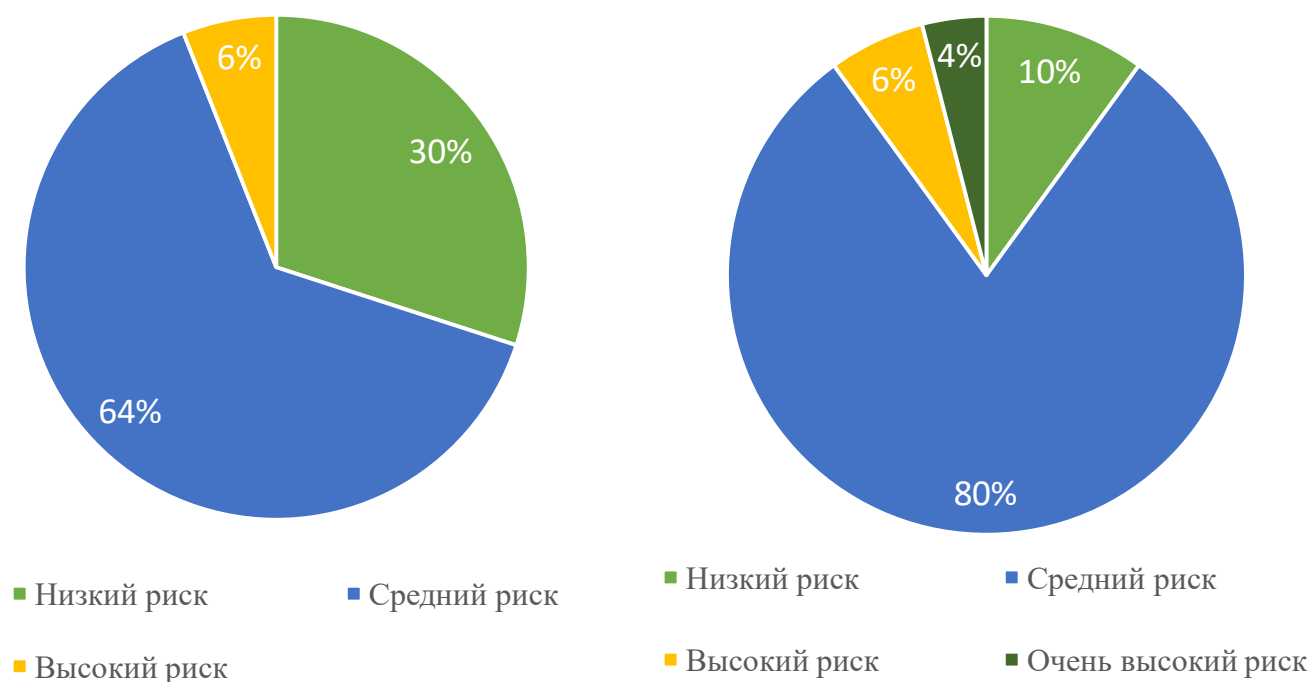


Рисунок 18 - Соотношение групп рисков по Фрамингемской шкале в соответствии с паспортным (слева) и сосудистым возрастом (справа) в группе НАГ

3.4. Взаимосвязь TGF- β 1 и жесткости сосудистой стенки, СВ, ПООГ

Всем больным определялся уровень TGF- β 1 в крови. Максимальное значение TGF- β 1 было получено в группе НАГ - 22,6 [20,6;25,6] нг/мл, в группе КАГ оно составило 19,2 [17,2;24,7] нг/мл. Самое низкое значение TGF- β 1 было обнаружено в группе контроля 17,4 [11,8;19,3] нг/мл (Рисунок 19)

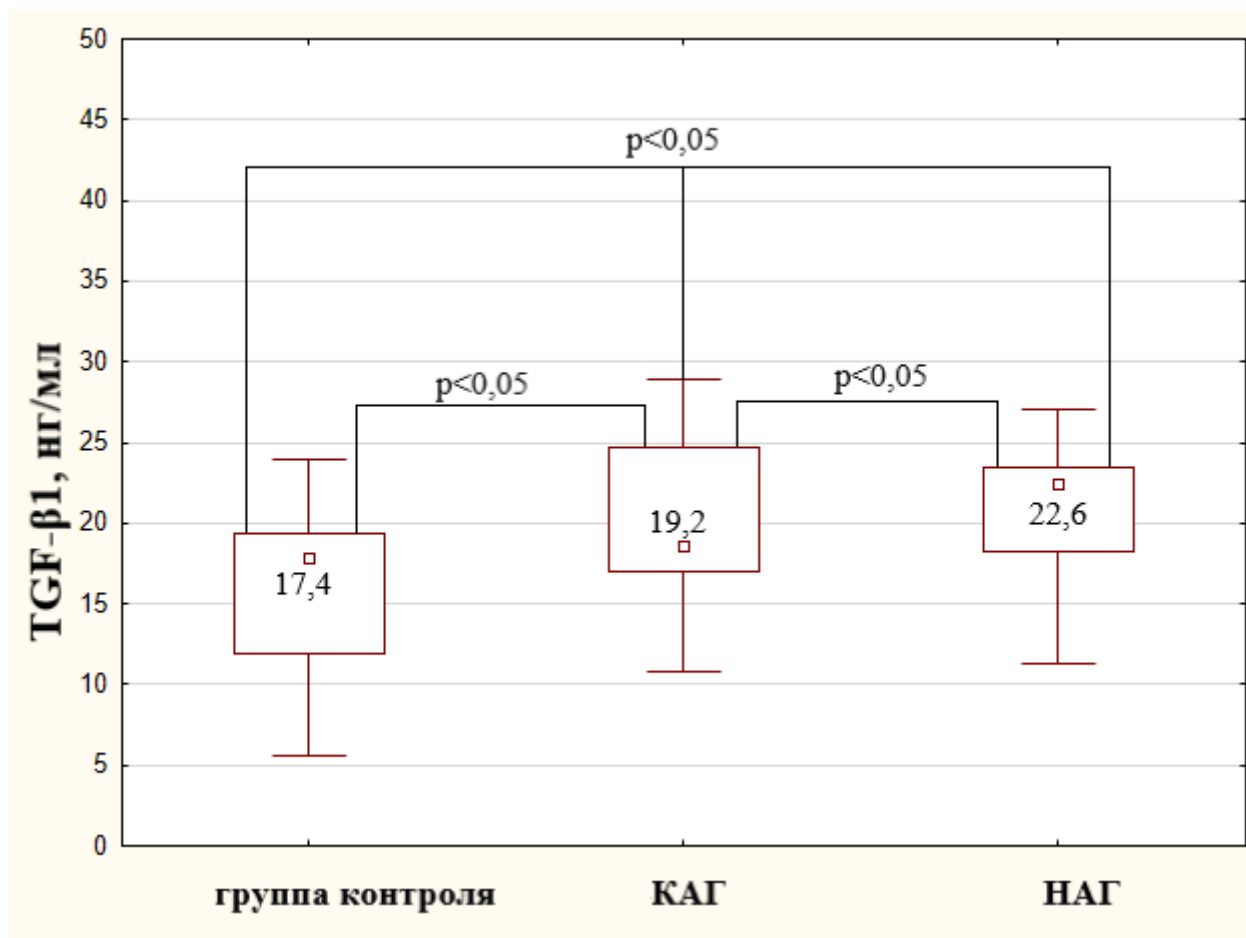


Рисунок 19 - Уровень TGF-β1 в исследуемых группах ($p = 0,03$)

Положительная связь TGF-β1 с уровнем ОХ была найдена во всех группах (КАГ $r=0,430$; НАГ $r= 0, 512$; группа контроля $r= 0,354$; $p < 0,05$). Связь с уровнем ЛПНП была выявлена только в группе НАГ ($r= 0,665$; $p < 0,05$).

Из биохимических показателей положительная связь TGF-β1 была выявлена с уровнем креатинина в крови (КАГ $r=0,307$; НАГ $r= 0,474$; $p < 0,05$) (Рисунок 20 и 21). Для пациентов группы контроля достоверной связи найдено не было. Вероятно, повышение концентрации креатинина при АГ взаимосвязано с сопровождающимся повышением концентрации может отражать ПООГ при АГ. Уровень СКФ так же не имел достоверной связи с САVI.

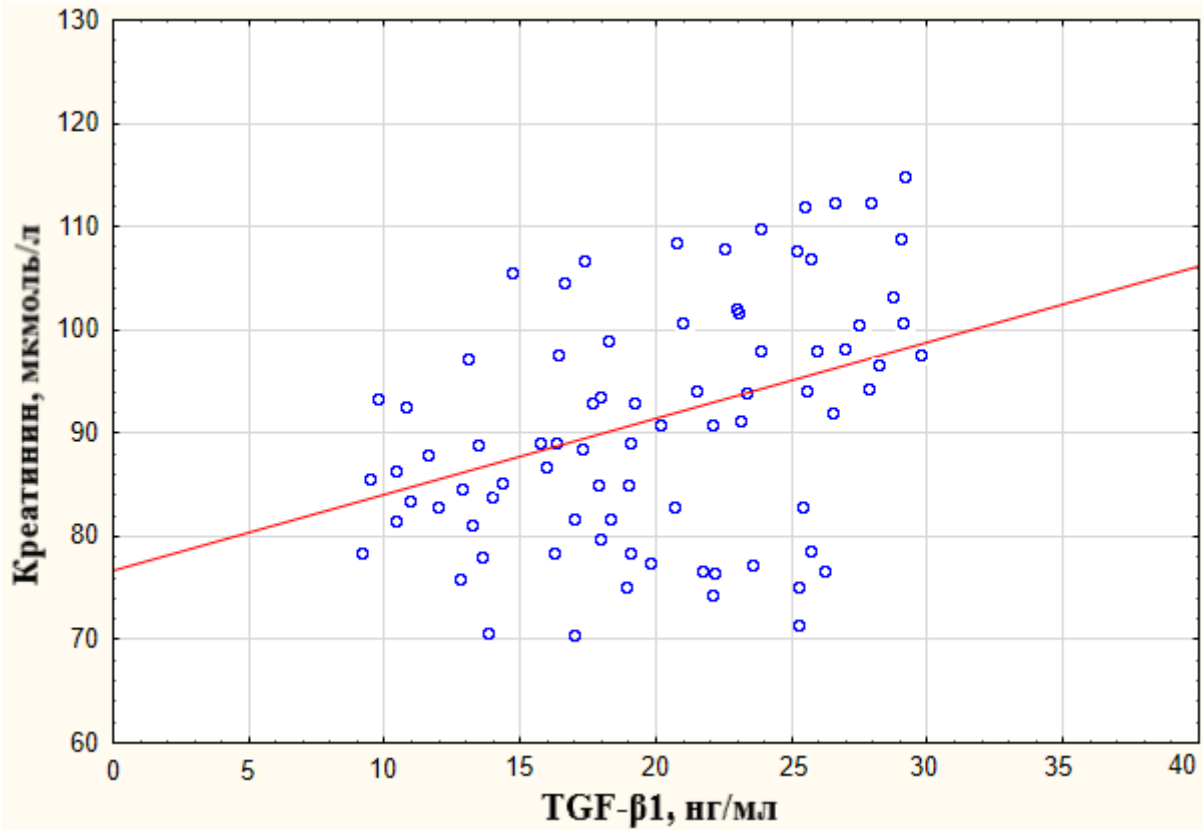


Рисунок 20 - Взаимосвязь TGF-β1 и уровня креатинина в группе КАГ ($r=0.307$; $p=0,022$)

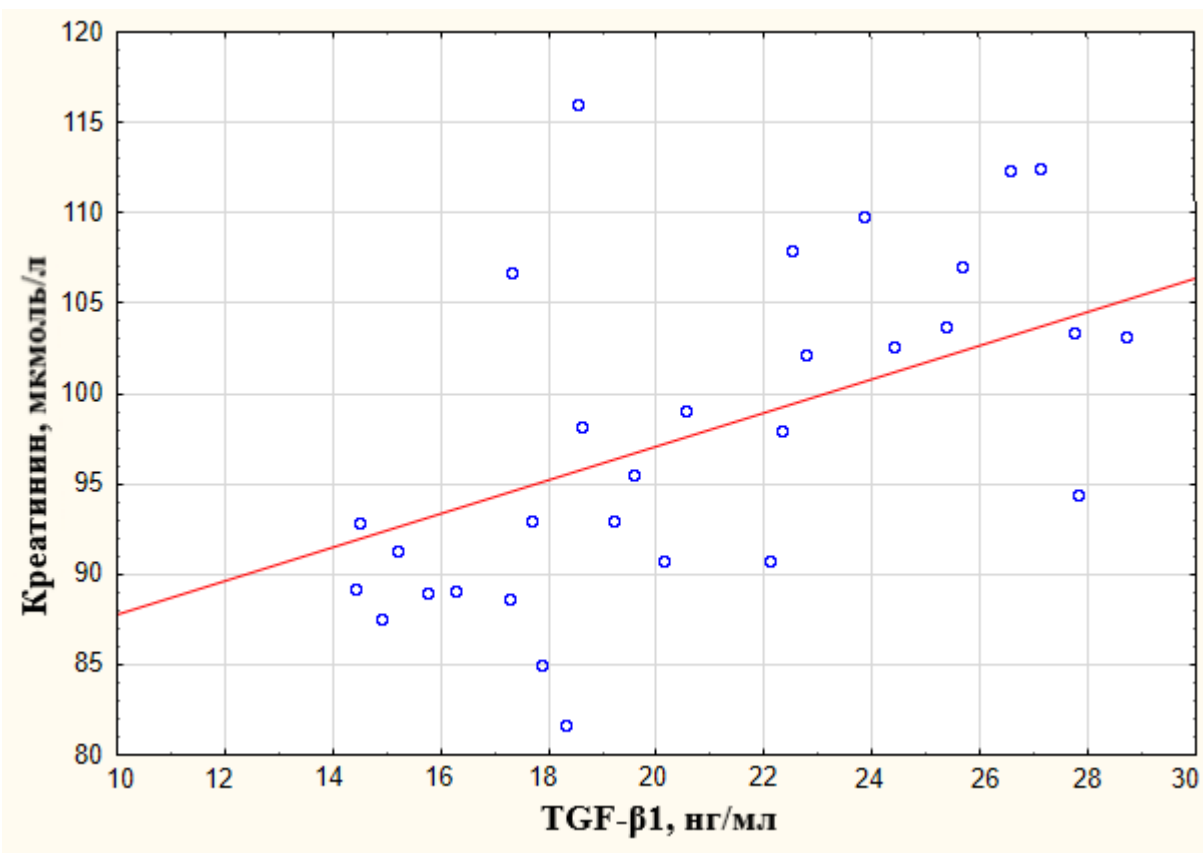


Рисунок 21 - Взаимосвязь TGF-β1 и уровня креатинина в НАГ ($r=0.474$; $p=0,029$)

Достоверная положительная связь TGF- β 1 найдена со средним дневным САД (КАГ $r=0,330$; НАГ $r=0,435$) и со средним дневным ДАД (КАГ $r=0,532$; НАГ $r=0,349$). У здоровых исследуемых значимой связи TGF- β 1 с данными СМАД не отмечалось. Полученные связи могут быть объяснены повышением концентрации ангиотензина II при АГ, который способен стимулировать активность TGF- β 1. Также не было выявлено связи с суточным профилем АД ни в одной из исследуемых групп.

При изучении взаимосвязи между TGF- β 1 и жесткостью сосудистой стенки выявлена достоверная корреляционная связь уровня TGF- β 1 с САVI для пациентов с АГ (КАГ $r=0,777$; НАГ $r=0,753$; $p < 0,05$) (Рисунок 22 и 23), что свидетельствует об участии TGF- β 1 в повышении жесткости сосудистой стенки. В группе контроля такой взаимосвязи получено не было.

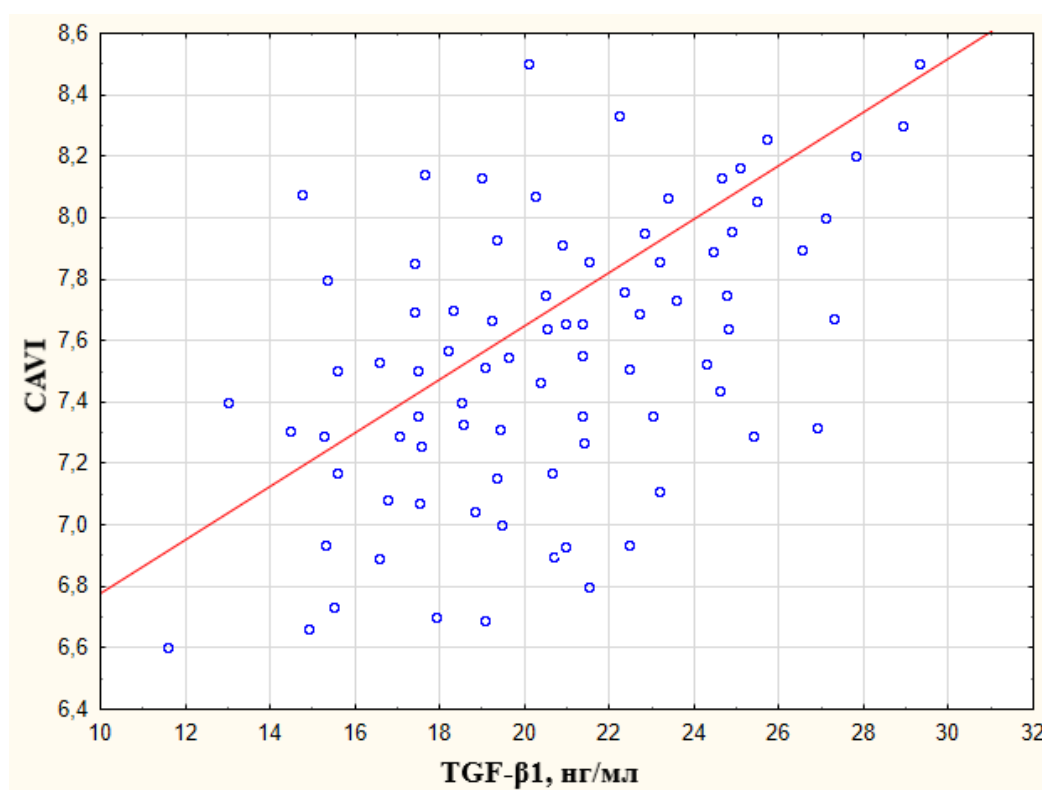


Рисунок 22- Взаимосвязь САVI и TGF- β 1 в группе КАГ $r=0,777$; $p=0,044$

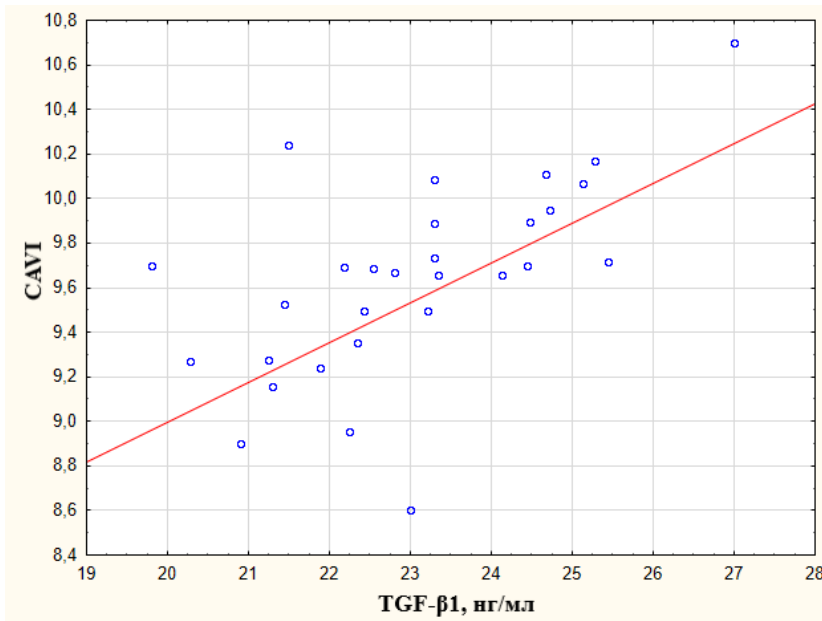


Рисунок 23- Взаимосвязь САVI и TGF-β1 в группе НАГ $r=0,753$; $p=0,045$

Достоверная отрицательная взаимосвязь выявлена так же между ABI и TGF-β1 в группе НАГ ($r = -0,593$; $p = 0,043$) (Рисунок 24). Для пациентов с достижением целевых значений АД данной взаимосвязи получено не было ($r = -0,430$; $p = 0,053$).

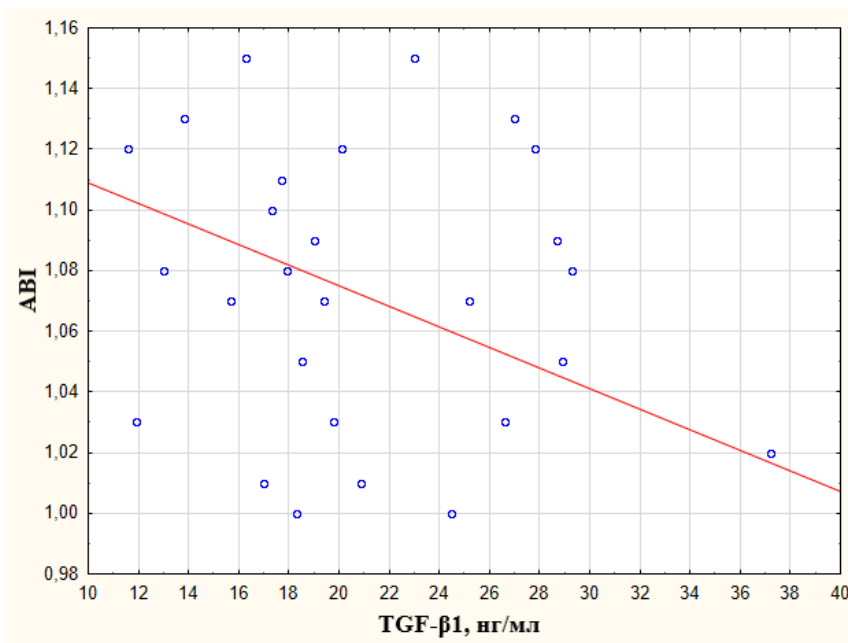


Рисунок 24 - Взаимосвязь ABI и TGF-β1 в группе НАГ; $p=0,04$

Как у пациентов группы КАГ, так и у пациентов группы НАГ выявлялась достоверная корреляционная связь TGF-β1 с ТКИМ (КАГ $r=0,509$; НАГ $r=0,624$; $p < 0,05$). Полученные результаты подтверждают участие TGF-β1 в процессах атеро- и атеросклероза

Связь TGF- β 1 с показателями ЭХО-КГ была достоверной для ИММЛЖ, толщины МЖП, толщины ЗСЛЖ и КДР у пациентов с АГ (Таблица 12). У здоровых исследуемых достоверной связи TGF- β 1 с показателями ЭХО-КГ обнаружено не было.

Таблица 12. Коэффициенты корреляции TGF- β 1 с показателями ЭХО-КГ в исследуемых группах; * $p < 0,05$

Параметр	Группа I (КАГ) n=80	Группа II (НАГ) n=30	Группа III контроля n=30
ИММЛЖ, г\м ²	0,555*	0,503*	0,023
Толщина МЖП, мм	0,482*	0,526*	0,310
Толщина ЗСЛЖ, мм	0,308*	0,410*	0,015
КДР, мм	0,688*	0,512*	0,03

При оценке наличия или отсутствия ДД было выявлено, что у пациентов в группе КАГ 65 % больных имели ДД, а 35 % - нет. При этом отмечалась достоверная разница в уровнях TGF- β 1 между данными группами ($p < 0,05$) (Рисунок 25). В группе НАГ количество пациентов с ДД достигало 70 %, однако разницы в уровне TGF- β 1 между пациентами с наличием или отсутствием ДД в группе НАГ найдено не было ($p > 0,05$).

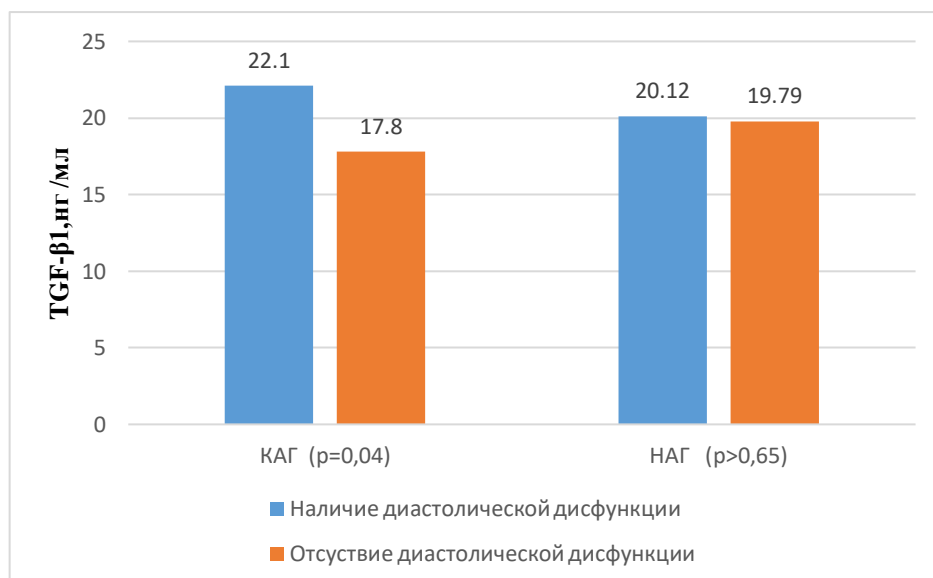


Рисунок 25 - Сравнение медиан уровня TGF- β 1 у пациентов с наличием и отсутствием диастолической дисфункции в группах КАГ и НАГ

По результатам проведенного однофакторного регрессионного анализа было выявлено, что у больных АГ с величиной TGF- β 1 наиболее достоверно взаимосвязаны: ИММЛЖ ($p < 0,05$), САVI ($p < 0,05$) и уровень креатинина ($p < 0,05$) (Таблица 13).

Таблица 13 – Факторы, влияющие на уровень TGF- β 1 по данным регрессионного анализа

Показатель	Бета	Стандартная ошибка бета	В	Стандартная ошибка В	р
ИММЛЖ, г\м ²	0,53	0,21	0.10	0,03	0,02
САVI	0,70	0,23	6.8	1,62	0,009
Креатинин, мкмоль/л	0,35	0,14	0.23	0.137	0,02

Кроме того, обнаружена связь TGF- β 1 с СВ в группе КАГ ($r=0,649$; $p < 0,05$) и в группе НАГ ($r = 0,753$; $p < 0,05$). Анализируя полученные данные, мы поделили пациентов на подгруппы, в которых разница между паспортным возрастом и сосудистым возрастом составляет от 1 до 5 лет, 5-10 лет и больше 10 лет. В случае КАГ пациентов с разницей сосудистого и паспортного возраста более 10 лет не было. При сравнении уровня TGF- β 1 между подгруппами была обнаружена достоверная разница у пациентов с КАГ и у пациентов с НАГ в зависимости от разницы между сосудистым и паспортным возрастом (Рисунок 26 и 27).

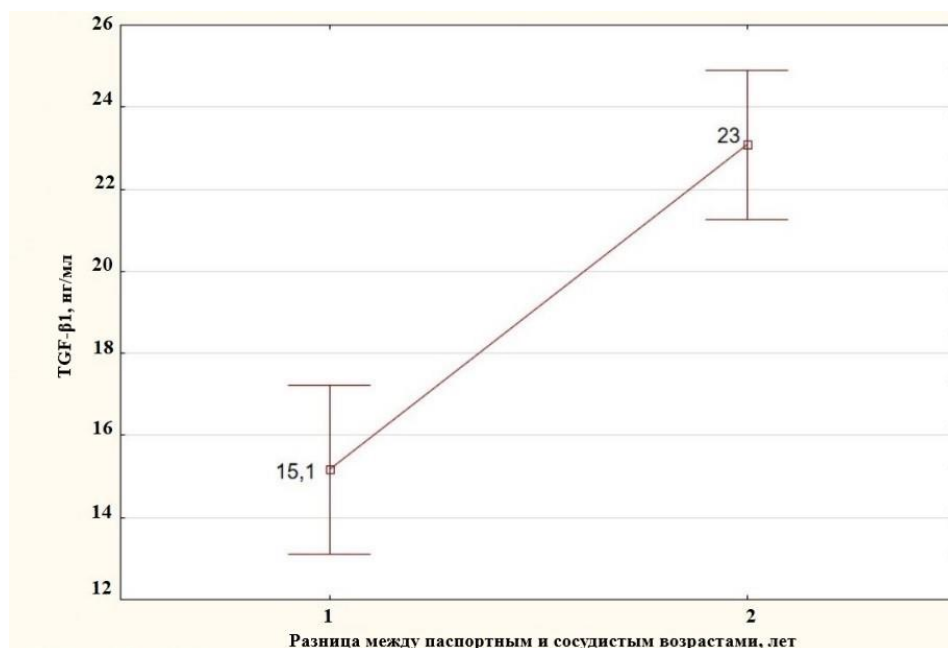


Рисунок 26 – Уровень TGF-β1 при КАГ в зависимости от разницы между сосудистым и паспортным возрастом в группе 1 - от 1 до 5 лет, в группе 2 - от 5 до 10 лет ($p=0,0324$)

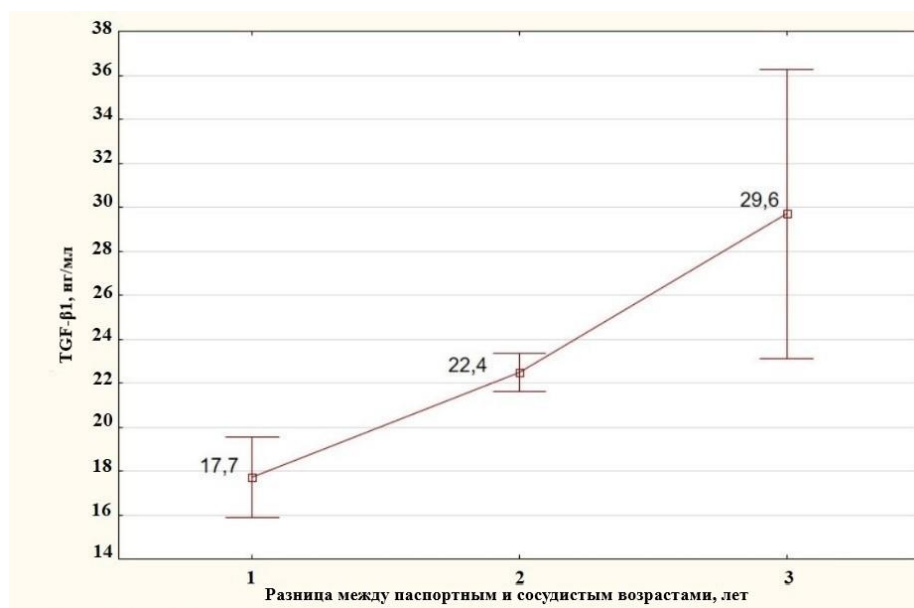


Рисунок 27 Уровень TGF-β1 при НАГ ($p=0,0312$) в зависимости от разницы между сосудистым и паспортным возрастом в группе 1- от 1 до 5 лет; 2 от 5 до 10 лет; 3 > 10 лет.

Дополнительно мы оценили средние значения ИММЛЖ, креатинина, САVI и выявили, что в каждой возрастной группе средние значения возрастали и были достоверно различны ($p < 0,05$) (Рисунок 28, 29 и 30).

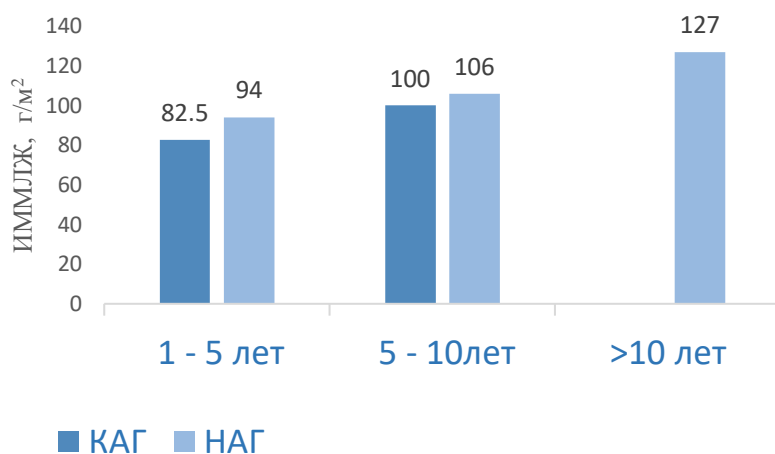


Рисунок 28 – Средние значения ИММЛЖ в зависимости от разницы между паспортным и сосудистым возрастом КАГ и НАГ; $p < 0,05$

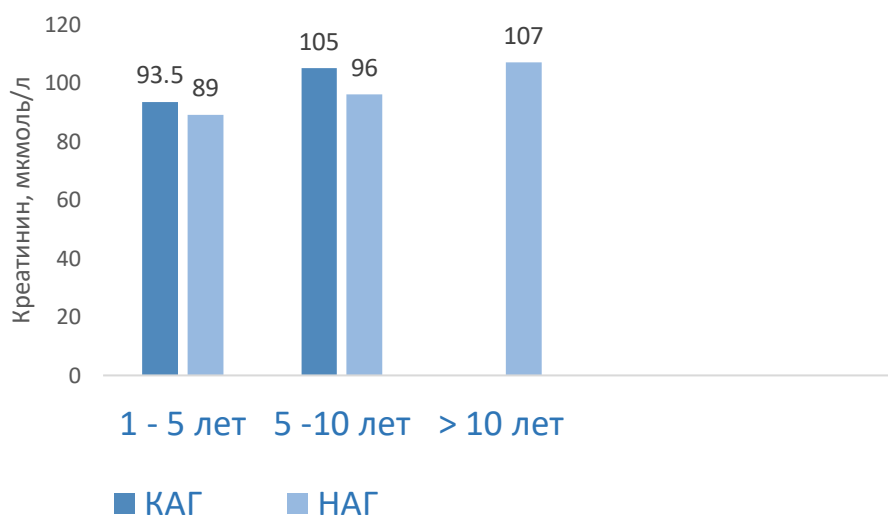


Рисунок 29 – Средние значения уровня креатинина в зависимости от разницы между паспортным и сосудистым возрастом КАГ и НАГ; $p < 0,05$

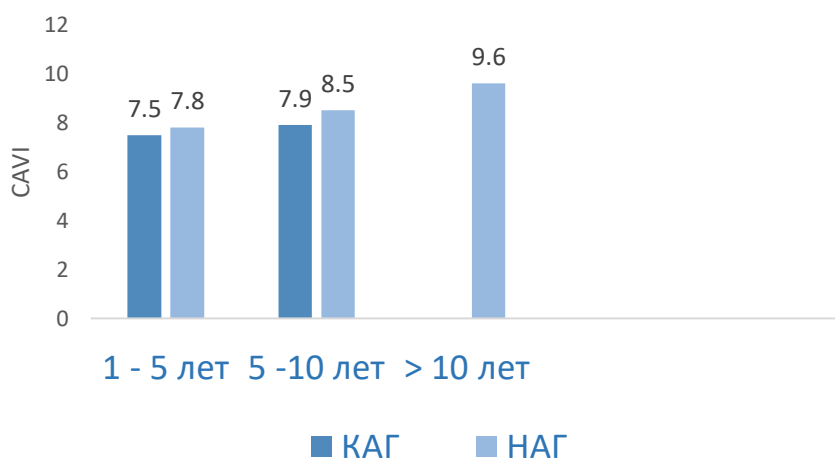


Рисунок 30 – Средние значения CAVI в зависимости от разницы между паспортным и сосудистым возрастом в группах КАГ и НАГ; $p < 0,05$

Таким образом, полученные данные свидетельствующие об участии TGF- β 1 в повышении жесткости сосудистой стенки, увеличении СВ и поражении органов-мишеней при АГ.

3.5. Особенности микроциркуляции у больных с АГ и взаимосвязь с TGF- β 1

При анализе данных полученных при выполнении ЛДФ максимальное значение М, отражающее величину средней перфузии отмечалось группе КАГ 22,3[19,9;24,3]. Самое низкое значение М было отмечено в группе НАГ 18,5[17;18,6]. В группе контроля отмечалось промежуточное значение 19,2[18,6;23]. При этом во всех трех группах отмечалась достоверная межгрупповая разница ($p = 0,03$).

Уровень средней модуляции кровотока оценивался с помощью показателя σ , значение которого в группе НАГ составило 0,95[0,90;1,40] и достоверное не отличалось от группы контроля 0,96[0,9;1,1]. Значение σ в группе КАГ было максимально высоким в группе и равнялось 1,43[0,95;2,29] ($p = 0,02$), что свидетельствует об интенсивном функционировании регуляторных механизмов МКЦ у данных пациентов в противовес группе НАГ, где значение σ было минимальным.

Третий показатель базовой МКЦ - K_v так же был максимальным в группе КАГ 5,75[4,95;10,22], при этом он отличался во всех трех исследуемых группах (Таблица 14). Максимальное его значение в группе КАГ свидетельствует о максимальной напряженности факторов регуляции в системе МКЦ.

Таблица 14 – Базовые показатели микроциркуляции

Параметр	Группа I (КАГ) n=80	Группа II (НАГ) n=30	Группа III контроля n=30	p
М	22,3[19,9;24,3]	18,5[17;18,6]	19,2[18,6;23]	p I, II, III < 0,05

σ	1,43[0,95;2,29]	0,95[0,90;1,40]	0,96[0,9;1,1]	p I, II < 0,05 p II, III > 0,05 p I, III < 0,05
Kv	5,75[4,95;10,22]	4,67[4,09;7,04]	4,5[3,3;5,6]	p I, II, III < 0,05

Показатель шунтирования не имел достоверных различий между группами (p I, II, III > 0,05).

На втором этапе были проанализированы результаты вейвлет-анализа ЛДФ, в ходе которого были оценены величины максимальных амплитуд (А) колебаний МКЦ в пределах конкретных частотных диапазонов. Так же на этом этапе был определен функциональный вклад различных амплитуд (А) в величину средней перфузии. Расчет данного вклада проводился по формуле: $A_{max}/M * 100\%$. Вторым расчетным показателем являлся вклад амплитуд в модуляцию тканевой перфузии, рассчитываемый по формуле $A_{max}/3\sigma * 100\%$ (Таблица 15).

Таблица 15 - Данные амплитудно–спектрального анализа

Параметр	Группа I (КАГ) n=80	Группа II (НАГ) n=30	Группа III контроля n=30	p
A(э) max	0,79 [0,57;0,81]	0,37[0,29;0,43]	0,75[0,41;0,81]	p I, II < 0,05 p I, III > 0,05 p II, III < 0,05
A(н) max	0,8 [0,67;0,99]	0,31[0,29;0,35]	0,65[0,54;0,77]	p I, II < 0,05 p I III > 0,05 p II, III < 0,05
A(м) max	0,61 [0,5;0,79]	0,36[0,27;0,4]	0,52[0,41;1,1]	p I, II < 0,05 p I III > 0,05 p II, III < 0,05
A(д) max	0,26 [0,22;0,35]	0,23 [0,2; 0,35]	0,3[0,22;0,36]	p I, II, III > 0,05

A(c) max	0,55 [0,47;1,24]	0,65[0,55;0,84]	0,4[0,3 ;0,55]	p I, II, III >0,05
A(э) max/3σ x 100 %	11,59 [11,29;11,89]	9,55[8,80;10,17]	26,04[10,76;32,5]	p I, II, III <0,05
A(н) max/3 σ x 100 %	14,15 [12,05;17,87]	9,76[6,86;10,17]	22,56[14,17;30,9]	p I, II, III <0,05
A(м) max/3 σ x 100 %	10,51 [9,91;11,05]	9,47[8; 9,8]	18,05[16,46;28,8]	p I, II, III <0,05
A(д) max/3 σ x 100 %	5,28 [4,06;5,82]	7,01[5,47;8,66]	8,83[7,87;12,5]	p I, II, III >0,05
A(c) max/3 σ x 100 %	11,24[6,90;17,93]	8,83[7,87;12,5]	7,01[5,47;8,66]	p I, II <0,05 p I, III <0,05 p II, III >0,05
A(э) max/M x 100 %	3,32 [2,52;4,21]	2,189[1,55;2,22]	3,21[1,77;4,03]	p I, III >0,05 p I, II < 0,05 p II, III < 0,05
A(н) max/M x 100 %	3,05[2,33;3,49]	1,64[1,55;1,89]	3,74 [2,64;4,82]	p I, II, III <0,05
A(м) max/M x 100 %	2,69 [1,97;3,96]	1,86 [1,45;2,11]	2,79[1,62;4,76]	p I, II, III >0,05
A(д) max/M x 100 %	1,10 [1,10;1,68]	1,36 [1,08;1,85]	1,29[0,87;1,93]	p I, II, III >0,05
A(c) max/M x 100 %	2,48 [2,07;5,5]	2,36 [1,61;2,91]	2,57[2,38;4,51]	p I, II, III >0,05

Максимальные амплитуды всех активных колебаний были достоверно снижены в группе НАГ, по сравнению с группой КАГ и по сравнению с группой контроля. Различий между максимальными значениями пассивных амплитуд выявлено не было.

Оценка функционального вклада различных амплитуд (A) в перфузию ($A_{max}/M \cdot 100\%$) выявила отсутствие межгрупповых различий в показателях сердечных A(c), дыхательных A(д) и миогенных A(м) колебаний. Достоверно различным во всех трех группах был вклад нейрогенных колебаний A(н), при этом минимальное его значение отмечено в группе НАГ, что свидетельствует о

возрастании влияниями симпатической адренергической иннервации и развитии вазоспазма. В группе НАГ так же отмечено минимальное значение вклада в перфузию эндотелиальных колебаний, что свидетельствует о развитии наиболее выраженной ЭД по сравнению с остальными группами. В группе КАГ $A(\varepsilon)/M*100\%$ был равен группе контроля. При оценке вклада амплитуд (А) в модуляцию кровотока ($A_{max}/3\sigma *100\%$) отмечено достоверное снижение вклада активных амплитуд в группах КАГ и НАГ по сравнению со здоровыми исследуемыми (Рисунок 31). При этом наименьший вклад активных амплитуд отмечается в группе НАГ. Вклад сердечных А(с) амплитуд был увеличен в группе КАГ по сравнению со всеми остальными группами. Вклад А(д) не имел достоверных различий между всеми группами.

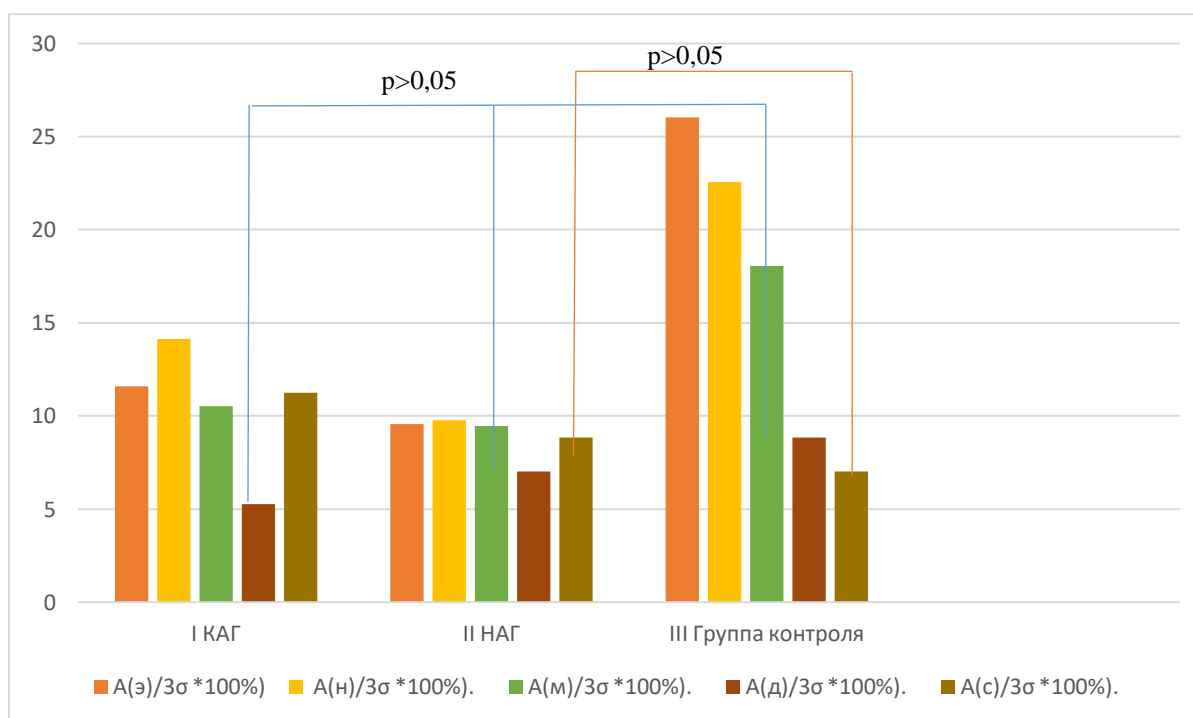


Рисунок 31 - Вклад амплитуд активных и пассивных факторов регуляции тканевой перфузии ($A_{max}/3\sigma *100\%$) ($p < 0,05$)

Таким образом, регуляция тканевой перфузии осуществляется за счет пассивных механизмов регуляции, о чем свидетельствует увеличением А(с), и снижение вклада всех активных механизмов А(э), А(м), А(н) в группе КАГ. В

группе НАГ отмечено снижение как активных, так и пассивных факторов регуляции перфузии и в целом снижение перфузии.

На третьем этапе исследования анализировались данные окклюзионной пробы. Наименьшее среднее значение перфузии в ходе артериальной окклюзии ($M_{окл}$) наблюдалось в группе НАГ 15,3[15,1;16]. В этой же группе отмечалось наименьшее значение $M_{макс}$ 20,1[19,6;21,1]. Максимальное значение ΔM отмечено в группе КАГ 2,7[2,07;5,4] по сравнению с остальными изучаемыми группами. Данный показатель отражает увеличение числа функционирующих капилляров в группе КАГ, по сравнению с группой НАГ 2[1,6;2,2], где данный показатель был минимальным. При этом не отмечалось значимой разницы между группой КАГ и группой контроля (Таблица 16). Полученный результат свидетельствует о снижении резервных возможностей МКЦ у больных с АГ по сравнению со здоровыми исследуемыми.

Таблица 16 - Анализируемы параметры окклюзионной пробы в исследуемых группах

Параметр	Группа I (КАГ) n=80	Группа II (НАГ) n=30	Группа III контроля n=30	p
M исх	22,3[19,9;24,3]	18,5[17;18,6]	19,2[18,6;23]	p I, II, III < 0,05
Mокл	18,7[17;21]	15,3[15,1;16]	17[16,5;20,3]	p I, II, III > 0,05
M макс	24,6[22,1;26,1]	20,1[19,6;21,1]	24,1[21,6;26,4]	p I, II, III > 0,05
$\Delta M = M_{исх} - M_{окл}$	2,7[2,07;5,4]	2[1,6;2,2]	2,4[2;3,2]	p I, II, III < 0,05
РКК, %	114[112;116]	111[110;112]	130[111;125]	p I, II, > 0,05 p I, III, < 0,05 p II, III, < 0,05

Значение РКК составило 114[112;116] для группы КАГ и не отличалось достоверно от группы НАГ 111[110;112]. Пациенты группы контроля имели достоверно более высокое значение РКК по сравнению с пациентами КАГ и НАГ (p=0,03).

При корреляционном анализе была выявлена достоверная отрицательная связь показателя М с вкладом нейрогенных колебаний в величину средней перфузии $(A(n) \max/M \times 100 \%)$ ($r=-0,828$ $p < 0,05$) в группе КАГ, что свидетельствует о увеличении показателя М независимо от амплитуд нейрогенной модуляции кровотока, то есть независимо от активного фактора модуляции кровотока.

При проведении корреляционного анализа была обнаружена достоверная связь $A(c)$ с уровнями TGF $-\beta 1$ и индексом САVI в группах пациентов с АГ (Таблица 17 и 18). В группе контроля связей найдено не было. $A(c)$ является показателем, отображающим регуляцию кровотока за счет пульсовой волны, то есть зависит от показателя жесткости сосудистой стенки, что согласуется с полученным нами результатом: $A(c)$ зависит от уровня жесткости сосудистой стенки – индекса САVI. Известные данные свидетельствующие о участии TGF $-\beta 1$ в ремоделировании сосудов так же имеют объяснения в наших результатах: чем выше TGF $-\beta 1$ тем выше жесткость сосудистой стенки крупных артерий, тем выше $A(c)$, то есть модуляция МКЦ за счет амплитуды пульсовых волн.

Таблица 17 - Коэффициенты корреляции САVI с амплитудами колебаний кровотока; * $p < 0,05$

Параметр	Группа I (КАГ) n=80	Группа II (НАГ) n=30	Группа III контроля n=30
$A(\varepsilon) \max$	0,351	0,321	0,044
$A(n) \max$	0,471	0,486	0,241
$A(m) \max$	0,122	0,655	0,365
$A(d) \max$	0,216	0,365	0,555
$A(c) \max$	0,451*	0,388*	0,029

Таблица 18- Коэффициенты корреляции TGF – β 1 с амплитудами колебаний кровотока; * $p < 0,05$

Параметр	Группа I (КАГ) n=80	Группа II (НАГ) n=30	Группа III контроля n=30
A(э) max	0,651	0,099	0,807
A(н) max	0,254	0,034	0,629
A(м) max	0,122	0,082	0,182
A(д) max	0,001	0,355	0,474
A(с) max	0,410*	0,389*	0,705

3.6. Эндотелин-1 и эндотелиальная дисфункция

Средняя концентрация ЭТ-1 в группе КАГ составила 5,21[4,78;5,4] пг/мл и была достоверно выше чем в группе контроля, где его концентрация составила 0,8 [0,78;1,2]. В группе НАГ значение ЭТ-1 было значимо выше, чем в группе КАГ или группе контроля и равнялось 6,07[4,57;7,78] пг/мл.

Из всех биохимических показателей положительна связь была найдена с лишь с уровнем ЛПНП в группе НАГ ($r=0,807$; $p < 0,05$) (Рисунок 32). В группе контроля и группе КАГ достоверной связи между уровнем ЭТ - 1 и биохимическими показателями крови найдено не было.

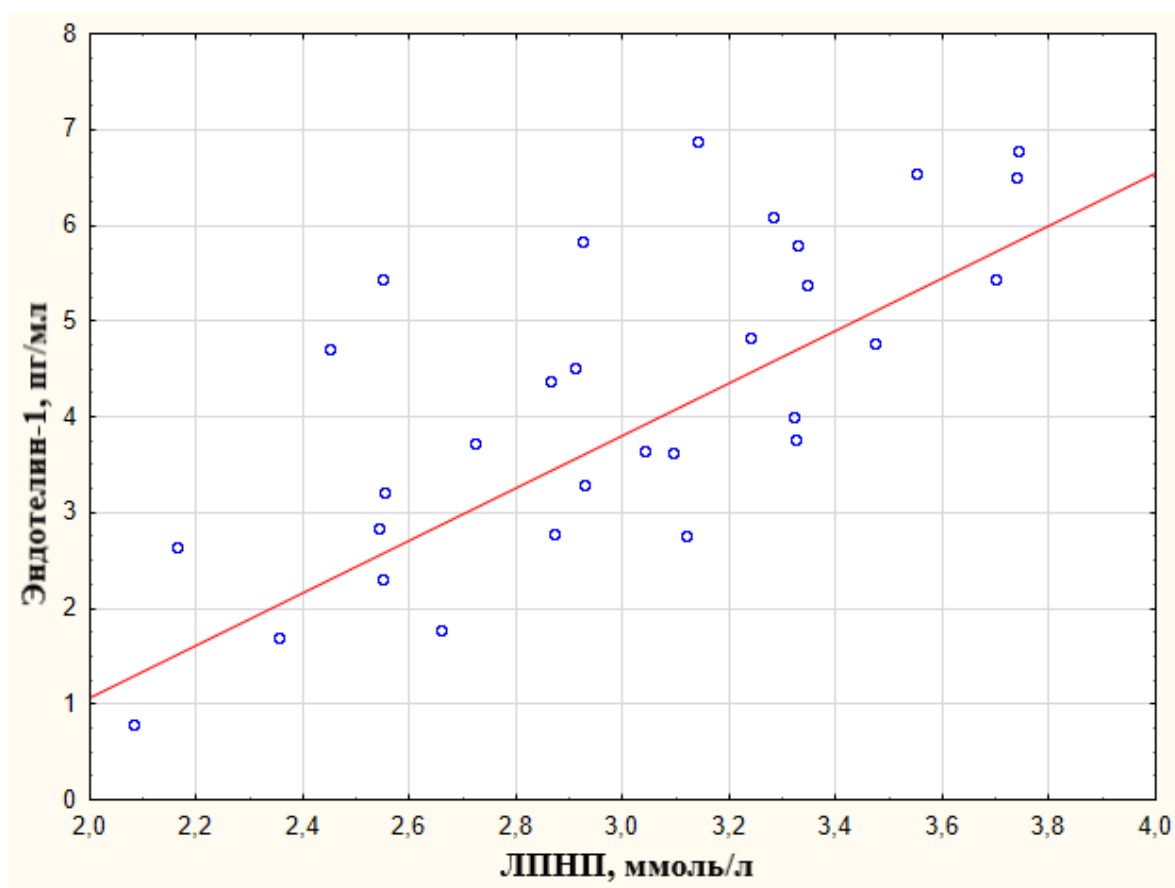


Рисунок 32- Взаимосвязь ЛПНП и уровня ЭТ-1 в группе НАГ; $r=0,807$; $p < 0,05$

Данные УЗДГ БЦА выявили достоверную корреляционную связь ЭТ-1 с ТКИМ в группе КАГ (I $r= 0,497$; $p < 0,05$) и в группе НАГ (II $r=0,649$; $p < 0,05$). Степень стеноза БЦА так же имела взаимосвязь с концентрацией ЭТ -1(КАГ $r=0,954$; НАГ $r=0,954$; p КАГ, НАГ $p < 0,05$).

При анализе взаимосвязи ЭТ- 1 и данных СМАД выявлена достоверная связь ЭТ-1 со средним ночным САД (КАГ $r = 0,700$; НАГ $r=0,769$; $p < 0,05$), средним ночным ПД (КАГ $r=0,695$; НАГ $r=0,848$; $p < 0,05$) и средним дневным САД (НАГ $r=0,660$; $p < 0,05$).

Выявлена сильная отрицательная связь между уровнем ЭТ-1 и ФВ ЛЖ в группе II $r=-0,724$; $p < 0,05$ (Рисунок 33).

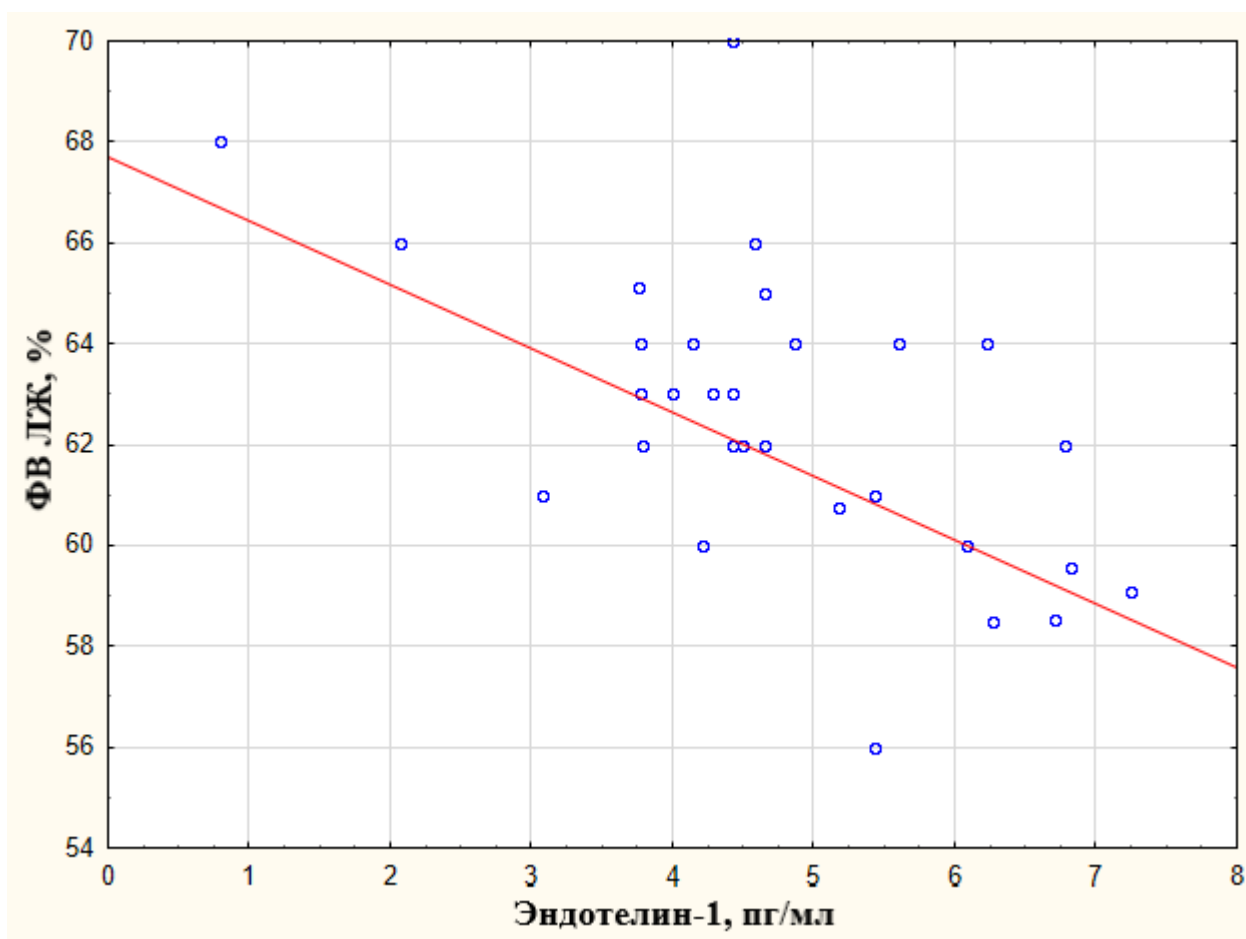


Рисунок 33 – Взаимосвязь ФВ ЛЖ и уровня ЭТ-1 в группе НАГ; $r=-0,724$, $p < 0,05$

Результаты ОС выявили достоверную взаимосвязь между уровнем ЭТ -1 и уровнем САVI в группе КАГ ($r=0.395$; $p=0,02$) и в группе НАГ ($r=0.340$; $p=0,03$). Результаты ЛДФ показали достоверную взаимосвязь амплитуд эндотелиальных колебаний с уровнями ЭТ-1 в группе КАГ ($r= -0,437$; $p=0,03$) и в группе НАГ ($r=-0,537$; $p=0,02$). Данные результаты свидетельствуют об вовлечении ЭД как в процессы ремоделирования крупных сосудов, так и в процессы, регулирующие кровотоки на микроциркуляторном уровне.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

На сегодняшний день многочисленными исследованиями показано, что повышение АД сопровождается ремоделированием стенки сосудов, что неуклонно ведет к снижению ее эластических свойств и повышению жесткости [168]. По результатам нашего исследования индекс жесткости сосудов САVI был повышен как у больных в группе КАГ, так и у больных в группе НАГ по сравнению с группой контроля. У пациентов с НАГ уровень жесткости был значительно выше, чем в остальных группах и достигал максимального значения. В исследовании Shibata T et al. было обследовано 47 человек с диагнозом АГ без достижения целевых значений АД (без предшествующей терапии или с неадекватной терапией) и показано, что среднее значение САVI было увеличено и составило $9,7 \pm 1,0$. Скорректировав антигипертензивную терапию, через 12 месяцев авторы обнаружили снижение САVI до $9,1 \pm 1,2$. Однако, показатель улучшился, но так и не достиг нормальных значений [169]. Таким образом, они показали увеличение жесткости сосудистой стенки у пациентов с неконтролируемым течением АГ с последующим неполным восстановлением на фоне правильно подобранной лекарственной терапии в течение года. Это согласуется с полученными нами результатами: в группе КАГ жесткость сосудистой стенки лучше, чем в группе НАГ, но хуже, чем в группе контроля. Можно предположить, что неполное восстановление на фоне терапии связано или с недостаточным временем наблюдения (год), или с частично необратимым процессом в стенке сосуда.

Известно, что увеличение жесткости сосудов происходит не только у пациентов с АГ, но и в процессе естественного старения [170]. Во всех трех исследуемых нами группах была найдена связь индекса САVI с паспортным возрастом пациентов, что подтверждает увеличение жесткости сосудистой стенки, происходящее неизбежно с возрастом в течение жизни. В крупномасштабной работе в японской популяции были исследованы 32,627 человек в возрасте от 20 до 74 лет и поделены на группы с ССЗ и без [171]. По результатам анализа

проведенного исследования было установлено, что в группе пациентов без ССЗ среднее значение САVI возрастало по мере увеличения возраста исследуемых. В российской популяции на данный момент исследований в похожем объеме проведено не было, однако результаты нашей работы согласуются с данными японского популяционного исследования.

При проведении корреляционного анализа была найдена достоверная положительная связь САVI с уровнем глюкозы лишь в группе КАГ. Atsuko Tsuboi и коллеги изучили взаимосвязь САVI и постпрандиального уровня глюкозы через 1 час после пищевой нагрузки и установили достоверную корреляцию между данными показателями [172]. Вероятно, полученный нами результат можно объяснить влиянием глюкозы на повышение сосудистой жесткости, а отсутствие такой связи у пациентов в НАГ – с преобладанием других факторов, влияющих на уровень жесткости сосудистой стенки. На сегодняшний день известно о взаимосвязи между сахарным диабетом и уровнями ригидности сосудов [173], но ни у одного из исследуемых нами пациентов не был подтвержден диагноз сахарный диабет.

В клинической практике индекс САVI имеет существенное значение для оценки поражения органов-мишеней [174].

Одним из важных органов, претерпевающих изменения при АГ, являются почки. По нашим данным СКФ в группах КАГ и НАГ была ниже, чем у пациентов группы контроля. При этом отрицательная связь САVI с СКФ, подтверждает возможное использование данного индекса в качестве маркера ПООГ. Взаимосвязь между нарушением функции почек и САVI может быть объяснена развитием процессов атеросклероза как в магистральных артериях, так и в почечных сосудах у пациентов с АГ. Объясняют этот факт избыточной секрецией ренина, стимулирующего процессы атеросклероза у пациентов с АГ [175]. К. Nakamoto и его коллеги провели оценку взаимосвязи самого точного маркера поражения почек цистатина С и САVI у пациентов с наличием факторов риска ССЗ и пришли к выводу, что повышение жесткости сосудистой стенки играет значимую роль в развитии поражения почек [176].

Нами показано, что индекс САVI коррелировал с ТКИМ в группе КАГ, но не в группе НАГ. Этот факт дает основание предполагать, что индекс САVI в наибольшей степени отображает процессы атеросклероза, преобладающие в группе КАГ, а не процессы атеросклероза, преобладающие в группе НАГ, где количество пациентов с наличием атеросклеротических бляшек превышало таковое в группе КАГ. При этом не было найдено связи САVI со степенью стеноза БЦА артерий, уровнем ОХ и иными липидными фракциями ни в одной из групп. Данные литературы по этому вопросу противоречивы: часть исследований сообщает о САVI, как о маркере атеросклероза, но другие это опровергают и предлагают использовать САVI в качестве маркера атеросклероза. Полученные нами результаты скорее свидетельствуют в пользу использования САVI для оценки развития атеросклероза.

Одним из наиболее значимых преимуществ САVI является отсутствие связи с уровнем АД в момент измерения, что помогает избежать получения результатов, характеризующихся ложным повышением жесткости сосудистой стенки в момент повышенного АД [177]. Благодаря данному преимуществу полученные значения могут быть соотнесены с развивающимися у больных морфологическими изменениями сосудов. При анализе данных СМАД не получено достоверной связи с показателями АД, кроме среднего ночного САД в группе НАГ. Наибольшее количество связей было найдено с ПД как в группе КАГ, так и в группе НАГ, что совпадает с данными литературы, так как именно повышение ПД отражает увеличение жесткости сосудистой стенки [178]. У здоровых лиц данной связи между САVI и показателями СМАД не получено.

Существует мнение, что АГ представляет собой ускоренную форму сосудистого старения [179]. Результаты нашего исследования подтверждают это предположение: максимальный уровень жесткости сосудистой стенки, как золотого стандарта оценки СВ, наблюдался в группе НАГ. Следует отметить, что все исследуемые нами пациенты были сопоставимы по паспортному возрасту, но не сопоставимы по расчетному СВ, который достоверно отличался во всех исследуемых группах. Максимальное значение СВ зафиксировано в группе НАГ.

При этом сравнение сосудистого и паспортного возрастов выявило значительное повышение сосудистого относительно паспортного у пациентов с АГ, максимальная разница выявлена также в группе НАГ. В группе контроля уровни сосудистого и паспортного возрастов совпали. Полученные данные свидетельствуют о том, что АГ способствует более выраженному старению сосудов по сравнению с нормой, при этом неконтролируемое течение АГ увеличивает это старение как по сравнению с нормой, так и по сравнению с контролируемым течением АГ.

Вопросы сосудистого старения становятся все более и более актуальными и все больше работ посвящено этому вопросу. Известно, что в одном и том же возрасте состояние здоровья различных пациентов может отличаться и паспортный возраст, зачастую, не отражает истинное ПООГ при АГ или истинный риск ССО. Более ускоренное старение способствует увеличению и рисков ССО [180]. Традиционным фактором риска является возраст, однако процесс старения у всех индивидуумов развивается с разной скоростью. С целью большей персонализации подхода и оценки ССО рядом ученых было принято решение использовать сосудистый возраст вместо паспортного в общеизвестных шкалах расчета риска ССО. В работах Логачевой И. В [181] и Протасова К.В. [182] для оценок рисков использовали СВ, полученный с помощью расчетных шкал, основанных на факторах риска ССО (уровень АД, ОХ, ЛПОНП, глюкозы и т.д.), не отражающих напрямую морфологические изменения в сосудах. Определяемый нами СВ измеряется инструментально и представляет собой один из тканевых маркеров старения – показатель повышенной жесткости сосудистой стенки. Мы определили риск ССО по Фрамингемской шкале с использованием сосудистого и паспортного возрастов. Было обнаружено, что при использовании взамен паспортного возраста сосудистого, треть пациентов в обеих группах переходила в группу с более высоким риском ССО. Полученный результат свидетельствует о недооцененности степени риска у ряда больных. В свою очередь недооценённый риск, может влиять на выбор тактики ведения пациентов и как следствие недостаточная терапия или ее неправильный выбор способен ухудшать прогноз, а значит и выживаемость.

Весьма перспективным в данном плане становится изучение СВ с целью оценки ПООГ. В нашей работе в обеих группах пациентов с АГ выявлена достоверная положительная связь СВ с такими показателями как ТКИМ, КСО, СКФ, а в группе НАГ еще и с толщиной ЗСЛЖ и МЖП, в то время как, паспортный возраст коррелировал лишь с ТКИМ и СКФ. Можно полагать, что это свидетельствует об увеличении толщины стенок ЛЖ, утолщении меди сосуда, прогрессировании ХБП и ДД по мере сосудистого старения. Оценка взаимосвязи СВ и ПООГ была проведена и ранее. В работе Остроумовой О.Д. и соавт. было рекомендовано более рациональное использование сосудистого возраста вместо паспортного с целью оценки ПООГ [183], СВ в данной работе, однако, был определен по данным Фрамингемской шкалы, то есть не по золотому стандарту оценки СВ.

Полученные результаты дают основание полагать, что взаимосвязь СВ с поражением органов-мишеней при АГ выражена в большей степени, чем взаимосвязь паспортного возраста.

По итогам определения индекса АВІ в группе НАГ отмечается достоверное более низкое значение в сравнении с остальными группами. В группе КАГ отмечено более высокое значение АВІ в сравнении с НАГ, однако между КАГ и группой контроля достоверной разницы выявлено не было. Полученные данные свидетельствуют о большей вероятности развития субклинического атеросклероза в группе без достижения целевых значений АД, необходимо отметить, что в данной группе были максимальными значения уровня ОХ и ЛПНП. Пациенты, имеющие контролируемое течение АГ были близки по индексу АВІ к здоровым исследуемым, а значит выраженность или частота субклинического поражения артерий у них проявляется в меньшей степени. Следует отметить, что ни одна из исследуемых групп не принимала гиполипидемическую терапию. Более низкие значения ЛПНП, ОХ процент стеноза БЦА в группе КАГ объясняются большей приверженностью к коррекции образа жизни у данных пациентов, а также положительным действием антигипертензивной терапии на интиму сосудов.

Достоверно известно о прогностической значимости снижения АВІ и более выраженном риске ССО у пациентов с АГ [184]. В работе F. Fowkes et al., используя многофакторный регрессионный анализ, пришли к выводу, что низкие значения АВІ могут являться дополнительным риском развития ССЗ у бессимптомных пациентов [185].

Скрининговое определение АВІ у пациентов с АГ позволило увеличить число выявленных случаев атеросклеротического поражения сосудов с 6 до 29% [186]. Последнее согласуется с нашими данными, так как в группе НАГ отмечается более низкое значение АВІ и достоверно большее количество пациентов с атеросклерозом БЦА по сравнению с группой КАГ. При этом получена достоверная положительная взаимосвязь АВІ и степени стеноза БЦА в обеих группах. Нами так же найдена достоверная связь АВІ с ТКИМ, в группе контроля подобных взаимосвязей не выявлено. С. Hayashi по результатам проведенной работы рекомендует одновременное использование как показателя ТКИМ, так и АВІ с целью выявления ремоделирования сосудов и субклинического поражения сосудов [187]. Исходя из наших данных, повышение АД, особенно неконтролируемое АД, приводит к большей частоте поражения сосудов по сравнению с контролируемым течением, но в обоих случаях ремоделирование сосудов неизбежно по сравнению со здоровыми исследуемыми.

В последние годы большое значение уделяется роли ПД. Среднее дневное и ночное ПД имели взаимосвязь с индексом АВІ, что является подтверждением прогрессирования поражения сосудов при увеличении АД и ПД в частности.

Обнаруженная нами положительная связь АВІ с ФВ ЛЖ может свидетельствовать о снижении ФВ ЛЖ по мере развития атеросклероза. Схожие данные, свидетельствующие о взаимосвязи АВІ и ФВ ЛЖ, получены американскими учеными, которые обнаружили, что увеличение ФВ ЛЖ на 1% увеличивало шансы попасть в более высокую категорию АВІ [188].

В нашем исследовании выявлено достоверное увеличение уровня TGF- β 1 у пациентов с АГ по сравнению с группой контроля. Примечательно, что максимальный уровень TGF- β 1 был в группе НАГ, а в группе КАГ отмечалось

промежуточное его значение. Ранее Derhaschnig U. [189] обнаружил увеличение TGF- β 1 у пациентов с АГ в отличие от нормотензивных пациентов. Схожие результаты были получены и Niu W. [190], в исследованиях которого изучалось влияние полиморфизма генов, кодирующих TGF- β 1 на уровень АД, при этом анализ в зависимости от достижения целевых значений АД в этой работе не проводился. Вероятно, увеличение уровня TGF- β 1 на фоне АГ может быть связано с его взаимодействием с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой. Известно, что ангиотензин II увеличивает экспрессию TGF- β 1, при этом показано, что TGF- β 1 стимулирует активность ренина. Также в литературе описывается стимулирующее влияние TGF- β 1 на ЭТ-1 и дестабилизирующее влияние на молекулу NO [191]. Эти данные подтверждают участие TGF- β 1 в патогенезе АГ и объясняют более высокий уровень TGF- β 1 у пациентов НАГ по сравнению с КАГ. Вероятно, лекарственная терапия, направленная на контроль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, способствует уменьшению TGF- β 1 у пациентов КАГ по сравнению с НАГ.

В ряде работ предлагают использовать концентрации TGF- β 1 в качестве оценки поражения почек при АГ. Установлено, что повышение микроальбуминурии, развитие протеинурии и повышение альбумин-креатининового соотношения сопровождается повышением и концентрации TGF- β 1 [192] [193]. По нашим данным TGF- β 1 имел достоверную корреляционную взаимосвязь с уровнем креатинина у пациентов и в группе КАГ, и в группе НАГ. В группе контроля достоверной связи найдено не было. Вероятно, повышение концентрации креатинина при АГ взаимосвязано с сопровождающимся повышением концентрации TGF- β 1 и дает возможность предполагать, что концентрация TGF- β 1 отражает ПООГ при АГ.

Сосудистая стенка входит в список органов, испытывающих воздействие повышенного АД. По нашим данным во всех группах обнаружена связь TGF- β 1 с уровнем ОХ, при этом найдена связь TGF- β 1 с индексом АВІ в группе НАГ. На сегодняшний день существуют противоречивые данные по поводу участия TGF- β 1

в процессах развития атеросклероза. Ряд ученых сообщает о том, что TGF- β 1 обладает протективным действием и снижение его секреции приводит к развитию атеросклероза. С другой стороны, существуют данные о том, что концентрация TGF- β 1 повышена в атеросклеротических бляшках, повышенные концентрации TGF- β 1 приводят к рестенозам после реваскуляризации, TGF- β 1 приводит к активации интерлейкина-1 и интерлейкина-6, которые активно способствуют развитию воспалительного компонента атеросклероза [194]. Наши результаты демонстрируют возможную взаимосвязь TGF- β 1 с развитием атеросклероза, о чем свидетельствует выявленная положительная связь с уровнями ОХ и отрицательная связь с индексом АВІ. Индекс АВІ используется для оценки развития субклинического атеросклероза. Наличие связи именно в группе НАГ представляется закономерным в связи с тем, что именно в этой группе преобладало количество пациентов с наличием стенозирования брахиоцефальных сосудов.

Атеросклероз, как и артериосклероз являются процессами, лежащими в основе увеличения жесткости сосудистой стенки. В доступной литературе мы не нашли подобных исследований, изучающих влияние TGF- β 1 на индекс САVI. Существуют отдельные работы, в ходе которых в моделях на мышах исследуется влияние уровня TGF- β 1 на жесткость сосудистой стенки с помощью измерения СРПВ [195]. Известно, что TGF- β 1 участвует в накоплении экстрацеллюлярного матрикса – основного патологического процесса в ходе развития артериосклероза [196]. ТКИМ является одним из маркеров артериосклероза, и по нашим данным, в обоих случаях у пациентов с АГ отмечена взаимосвязь TGF- β 1 и ТКИМ. Важный параметр, отражающий процессы артериосклероза сосудов и являющийся маркером жесткости сосудистой стенки – САVI, имел достоверную положительную связь с уровнем TGF- β 1 у всех пациентов с АГ. Соответственно можно предполагать, что TGF- β 1 стимулируя изменения в среднем слое сосудистой стенки, приводит к увеличению индекса САVI у пациентов с АГ, причем, вероятно, отсутствие антигипертензивной терапии приводит к более выраженному увеличению обоих показателей, так как максимальные значения как TGF- β 1, так и САVI были обнаружены в группе НАГ.

Существует мнение, что увеличение уровня TGF- β 1 на фоне АГ может быть связано с повышением напряжения сдвига или повышением уровня ангиотензина II [197]. Этим может быть объяснена выявленная взаимосвязь между TGF- β 1 и уровнями АД у пациентов с АГ, при этом у нормотензивных исследуемых связи обнаружено не было.

На сегодняшний день в доступной литературе мы не нашли работ, посвященных взаимосвязи TGF- β 1 и СВ, но по нашим данным между TGF- β 1 и СВ найдена положительная корреляционная связь, что увеличивает значимость TGF- β 1 в оценке состояния ССС у пациентов с АГ. Определение уровня TGF- β 1 даёт возможность предположить наличие синдрома «раннего сосудистого старения» у пациентов с АГ, помогая разработать план обследования пациента и увеличить приверженность лечению. Примером может служить исследование A.A L. Gonzalez, A. Aguilo, в котором в группе 1 риск ССЗ пациентам был сообщен в процентах, а в группе 2 в виде СВ. По итогам исследования лучших результатов в виде снижения факторов риска и изменения образа жизни достигли пациенты 2 группы [63]. Потеря нескольких лет жизни по уровню СВ вследствие отсутствия как приверженности к лечению, так и коррекции образа жизни, действует на пациентов стимулирующе, побуждая их пересмотреть своё отношение к болезни и, как следствие, позволяет продлить себе годы жизни.

Ремоделирование сердца при АГ является одним из основополагающих элементов развития осложнений АГ, в первую очередь сердечной недостаточности. Frangogiannis N.G. сообщает о том, что различные клетки, в том числе сердечные, содержат в своем составе латентные молекулы TGF- β 1, в ответ на повреждающие факторы происходит высвобождение и активация TGF- β 1[198]. В миокарде, под воздействием повышенного АД реализуется высвобождение биоактивного TGF- β 1 в ответ на изменение геометрии и функции ЛЖ [199]. Мы получили достоверную зависимость TGF- β 1 от размеров ЛЖ (ИММЛЖ, толщина МЖП, ЗСЛЖ, КДР) у пациентов с АГ, более того выявлены взаимосвязи TGF- β 1 с размерами миокарда ЛЖ во всех группах с АГ, что свидетельствует об увеличении ЛЖ по мере увеличения концентрации TGF- β 1.

В группе НАГ отмечено большее количество пациентов с ДД при сравнении с группой КАГ. При анализе взаимосвязи ДД и TGF- β 1 у пациентов с АГ отмечена достоверная разница между уровнями TGF- β 1 в группе КАГ у пациентов с или без ДД. Большой уровень TGF- β 1 отмечался у пациентов с наличием ДД. В группе НАГ не отмечено достоверной разницы между уровнями TGF- β 1 при наличии или отсутствии ДД. Ряд исследований подтверждает повышенный уровень TGF- β 1 у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ [200], а также с ДД ЛЖ у животных с индуцированной АГ [201]. Данный результат дает основание полагать, что контролируемое течение АГ может способствовать более медленному развитию ДД и повышению TGF- β 1. В случае с неконтролируемым течением АГ ДД встречается чаще, чем в группе КАГ, вне зависимости от концентрации TGF- β 1. Для оценки изменения концентрации TGF- β 1 в зависимости от наличия изменений органов-мишеней был проведён однофакторный регрессионный анализ. По его данным наибольшее влияние на концентрацию TGF- β 1 имели ИММЛЖ, САVI и уровень креатинина, что отражает изменения в органах-мишенях АГ – сердце, сосудах и почках.

Таким образом, значительное повышение уровня TGF- β 1 у пациентов с АГ, особенно неконтролируемой, а также выявленная взаимосвязь с САVI, ИММЛЖ и уровнем креатинина представляет возможным рассматривать TGF- β 1 в качестве вероятного предиктора ПООГ.

Проведенный анализ базовых параметров МКЦ показал, что М-показатель средней перфузии тканей был достоверно снижен в группе НАГ по сравнению со здоровыми исследуемыми и по сравнению с пациентами группы КАГ. Подобный результат может быть следствием вазоконстрикции артериол и уменьшения просвета сосудов, происходящих на уровне МКЦ при АГ. В группе КАГ было отмечено максимальное значение М по сравнению с остальными группами, что может быть обусловлено усилением притока крови в МЦР за счет повышения вклада пассивных факторов регуляции, а именно А(с). В том числе данный факт может быть обусловлен компенсаторной реакцией микрососудистого русла, проявляющейся функционированием «спящих» капилляров в ответ на повышение

сердечного выброса при АГ, с целью распределения давления на каждый сосуд микрокровотока [202]. Схожие данные были получены в работе Подзолкова В.И. [203], в ходе которой выявлено увеличение показателя M у пациентов приверженных лекарственной терапии и значительное уменьшение M у некомплаентных пациентов.

Показатели Kv и σ были достоверно повышены у пациентов в группе КАГ по сравнению с группой контроля. Согласно данным литературы повышение данных показателей у пациентов с ССЗ в том числе с АГ свидетельствует об увеличении модуляции кровотока и усилении напряженности регуляторных систем с целью поддержания перфузии органов [204]. Однако считается ошибочным судить о состоянии МКЦ, основываясь лишь на приведенных показателях

Для более детального изучения МКЦ используется анализ АЧС ЛДФ-граммы. В группе НАГ при данном анализе отмечалось достоверное снижение активных ($A(\varepsilon)$; $A(m)$, $A(n)$) факторов контроля МКЦ, что согласуется с данными мировой литературы [205]. Снижение амплитуд нейрогенного, эндотелиального и миогенного генеза является подтверждением повышения тонуса микрососудов и наличия ЭД [206], что является основанием для снижения перфузии в данной группе. При оценке вклада каждой из амплитуд в регуляцию перфузии было обнаружено достоверное снижение вкладов всех активных факторов модуляции у пациентов группы НАГ по сравнению с группой контроля. В том числе обнаружено снижение вклада эндотелиальных и нейрогенных амплитуд в величину перфузии (M). Снижение активности $A(\varepsilon)$ и его вклада в среднюю величину перфузии, а также в регуляцию перфузии свидетельствует о развитии ЭД у пациентов с АГ. $A(n)$ формируется под влиянием симпатической адренергической иннервации, увеличение активности которой способствует вазоконстрикции. На ЛДФ-грамме данные изменения проявляются снижением амплитуд $A(n)$ колебаний. Снижение $A(n)$, его вклада в перфузию и регуляцию перфузии у пациентов группы НАГ подтверждает вазоконстрикцию сосудов, ведущую к

ухудшению кровотока. А(м) формируются тонусом ГМК клеток, что так же свидетельствует о вазоконстрикции сосудов МКЦ.

В группе КАГ данные амплитуды факторов контроля МКЦ не отличались от группы контроля, что наравне с повышением K_v и σ свидетельствует о напряженности механизмов регуляции с целью поддержания адекватного для органов и тканей кровотока. Наравне с группой НАГ в группе КАГ отмечено снижение вкладов А(э), А(н), А(м) в регуляцию перфузии и в том числе снижение вклада А(н) в величину средней перфузии. Также в группе КАГ отмечалось усиление вклада пассивной модуляции кровотока, а именно А(с). А(с) формируется под действием пульсовой волны, приносящейся в МЦР со стороны крупных артерий, увеличение вклада данных амплитуд свидетельствует об усилении притока крови со стороны артерий в МКЦ. В группе НАГ отмечалось достоверное более низкое значение вклада А(с) в перфузию по сравнению с группой КАГ, что может быть объяснено развитием морфологической рарефикации у пациентов неконтролируемого течения АГ, соответственно невозможностью усилия притока крови в уменьшенное число капилляров.

В работе российских ученых при исследовании вклада механизмов, контролирующих МКЦ у пациентов с АГ (n= 109) и здоровых исследуемых (n=34), было достоверно подтверждено преобладание пассивных факторов модуляции (дыхательных и сердечных) над активными (эндотелиальных, нейрогенных и миогенных) у пациентов с АГ [207]. Полученные нами данные могут являться подтверждением данного утверждения. В группе НАГ нами отмечено и отсутствие повышения активности пассивных амплитуд модуляции МКЦ, что свидетельствует о дезадаптации механизмов регуляции микрокровотока у данных пациентов и развитии рарефикации, что и приводит к снижению показателя М.

По данным окклюзионной пробы отмечалось достоверное снижение РКК, отражающего функциональный резерв капилляров в группах с АГ по сравнению со здоровыми исследуемыми. Данный результат может быть следствием нарушений процессов вазодилатации после момента артериальной окклюзии. Еще одной

причиной, объясняющей данное изменение, может быть развитие rareфикации сосудов, в начале функциональной, а затем и морфологической. Снижение РКК по сравнению с нормой у пациентов с АГ свидетельствует об ухудшении МКЦ [208].

Данные корреляционного анализа показали отрицательные взаимосвязи между значением M и вкладом нейрогенных и миогенных амплитуд в модуляцию кровотока в группе КАГ. Выше мы описывали снижение активности и вклада активных амплитуд в показатели МКЦ и повышение активности и вклада пассивных при АГ. Таким образом, результат корреляционного анализа подтверждает отсутствие зависимости M от активных модуляций кровотока.

При этом пассивные факторы модуляции, а именно сердечные ($A(c)$), нашли связь с показателем жесткости сосудистой стенки - индексом $CAVI$ в обеих группах пациентов с АГ. $A(c)$ обусловлены действием пульсовой волны на МЦР, собственно сам индекс жесткости сосудистой стенки $CAVI$ рассчитывается на основании СРПВ. Таким образом, повышение жесткости сосудистой стенки приводит к повышению СРПВ и активации амплитуды пассивных колебаний МКЦ, а также увеличению доли их вклада в модуляцию МКЦ у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми исследуемыми. Ранее была подтверждена взаимосвязь между жесткостью сосудистой стенки и амплитудами эндотелиальных и нейрогенных колебаний МКЦ [209]. Принципиальным отличием данной работы от нашей являлась оценка локальной жесткости сосудистой стенки – параметра жесткости β , что на сегодняшний день не является золотым стандартом исследования ригидности сосудов и чем может быть разъяснено расхождение с нашими данными. Используемый нами индекс $CAVI$ позволяет избежать ограничения измерения лишь локальной жесткости сосудов.

Влияние $TGF-\beta 1$ на вклад $A(c)$, в том числе, было достоверным в группах пациентов с АГ. На сегодняшний день в доступной литературе нет работ, изучающих влияние $TGF-\beta 1$ на показатели МКЦ при АГ. Таким образом, в нашей работе показана взаимосвязь $TGF-\beta 1$ с жесткостью сосудистой стенки и нарушениями в МЦР.

По полученным нами данным значение ЭТ-1 различалось во всех трех исследуемых группах, при этом максимального значения оно достигало в группе НАГ. Повышение ЭТ-1 свидетельствует о развитии ЭД, характеризующейся повышением концентрации вазоконстрикторов, и снижением концентрации вазодилататоров. Достоверно известно о развитии ЭД у пациентов с АГ [210]. В нашем исследовании отмечается ухудшение ЭД у пациентов, не приверженных лекарственной терапии, по сравнению с пациентами, регулярно принимающими антигипертензивную терапию.

Нами так же получена взаимосвязь ЛПНП и уровня ЭТ-1. Общеизвестно, что ЭТ-1 повышен при процессах развития атеросклероза, однако принципиальным становится вопрос взаимосвязи между ЭТ -1 и ЛПНП. В исследовании, проведенном на пациентах с атеросклерозом сосудов нижних конечностей, было доказано, что аферез ЛПНП, проводимый в течение 10 недель приводил к значительному снижению уровня ЭТ-1 по сравнению с изначальным уровнем. Тем самым была подтверждена взаимосвязь между ЛПНП и ЭТ-1 при атеросклерозе [211] Мы в том числе получили результаты, свидетельствующие о повышении ЭТ-1 у пациентов с атеросклерозом по взаимосвязи со степенью стеноза БЦА и ТКИМ, что соотносится с данными мировой литературы. Kohan D. E. предлагает использовать концентрацию ЭТ -1 в качестве оценки тяжести АГ [212]. Наши данные также говорят в пользу данной точки зрения, чем выше уровень ЭТ-1, тем соответственно выше уровень АД и, следовательно, хуже течение заболевания.

Повышение жесткости сосудистой стенки у пациентов с АГ, в том числе сопровождалось повышением уровня ЭТ-1 как в группе КАГ, так в группе НАГ. Полученный результат не противоречит данным мировой литературы: эндотелиальная дисфункция лежит в основе повышения жесткости сосудистой стенки [213]. Однако по нашим данным отмечается межгрупповая разница в уровнях как ЭТ-1, так и САVI, что свидетельствует о том, что отсутствие контроля уровня АД стимулирует развитие более значительных изменений.

Взаимосвязь концентрации ЭТ-1 и амплитуды эндотелиальных колебаний у пациентов с АГ в нашем исследовании отображает влияние ЭД на процессы

нарушения кровотока на уровне микрососудистого русла. Амплитуды эндотелиального генеза отражают активность эндотелия, соответственно, позволяют дать оценку эндотелиальной дисфункции. По нашим данным сниженные амплитуды эндотелиального генеза отрицательно коррелировали с маркером ЭД – ЭТ-1, что позволяет предполагать, что повышение концентрации ЭТ-1 ведет к снижению амплитуды эндотелиальных колебаний и, как следствие, отображает ЭД.

Сердечная недостаточность является грозным осложнением АГ. По полученным нами данным у пациентов в группе НАГ отмечается взаимосвязь между ФВ ЛЖ и ЭТ-1. Учитывая данные о том, что у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной ФВ ЛЖ отмечается повышение уровня ЭТ-1 [214], вероятно предполагать, что ЭТ-1 может быть прогностическим маркером развития хронической сердечной недостаточности у пациентов без контроля уровня АД.

Таким образом, наши результаты подчеркивают важную прогностическую и клиническую значимость определения TGF- β 1, сосудистой жесткости и состояния МКЦ, так как прогрессирование ЭД, повышение жесткости сосудов и структурно-функциональная рарефикация МЦР являются основными патологическими состояниями при АГ, приводящими к недостаточной перфузии органов-мишеней, и, как следствие, к прогрессированию поражения сосудистой стенки и развитию ССО.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов неконтролируемой АГ отмечается повышение ($p < 0,05$) уровней TGF- β 1 и эндотелина – 1.
2. При оценке индекса САVI выявлено увеличение жесткости сосудистой стенки в группе неконтролируемой АГ как в сравнении с группой контролируемой АГ ($p < 0,05$), так и с группой контроля ($p < 0,05$).
3. У пациентов неконтролируемой АГ был выявлен максимальный сосудистый возраст. Показана связь сосудистого возраста с показателями, отражающими

поражение органов-мишеней при АГ: ИММЛЖ, СКФ, ТКИМ и САVI. Использование сосудистого возраста вместо паспортного позволяет выявить до 30% пациентов с более высоким риском ССО.

4. Выявлено снижение показателя микроциркуляции и резерва капиллярного кровотока у пациентов неконтролируемой АГ по сравнению с пациентами, достигающими целевых значений АД и здоровыми исследуемыми. Обнаружена взаимосвязь между TGF- β 1 и пассивными механизмами регуляции микроциркуляции в группе контролируемой АГ ($r=0,410$; $p=0,03$) и в группе неконтролируемой АГ ($r=0,389$; $p=0,03$), а также между уровнем эндотелина-1 и эндотелиальными флаксмоциями в группе контролируемой АГ ($r= -0,437$; $p=0,03$) и в группе неконтролируемой АГ ($r=-0,537$; $p=0,02$).

5. Выявлена взаимосвязь между жесткостью сосудистой стенки и TGF- β 1 в группе контролируемой АГ ($r=0,777$; $p=0,044$) и в группе неконтролируемой АГ ($r=0,753$; $p=0,045$), а также между жесткостью сосудистой стенки и уровнем эндотелина-1 в группе контролируемой АГ ($r=0,395$; $p=0,02$) и в группе неконтролируемой АГ ($r=0,340$; $p=0,03$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Индекс САVI может быть рекомендован с целью оценки жесткости сосудистой стенки и сосудистого возраста у пациентов с АГ.
2. Для более точной стратификации ССР у больных с АГ рекомендуется использовать сосудистый возраст вместо паспортного.
3. Для комплексной оценки состояния крупных артерий, нарушений микроциркуляции и предварительной оценки поражения органов-мишеней при АГ в качестве дополнительного параметра может быть использовано определение TGF- β 1.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ABI - лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ (англ. ankle-brachial index (ABI))

CAVI - сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ (англ. Cardio-ankle vascular index(CAVI))

Kv- коэффициент вариации

SCORE – (Systematic Coronary Risk Estimation) систематическая оценка коронарного риска

TGF- β 1 - трансформирующий фактор роста бета -1

A(д) – амплитуда колебаний дыхательного фактора регуляции микроциркуляции

A(д) max/M*100% - функциональный вклад дыхательных колебаний в величину средней перфузии

A(д)max/3 σ *100% - вклад дыхательного фактора в модуляцию тканевой перфузии

A(м) - амплитуда колебаний миогенного фактора регуляции микроциркуляции

A(м) max/M*100% - функциональный вклад миогенных колебаний в величину средней перфузии

A(м)max/3 σ *100% - вклад миогенного фактора в модуляцию тканевой перфузии

A(н) - амплитуда колебаний нейрогенного фактора регуляции микроциркуляции

A(н) max/3 σ *100% - вклад нейрогенного фактора в модуляцию тканевой перфузии

A(н) max/M*100% - функциональный вклад нейрогенных колебаний в величину средней перфузии

A(с) - амплитуда колебаний сердечного фактора регуляции микроциркуляции

A(с) max/3 σ *100% - вклад сердечного фактора в модуляцию тканевой перфузии

A(с) max/M*100% - функциональный вклад сердечных колебаний в величину средней перфузии

A(э) - амплитуда колебаний эндотелиального фактора регуляции микроциркуляции

A(э) max/3 σ *100% - вклад эндотелиального фактора в модуляцию тканевой перфузии

A(э) max/M*100% - функциональный вклад эндотелиальных колебаний в величину средней перфузии

АГ - артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЧС – амплитудно-частотный спектр

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ГМК – гладкомышечные клетки

ДАД – диастолическое АД

ДД-диастолическая дисфункция

ЗСЛЖ- задняя стенка левого желудочка

ИММЛЖ- индекса массы миокарда левого желудочка

ИМТ — индекс массы тела

КАГ - контролируемая артериальная гипертензия

КДО-конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КСО-конечный систолический объем

КСР – конечный систолический размер

кфСРПВ - каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны

ЛДФ-лазерная доплеровская флоуметрия

ЛЖ – левый желудочек

ЛПНП- липопротеины низкой плотности

МЖП - межжелудочковая перегородка

МКЦ- микроциркуляция

МЦР - микроциркуляторное русло

НАГ - неконтролируемая артериальная гипертензия

ОС - объемная сфигмография

ОХ - общий холестерин

ПАГ - пограничная артериальная гипертензия

ПД - пульсовое АД

ПООГ- поражение органов –мишеней, обусловленных гипертензией

РКК – резерв капиллярного кровотока

САД – систолическое АД

СВ - сосудистый возраст

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД - суточное мониторирование АД

СРПВ - скорость распространения пульсовой волны

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ССО - сердечно-сосудистые осложнения

ССР - сердечно-сосудистый риск

ССС- сердечно-сосудистая система

ТКИМ - толщина комплекса интима-медиа

УЗДГ БЦА – ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ХБП – хроническая болезнь почек

ЭД - эндотелиальная дисфункция

ЭК-эндотелиальные клетки

ЭТ-1- эндотелин-1

ЭХО - КГ — эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(4):450-466. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466
2. Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering et al ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
3. Howard VJ, Cushman M, Pulley L, Gomez CR, Go RC, Prineas RJ, Graham A, Moy CS, Howard G. The reasons for geographic and racial differences in stroke study: objectives and design. *Neuroepidemiology*. 2005;25(3):135-43. doi: 10.1159/000086678. Epub 2005 Jun 29. PMID: 15990444.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 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). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc. PMID: 23817082.
5. Васюк Ю.А. Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4-19. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19>
6. Saiki A, Ohira M, Yamaguchi T, Nagayama D, Shimizu N, Shirai K, Tatsuno I. New Horizons of Arterial Stiffness Developed Using Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2020 Aug 1;27(8):732-748. doi: 10.5551/jat.RV17043. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32595186; PMCID: PMC7458785.

7. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension*. 2009 Jul;54(1):3-10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129114. Epub 2008 Jun 1. PMID: 19487587.
8. Троицкая Е. А., Вельмакин С. В., Кобалава Ж. Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):160–171. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171
9. Barton M. The discovery of endothelium-dependent contraction: the legacy of Paul M. Vanhoutte. *Pharmacol Res*. 2011 Jun;63(6):455-62. doi: 10.1016/j.phrs.2011.02.013. Epub 2019 Mar 6. PMID: 21385610.
10. В. И. Маколкин, В. И. Подзолков, В. И. Павлов, В. Самойленко В Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни // *Кардиология*. – 2003. – Т. 43. – № 5. – С. 60-67.
11. Tsioufis C, Dimitriadis K, Katsiki N, Tousoulis D. Microcirculation in Hypertension: An Update on Clinical Significance and Therapy. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015;13(3):413-7. doi: 10.2174/1570161113666150206110512. PMID: 25659075.
12. Dumor K, Shoemaker-Moyle M, Nistala R, Whaley-Connell A. Arterial Stiffness in Hypertension: an Update. *Curr Hypertens Rep*. 2018 Jul 4;20(8):72. doi: 10.1007/s11906-018-0867-x. PMID: 29974262.
13. Kim KK, Sheppard D, Chapman HA. TGF- β 1 Signaling and Tissue Fibrosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 Apr 2;10(4):a022293. doi: 10.1101/cshperspect.a022293. PMID: 28432134; PMCID: PMC5880172.
14. Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, Drouet L, Ferrières J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *J Hypertens*. 2001 Mar;19(3):381-7. doi: 10.1097/00004872-200103000-00005. PMID: 11288807.
15. O'Rourke MF, Mancia G. Arterial stiffness. *J Hypertens*. 1999 Jan;17(1):1-4. doi: 10.1097/00004872-199917010-00001. PMID: 10100086.

- 16.С.В.Иванов, А. Н. Рябиков, С.К. Малютина. Жесткость сосудистой стенки и отражение пульсовой волны в связи с артериальной гипертензией. Сибирский научный медицинский журнал. 2008; 3: 9-12.
- 17.Тепляков, А. Т., Попова, А. А., Березикова, Е. Н. и др. Комплексное исследование функций сосудистого эндотелия у больных различного возраста с артериальной гипертензией. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2010; 25 (3-1), 7-11.
- 18.Гурфинкель, Ю. И., Каце, Н. В., Парфенова, Л. М., Иванова, И. Ю., & Орлов, В. А. Сравнительное исследование скорости распространения пульсовой волны и эндотелиальной функции у здоровых и пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Российский кардиологический журнал. 2009: (2), 38-43.
- 19.Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016 Feb 19;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
- 20.Jaminon A, Reesink K, Kroon A, Schurgers L. The Role of Vascular Smooth Muscle Cells in Arterial Remodeling: Focus on Calcification-Related Processes. *International journal of molecular sciences.*2019;14:20(22):5694. doi: 10.3390/ijms20225694.
- 21.Tinajero MG, Gotlieb AI. Recent Developments in Vascular Adventitial Pathobiology: The Dynamic Adventitia as a Complex Regulator of Vascular Disease. *Am J Pathol.* 2020 Mar;190(3):520-534. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.10.021. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31866347.
- 22.Hayashi G, Sato M, Niimi H et al. Analysis of vascular wall constitutive law with finite deformation theory. *Medical Electronics and Biological Engineering.* 1975; 13:293-297.
- 23.Wilkinson IB, Cockcroft JR, Webb DJ. Pulse wave analysis and arterial stiffness. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* 1998 ;32 Suppl 3:S33-7.
- 24.Dogui A, Kachenoura N, Frouin F, Lefort M, De Cesare A, Mousseaux E, Herment A. Consistency of aortic distensibility and pulse wave velocity estimates with

- respect to the Bramwell-Hill theoretical model: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011 Jan 27;13(1):11. doi: 10.1186/1532-429X-13-11. PMID: 21272312; PMCID: PMC3038969.
25. Shirai K, Utino J, Saiki A, Endo K, Ohira M, Nagayama D, Tatsuno I, Shimizu K, Takahashi M, Takahara A. Evaluation of blood pressure control using a new arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI). *Curr Hypertens Rev*. 2013 Feb;9(1):66-75. doi: 10.2174/1573402111309010010.
26. Kazuhiko Kotani*, Michiaki Miyamoto and Nobuyuki Taniguchi. Clinical Significance of the Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) *Current Hypertension Reviews*, 2010, 6, 251-253 251
27. Nagayama D, Watanabe Y, Saiki A, Shirai K, Tatsuno I. Difference in positive relation between cardio-ankle vascular index (CAVI) and each of four blood pressure indices in real-world Japanese population. *J Hum Hypertens*. 2019 Mar;33(3):210-217. doi: 10.1038/s41371-019-0167-1.
28. Wang H, Liu J, Zhao H, Fu X, Shang G, Zhou Y, Yu X, Zhao X, Wang G, Shi H. Arterial stiffness evaluation by cardio-ankle vascular index in hypertension and diabetes mellitus subjects. *J Am Soc Hypertens*. 2013 Nov-Dec;7(6):426-31. doi: 10.1016/j.jash.2013.06.003.
29. Miyoshi T, Ito H. Assessment of Arterial Stiffness Using the Cardio-Ankle Vascular Index. *Pulse (Basel)*. 2016 Jul;4(1):11-23. doi: 10.1159/000445214. Epub 2016 Apr 9. PMID: 27493899; PMCID: PMC4949370.
30. Izuhara M, Shioji K, Kadota S, Baba O, Takeuchi Y, Uegaito T, Mutsuo S, Matsuda M. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis. *Circ J*. 2008 Nov;72(11):1762-7. doi: 10.1253/circj.cj-08-0152.
31. Suzuki J, Kurosu T, Kon T, Tomaru T. Impact of cardiovascular risk factors on progression of arteriosclerosis in younger patients: evaluation by carotid duplex ultrasonography and cardio-ankle vascular index(CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(6):554-62. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24521982.

32. Hu H, Cui H, Han W, Ye L, Qiu W, Yang H, Zhang C, Guo X, Mao G. A cutoff point for arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index based on carotid arteriosclerosis. *Hypertens Res.* 2013 Apr;36(4):334-41. doi: 10.1038/hr.2012.192.
33. Okura T, Watanabe S, Kurata M, Manabe S, Koresawa M, Irita J, Enomoto D, Miyoshi K, Fukuoka T, Higaki J. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Hypertens Res.* 2007 Apr;30(4):335-40. doi: 10.1291/hypres.30.335.
34. Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, Miyashita Y, Shirai K, Noike H. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis. *Circ J.* 2008 Apr;72(4):598-604. doi: 10.1253/circj.72.598. PMID: 18362432.
35. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, Ishimura K, Hara H, Iemua T, Matsuoka H. Comparison of atherosclerotic indicators between cardio ankle vascular index and brachial ankle pulse wave velocity. *Angiology.* 2009 Aug-Sep;60(4):468-76. doi: 10.1177/0003319708325443. Epub 2008 Nov 17. PMID: 19015165.
36. Сумин А.Н., Карпович А.В., Барбараш О.Л. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс у больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с распространенностью коронарного и периферического атеросклероза. *Российский кардиологический журнал.* 2012;(2):27-33
37. Kim H, Kim HS, Yoon HJ, Park HS, Cho YK, Nam CW, Hur SH, Kim YN, Kim KB. Association of cardio-ankle vascular index with diastolic heart function in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens.* 2014;36(4):200-5. doi: 10.3109/10641963.2013.804544.
38. Schillaci G, Battista F, Settimi L, Anastasio F, Pucci G. Cardio-ankle vascular index and subclinical heart disease. *Hypertens Res.* 2015 Jan;38(1):68-73. doi: 10.1038/hr.2014.138..
39. Satirapoj B, Triwatana W, Supasyndh O. Arterial Stiffness Predicts Rapid Decline in Glomerular Filtration Rate Among Patients with High Cardiovascular Risks. *J Atheroscler Thromb.* 2020 Jun 1;27(6):611-619. doi: 10.5551/jat.52084.
40. Itano S, Yano Y, Nagasu H, Tomiyama H, Kanegae H, Makino H, Higashi Y, Kobayashi Y, Sogawa Y, Satoh M, Suzuki K, Townsend RR, Budoff M, Bakris G,

- Kashihara N. Association of Arterial Stiffness With Kidney Function Among Adults Without Chronic Kidney Disease. *Am J Hypertens*. 2020 Nov 3;33(11):1003-1010. doi: 10.1093/ajh/hpaa097.
41. Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, Nagaki A, Hamasaki S, Kusano K, Kubozono O, Tei C. Association between arterial stiffness and estimated glomerular filtration rate in the Japanese general population. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(6):840-5. doi: 10.5551/jat.1230.
42. Shimizu K, Tabata T, Kiyokawa H, Morinaga Y, Sato S, Mikamo H, Nakagami T, Iiduka T, Shirai K, Noro M. A Case Demonstrating the Cardio-Vascular Interaction by a New Cardio-Ankle Vascular Index During the Treatment of Concentric Hypertrophy. *Cardiol Res*. 2019 Feb;10(1):54-58. doi: 10.14740/cr812.
43. Kinouchi K, Ichihara A, Sakoda M, Kurauchi-Mito A, Murohashi-Bokuda K, Itoh H. Effects of telmisartan on arterial stiffness assessed by the cardio-ankle vascular index in hypertensive patients. *Kidney Blood Press Res*. 2010;33(4):304-12. doi: 10.1159/000316724.
44. Cohn JN. Vascular wall function as a risk marker for cardiovascular disease. *J Hypertens Suppl*. 1999 Dec;17(5):S41-4. PMID: 10706325.
45. Ungvari Z, Tarantini S, Donato AJ, Galvan V, Csiszar A. Mechanisms of Vascular Aging. *Circ Res*. 2018 Sep 14;123(7):849-867. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311378
46. Stephane Laurent, Pierre Boutouyrie, Peter M. Nilsson и др. Concept of Extremes in Vascular Aging From Early Vascular Aging to Supernormal Vascular Aging Stephane *Hypertension*. 2019; 74:218-228. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655.
47. Троицкая Е. А., Вельмакин С. В., Кобалава Ж. Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):160–171. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171

48. Бурко Н.В., Авдеева И.В., Олейников В.Э., Бойцов С.А. Концепция раннего сосудистого старения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(5):742-749. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-742-749
- 49.. Guzik TJ, Touyz RM. Oxidative Stress, Inflammation, and Vascular Aging in Hypertension. Hypertension. 2017 Oct;70(4):660-667. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.07802.
50. Canto J.G., Kiefe C.I., Rogers W.J., et al. Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction. JAMA. 2011;306(19):2120-7. DOI:10.1001/jama.2011.1654.
51. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome. Journal of hypertension. 2008; 26:1049–1057. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f82c3e
52. Протасов К.В., Синкевич Д.А., Федоришина О.В. Сосудистый возраст и сердечно-сосудистое ремоделирование при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2011;17(5):448-453
53. Арутюнов АГ, Ноздрин АВ, Шавгулидзе КБ и др. Различия паспортного и биологического (фактического) возраста в популяции российских пациентов, страдающих артериальной гипертензией (анализ регистра "ГИПЕРИОН") // Терапевтический архив. 2018. №4. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890421-28>
54. Danninger, K., Hafez, A., Binder, R.K. et al. High prevalence of hypertension and early vascular aging: a screening program in pharmacies in Upper Austria. J Hum Hypertens 34, 326–334 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41371-019-0222-y>
- 55.. Kiliç A, Baydar O, ElÇik D, Apaydin Z, Can MM. Role of Dyslipidemia in Early Vascular Aging Syndrome. Turk J Med Sci. 2020 Dec 28. doi: 10.3906/sag-2008-165.
56. Saeed S, Waje-Andreassen U, Fromm A, Øyegarden H, Kokorina MV, et al. (2014) Early Vascular Aging in Young and Middle-Aged Ischemic Stroke Patients: The Norwegian Stroke in the Young Study. PLOS ONE 9(11): e112814. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112814>

57. Gomez-Sanchez M, Gomez-Sanchez L, Patino-Alonso MC, Cunha PG, Recio-Rodriguez JJ, Alonso-Dominguez R, Sanchez-Aguadero N, Rodriguez-Sanchez E, Maderuelo-Fernandez JA, Garcia-Ortiz L, Gomez-Marcos MA; EVA Investigators. Vascular aging and its relationship with lifestyles and other risk factors in the general Spanish population: Early Vascular Ageing Study. *J Hypertens*. 2020 Jun;38(6):1110-1122. doi: 10.1097/HJH.0000000000002373.
58. Дроботя Н.В., Шингарева Е.И., Гусейнова Э.Ш., Калтыкова В.В. Особенности сосудистого возраста у лиц спонниженным артериальным давлением и факторами риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18:64-65, дополнительный выпуск (март). VIII Международный форум кардиологов и терапевтов.
59. Jones, C.I. Platelet function and ageing. *Mamm Genome* 27, 358–366 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00335-016-9629-8>
60. Stein J, Fraizer M, Aeschlimann S, Nelson-Worel J, McBride PE, Douglas PS. Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk. *Clin Cardiol*. 2004;27(7):388–392.
61. de Andrade CR, Silva EL, da Matta MF, Castier MB, Rosa ML, Gomes MB. Vascular or chronological age: which is the better marker to estimate the cardiovascular risk in patients with type 1 diabetes? *Acta Diabetol*. 2016;53(6):925–933. doi:10.1007/s00592–016–0891–8
62. Lopez-Gonzalez AA, Aguilo A, Frontera M, Bennasar-Veny M, Campos I, Vicente-Herrero T Et al. Effectiveness of the Heart Age tool for improving modifiable cardiovascular risk factors in a Southern European population: a randomized trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(3):389–96. doi: 10.1177/2047487313518479
63. Bonner C, Jansen J, Newell BR, Irwig L, Glasziou P, Doust J et al. I don't believe it, but I'd better do something about it: patient experiences of online heart age risk calculators. *J Med Internet Res*. 2014;16: e120. doi:10.2196/jmir.3190
64. Цыганкова О. В., Батлук Т. И., Латынцева Л. Д. Повышение эффективности лечения артериальной гипертонии и дислипидемии при использовании тройной фиксированной комбинации и концепции “сосудистого возраста”.

- Российский кардиологический журнал. 2020;25(9):4026. doi:10.15829/1560-4071-2020-4026
65. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008 Feb 12;117(6):743-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
66. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(19):2351-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehq205. Epub 2010 Jun 28. PMID: 20584778.
67. 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. 37(29). P. 2315–2381
68. Российское кардиологическое общество. Национальное общество профилактической кардиологии. Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний «Кардиоваскулярная профилактика» 2017 год. <https://scardio.ru/content/Guidelines/Cardiovascular-prof-2017.pdf>
69. Синкевич Д. А., Протасов К. В., Дзизинский А.А. Концепция «сосудистого возраста» как новый подход к оценке сердечно-сосудистого риска. *Сибирский медицинский журнал*, 2011, № 6
70. Stein JH, Fraizer MC, Aeschlimann SE, Nelson-Worel J, McBride PE, Douglas PS. Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. *Clin Cardiol*. 2004 Jul;27(7):388-92. doi: 10.1002/clc.4960270704. PMID: 15298037; PMCID: PMC6653859.
71. Howard G, Sharrett A, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, Burke GL, for the ARIC Investigators: Carotid artery intimal-medial thickness distribution

- in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 1993; 24:1297–1304
72. Lorenz W.M., Markus H.S., Bots M.L., Rosvall M., Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness // *Circulation*. — 2007. — Vol. 115, № 4. — P. 459–467.
73. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J Hypertens*. 2013; 31:1517–1526
74. Kohji Shirai, Noriyuki Hiruta, Mingquiang Song et al. Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) as a Novel Indicator of Arterial Stiffness: Theory, Evidence and Perspectives, *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2011, Volume 18, Issue 11, Pages 924-938, Released November 28, 2011, [Advance publication] Released May 31, 2011, Online ISSN 1880-3873, Print ISSN 1340-3478, <https://doi.org/10.5551/jat.7716>,
75. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., et al. Expert consensus document on arterial stiffness: method-ological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588-605. DOI:10.1093/eurheartj/ehl254.
76. Daiji Nagayama, Kei Endo, Masahiro Ohira, Takashi Yamaguchi, Noriko Ban, Hidetoshi Kawana, Ayako Nagumo, Atsuhito Saiki, Tomokazu Oyama, Yoh Miyashita, Kohji Shirai, Effects of body weight reduction on cardio-ankle vascular index (CAVI), *Obesity Research & Clinical Practice*, Volume 7, Issue 2, 2013, Pages e139-e145, ISSN 1871-403X, <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2011.08.154>.
77. Recio-Rodriguez J.A., Gómez-Marcos M.A., Agudo-Conde C., et al. EVIDENT 3 Study: A randomized, controlled clinical trial to reduce inactivity and caloric intake in sedentary and overweight or obese people using a smartphone application. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(2):e9633. DOI:10.1097/MD.0000000000009633
78. Ohira M, Yamaguchi T, Saiki A, Ban N, Kawana H, Nagumo A, Murano T, Shirai K, Tatsuno I: Pioglitazone improves the cardio-ankle vascular index in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2014; 7: 313-319)

79. Shibata S, Fujimoto N, Hastings JL, Carrick-Ranson G, Bhella PS, Hearon CM Jr, Levine BD. The effect of lifelong exercise frequency on arterial stiffness. *J Physiol* 596: 2783–2795, 2018. doi:10.1113/JP275301
80. Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 127–132, 1998. doi:10.1161/01.ATV.18.1.127
81. Miyashita Y, Saiki A, Endo K, Ban N, Yamaguchi T, Kawana H, Nagayama D, Ohira M, Oyama T, Shirai K: Effects of olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, and amlodipine, a calcium channel blocker, on cardio-ankle vascular index (CAVI) in type 2 diabetic patients with hypertension. *J Atheroscler Thromb*, 2009; 16: 621-626] и
82. Kinouchi, K., Ichihara, A., Sakoda, M., Kurauchi-Mito, A., Murohashi-Bokuda, K., & Itoh, H. (2010). Effects of Telmisartan on Arterial Stiffness Assessed by the Cardio-Ankle Vascular Index in Hypertensive Patients. *Kidney and Blood Pressure Research*, 33(4), 304–312. doi:10.1159/000316724
83. Karpov Yu.A. How to prevent early vascular aging in patients with arterial hypertension? *Atmosphere. Cardiology News*. 2016;3:2-10. (In Russ.) [Карпов Ю.А. Как предупредить раннее сосудистое старение у пациентов с артериальной гипертензией? *Атмосфера. Новости Кардиологии*. 2016;3:2-10].
84. Nedogoda S.V., Palashkin R.V., Ledyeva A.A., et al. Prevention of early vascular aging in obesity during therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Doctor.Ru*. 2016;11(128):5-9. (In Russ.) [Недогода С. В., Палашкин Р. В., Ледяева А. А., и др. Предупреждение раннего сосудистого старения при ожирении на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. *Доктор.Ру*. 2016;11(128):5-9].
85. Guo Y., Li P., Gao L., et al. Kallistatin reduces vascular senescence and aging by regulating microRNA-34a-SIRT1 pathway. *Aging Cell*. 2017;16(4):837-46. DOI:10.1111/acel.12615

86. Chow B.S.M., Koulis C., Krishnaswamy P., et al. The angiotensin II type 2 receptor agonist Compound 21 is protective in experimental diabetes-associated atherosclerosis. *Diabetologia*. 2016;59:1778. DOI:10.1007/s00125-016-3977-5
87. Сапин М.Р., Бочаров В.Я., Никитюк Д.Б. *Анатомия человека: В 2 т. Т 2.* Издательство «Медицина»; Издательство «Шико», 2009.-640 с.
88. Kuprianov VV. Sistema mikrotsirkuliatsii i mikrotsirkulatornoe ruslo [Microcirculatory system and microcirculatory bed]. *Arkh Anat Gistol Embriol*. 1972 Mar;62(3):14-24. Russian. PMID: 4564249.
89. Crone C. The Malpighi lecture. From 'Porositates carnis' to cellular microcirculation. *Int J Microcirc Clin Exp*. 1987;6(2):101-22. PMID: 3298113.
90. Baez S. Microcirculation. *Annu Rev Physiol*. 1977;39:391-415. doi: 10.1146/annurev.ph.39.030177.002135.
91. Guven G, Hilty MP, Ince C. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application. *Blood Purif*. 2020;49(1-2):143-150. doi: 10.1159/000503775. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31851980; PMCID: PMC7114900. Ellis CG, Jagger J, Sharpe M. The microcirculation as a functional system. *Crit Care*. 2005;9 Suppl 4(Suppl 4):S3-8. doi: 10.1186/cc3751.
92. Kouadio AA, Jordana F, Koffi NJ, Le Bars P, Soueidan A. The use of laser Doppler flowmetry to evaluate oral soft tissue blood flow in humans: A review. *Arch Oral Biol*. 2018 Feb;86:58-71. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.11.009. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29182953.
93. Zhang SH, Zhao JL, Wu C. [Microcirculation of optic nerve head and glaucoma]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2016 Jun 11;52(6):466-70. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.06.018. PMID: 27373574.
94. Иванов А.Н., Шутров И.Е., Норкин И.А. Аутооттрансплантация полнослойного кожного лоскута как способ биостимуляции микроциркуляции в условиях нормальной и нарушенной иннервации. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2015;14(3):59-65. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2015-14-3-59-65>

95. Abdo I, George RB, Farrag M, Cerny V, Lehmann C. Microcirculation in pregnancy. *Physiol Res*. 2014;63(4):395-408. doi: 10.33549/physiolres.932511. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24702490.
96. Peretto G, Lazzeroni D, Sartorio CL, Camici PG. Cardiotoxicity in oncology and coronary microcirculation: future challenges in theranostics. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017 Jun 1;22:1760-1773. doi: 10.2741/4570. PMID: 28410144.
97. Александров П. Н., Еникеев Д. А., Методы исследования микроциркуляции. монография ISBN: 5-94524-021-4 .2004 Издательство "Диалог" 302с.
98. Jung P, Trautinger F. Capillaroscopy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013 Aug;11(8):731-6. English, German. doi: 10.1111/ddg.12137.
99. КРУПАТКИН А. И. ЛАЗЕРНАЯ ДОППЛЕРОВСКАЯ ФЛОУМЕТРИЯ: МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ И РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ОШИБКИ. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2007 ; 6: 90-92
100. Абрамович С.Г, Долбилкин А.Ю. Конъюнктивальная биомикроскопия глаза. Методические указания 2015. Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования 28 с.
101. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Грязнов С.В., Пшенников А.С., Рудакова И.Н., & Слепнев А.А. (2016). Компьютерная фотоплетизмография в оценке функции эндотелия. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова, 11 (1), 91-93.
102. Chandler N. Laser Doppler flowmetry. *J N Z Soc Periodontol*. 1998;(83):29-32. PMID: 10483432.
103. Bonner R.F., Nossal R. (1990) Principles of Laser-Doppler Flowmetry. In: Shepherd A.P., Öberg P.Å. (eds) Laser-Doppler Blood Flowmetry. Developments in Cardiovascular Medicine, vol 107. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-2083-9_2
104. А.И.Крупаткин, В.В.Сидоров. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Руководство для врачей. Изд. Стереотип.-М:ЛЕНАНД,2020.-496с.

105. В.И. Козлов, Г.А. Азизов, О.А. Гурова, Ф.Б.Литвин Лазерная азерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. Рекомендовано Научным советом по лазерной медицине РФ в качестве методического пособия для врачей (Протокол № 10, 2011 г.) Москва-2012
106. Boudier HA. Hypertension and microcirculation. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2002 Sep;95 Spec No 6:17-22. French. PMID: 12407782.
107. Zweifach BW. Microcirculation. *Annu Rev Physiol.* 1973;35:117-50. doi: 10.1146/annurev.ph.35.030173.001001. PMID: 4575159.
108. Маколкин В И, Подзолков В. И, Бранько В.В., Микроциркуляция в кардиологии монография 2004: Издательство: Визарт. 216 с.
109. Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, Durand MJ, Freed JK, Ait-Aissa K, Beyer AM. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and Beyond. *Circ Res.* 2016 Jan 8;118(1):157-72. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.305364.
110. Monteiro JP, Bennett M, Rodor J, Caudrillier A, Ulitsky I, Baker AH. Endothelial function and dysfunction in the cardiovascular system: the long non-coding road. *Cardiovasc Res.* 2019 Oct 1;115(12):1692-1704. doi: 10.1093/cvr/cvz154. PMID: 31214683; PMCID: PMC6755355.
111. Puissant C, Abraham P, Durand S, Humeau-Heurtier A, Faure S, Lefthériotis G, Rousseau P, Mahé G. Reproducibility of non-invasive assessment of skin endothelial function using laser Doppler flowmetry and laser speckle contrast imaging. *PLoS One.* 2013 Apr 19;8(4):e61320. doi: 10.1371/journal.pone.0061320.
112. Salvetti M, Agabiti Rosei C, Paini A, Aggiusti C, Cancarini A, Duse S, Semeraro F, Rizzoni D, Agabiti Rosei E, Muiesan ML. Relationship of wall-to-lumen ratio of retinal arterioles with clinic and 24-hour blood pressure. *Hypertension* 2014; 63:1110–1115
113. Rizzoni D, Porteri E, Duse S, De Ciuceis C, Rosei CA, La Boria E, Semeraro F, Costagliola C, Sebastiani A, Danzi P, Tiberio GA, Giulini SM, Docchio F,

- Sansoni G, Sarkar A, Rosei EA. Relationship between media-to-lumen ratio of subcutaneous small arteries and wall-to-lumen ratio of retinal arterioles evaluated noninvasively by scanning laser Doppler flowmetry. *J Hypertens* 2012; 30:1169–1175.
114. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, Castellano M, Miclini M, Agabiti-Rosei E. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation*. 2003 Nov 4;108(18):2230-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000095031.51492.C5.
115. Vicaut E. Microcirculation and arterial hypertension. *Drugs*. 1999 ;59 Spec No:1-10.
116. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension. *Hypertension*. 1999 Apr;33(4):998-1001. doi: 10.1161/01.hyp.33.4.998. PMID: 10205237.
117. Федорович А.А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2010;9(1):49-60. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2010-9-1-49-60>
118. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А. Характер изменения микроциркуляции у больных гипертонической болезнью в период повышения артериального давления. *Терапевтический архив*; 2013: 85 (9), 46-51.
119. Мордвинова Е.В., Ощепкова Е.В., Федорович А.А. и др. Состояние крупных артерий и сосудов микроциркуляторного русла кожи у больных артериальной гипертонией высокого и очень высокого риска и влияние на них антигипертензивной терапии. *Системные гипертензии*. 2016; 13 (2): 11–16.
120. Абрамович, С. Г., & Машанская, А. В.. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке микроциркуляции у здоровых людей и больных

- артериальной гипертонией. Сибирский медицинский журнал;2010:92 (1), 57-59.
121. Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016 May 2;8(5):a021873. doi: 10.1101/cshperspect.a021873. PMID: 27141051; PMCID: PMC4852809.
122. Heldin CH, Moustakas A. Signaling Receptors for TGF- β Family Members. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016 Aug 1;8(8):a022053. doi: 10.1101/cshperspect.a022053. PMID: 27481709; PMCID: PMC4968163.
123. Kim KK, Sheppard D, Chapman HA. TGF- β 1 Signaling and Tissue Fibrosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018 Apr 2;10(4):a022293. doi: 10.1101/cshperspect.a022293. PMID: 28432134; PMCID: PMC5880172.
124. Wang, X., Abraham, S., McKenzie, J. *et al.* LRG1 promotes angiogenesis by modulating endothelial TGF- β signalling. *Nature* **499**, 306–311 (2013). <https://doi.org/10.1038/nature12345>
125. Todaro GJ, De Larco JE, Fryling C, Johnson PA, Sporn MB. Transforming growth factors (TGFs): properties and possible mechanisms of action. *J Supramol Struct Cell Biochem.* 1981;15(3):287-301. doi: 10.1002/jsscb.1981.380150306. PMID: 6267317.
126. Hata A, Chen YG. TGF- β Signaling from Receptors to Smads. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016 Sep 1;8(9):a022061. doi: 10.1101/cshperspect.a022061. PMID: 27449815; PMCID: PMC5008074.
127. Nakao E, Adachi H, Enomoto M, Fukami A, Kumagai E, Nakamura S, Nohara Y, Kono S, Sakaue A, Morikawa N, Tsuru T, Fukumoto Y. Elevated Plasma Transforming Growth Factor β 1 Levels Predict the Development of Hypertension in Normotensives: The 14-Year Follow-Up Study. *Am J Hypertens.* 2017 Aug 1;30(8):808-814. doi: 10.1093/ajh/hpx053. PMID: 28575138.
128. Piek E, Heldin CH, Dijke PT: Specificity, diversity, and regulation in TGF- β superfamily signaling. *FASEB J*, 1999, 13, 2105–2124

129. Vander Ark A, Cao J, Li X. TGF- β receptors: In and beyond TGF- β signaling. *Cell Signal*. 2018 Dec;52:112-120. doi: 10.1016/j.cellsig.2018.09.002. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30184463.
130. Paul J. Lijnen, Victor V. Petrov, Robert H. Fagard, Association between transforming growth factor- β and hypertension: , *American Journal of Hypertension*, Volume 16, Issue 7, July 2003, Pages 604–611, [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(03\)00847-1](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(03)00847-1)
131. Lambers C, Roth M, Zhong J, Campregher C, Binder P, et al. (2013) The Interaction of Endothelin-1 and TGF- β 1 Mediates Vascular Cell Remodeling. *PLoS ONE* 8(8): e73399. doi:10.1371/journal.pone.0073399
132. Miyazono K: Transforming growth factor-beta and its receptors. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 1996, 107, 133–140
133. Laviades C, Varo N, Díez J. Transforming growth factor beta in hypertensives with cardiorenal damage. *Hypertension*. 2000 Oct;36(4):517-22. doi: 10.1161/01.hyp.36.4.517. PMID: 11040229.
134. Zhang Q, Liu H, Yang J. Regulation of TGF- β 1 on PI3KC3 and its role in hypertension-induced vascular injuries. *Exp Ther Med*. 2019 Mar;17(3):1717-1727. doi: 10.3892/etm.2018.7128. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30783440; PMCID: PMC6364233.
135. Tsai S, Hollenbeck ST, Ryer EJ, Edlin R, Yamanouchi D, Kundi R, Wang C, Liu B, Kent KC. TGF-beta through Smad3 signaling stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Aug;297(2):H540-9. doi: 10.1152/ajpheart.91478.2007. Epub 2009 Jun 12. PMID: 19525370; PMCID: PMC2724222.
136. Shiina, Y., & Niwa, K. (2016). Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and Plasma Transforming Growth Factor- β 1 (TGF- β 1) Level Correlate with Aortopathy in Adults with Repaired Tetralogy of Fallot. *Pediatric Cardiology*, 38(2), 338–343. doi:10.1007/s00246-016-1519-z

137. Kim, C. W., Pokutta-Paskaleva, A., Kumar, S., Timmins, L. H., Morris, A. D., Kang, D.-W., Brewster, L. P. (2017). Disturbed Flow Promotes Arterial Stiffening Through Thrombospondin-1. *Circulation*, 136(13), 1217–1232. doi:10.1161/circulationaha.116.026361
138. Шишова А.С, ИВАКИН В.Е., КНЯЗЕВА Л.И и др. Содержание трансформирующего фактора роста $\beta 1$, с-реактивного белка и показатели жесткости артериального русла у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. *international journal on immunorehabilitation* "Издательство "Медицина-Здоровье" (Москва).SSN: 1562-3629 Год: 2010;12 (2)
139. Масалова, Е. А., Князева, Л. И., & Ивакин, В. Е. (2011). Содержание высокочувствительного С-реактивного белка, трансформирующего фактора роста и эластичность сосудистого русла у больных подагрой и их динамика на фоне лечения. *Вестник новых медицинских технологий*, XVIII (3), 76-77.
140. Kingwell, B. A., Aggarwal, A., D'Orsa, K. M., Formosa, M. F., White, A. J., Savarirayan, R., & Dart, A. M. (2015). Notice of Retraction: Ahimastos AA, et al. Effect of Perindopril on Large Artery Stiffness and Aortic Root Diameter in Patients With Marfan Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2007;298(13):1539-1547. *JAMA*, 314(24), 2692. doi:10.1001/jama.2015.16678
141. Ward MR, Agrotis A, Kanellakis P, Dilley R, Jennings G, Bobik A. Inhibition of protein tyrosine kinases attenuates increases in expression of transforming growth factor- α isoforms and their receptors after arterial injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:2461–2470
142. Брусенцов Д. А., Никулина С. Ю., & Шестерня П. А. (2019). Ангиографическая динамика состояния коронарного русла после чрескожного коронарного вмешательства у носителей полиморфных вариантов rs1800470 гена TGF- $\beta 1$. *Российский кардиологический журнал*, (8), 77-82.
143. Tahira Y, Fukuda N, Endo M, Suzuki R, Ikeda Y, Takagi H, Matsumoto K, Kanmatsuse K. Transforming growth factor-beta expression in cardiovascular

- organs in stroke-prone spontaneously hypertensive rats with the development of hypertension. *Hypertens Res.* 2002 Nov;25(6):911-8. doi: 10.1291/hypres.25.911. PMID: 12484516.
144. Zhu, S., Liu, Y., Wang, L., & Meng, Q. H. (2008). Transforming growth factor-1 is associated with kidney damage in patients with essential hypertension: renoprotective effect of ACE inhibitor and/or angiotensin II receptor blocker. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(9), 2841–2846. doi:10.1093/ndt/gfn159
145. Scaglione, R., Argano, C., Parrinello, G., Colomba, D., Di Chiara, T., Ferrante, A., ... Licata, G. (2002). Relationship between transforming growth factor β 1 and progression of hypertensive renal disease. *Journal of Human Hypertension*, 16(9), 641–645. doi:10.1038/sj.jhh.1001465
146. Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, Ortiz A, Rodrigues-Diez RR. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020 May;16(5):269-288. doi: 10.1038/s41581-019-0248-y. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32060481.
147. August, P., & Suthanthiran, M. (2003). Transforming growth factor beta and progression of renal disease. *Kidney International*, 64, S99–S104. doi:10.1046/j.1523-1755.64.s87.15.x
148. Chabrier PE, Braquet P. Endothelin. *Horm Res.* 1990;34(3-4):169-74. doi: 10.1159/000181819. PMID: 1966566.
149. Maeda S, Miyauchi T, Goto K. [Endothelin]. *Nihon Rinsho.* 2006 Jul;64 Suppl 5:112-6. Japanese. PMID: 16895176.
150. Tasaka K, Kitazumi K. The control of endothelin-1 secretion. *Gen Pharmacol.* 1994 Oct;25(6):1059-69. doi: 10.1016/0306-3623(94)90120-1. PMID: 7875527.
151. Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 30 Years From Discovery to Therapy. *Hypertension.* 2019 Dec;74(6):1232-1265. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31679425.
152. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, Pollock DM, Webb DJ, Maguire JJ. Endothelin. *Pharmacol Rev.* 2016

- Apr;68(2):357-418. doi: 10.1124/pr.115.011833. PMID: 26956245; PMCID: PMC4815360.
153. Clozel M, Maresta A, Humbert M. Endothelin receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;218:199-227. doi: 10.1007/978-3-642-38664-0_9. PMID: 24092342.
154. Kiowski W, Lüscher TF, Linder L, Bühler FR. Endothelin-1-induced vasoconstriction in humans. Reversal by calcium channel blockade but not by nitrovasodilators or endothelium-derived relaxing factor. *Circulation*. 1991 Feb;83(2):469-75. doi: 10.1161/01.cir.83.2.469. PMID: 1846783.
155. Jankowich M, Choudhary G. Endothelin-1 levels and cardiovascular events. *Trends Cardiovasc Med*. 2020 Jan;30(1):1-8. doi: 10.1016/j.tcm.2019.01.007. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30765295.
156. Lemne CE, Lundeberg T, Theodorsson E, de Faire U. Increased basal concentrations of plasma endothelin in borderline hypertension. *J Hypertens*. 1994 Sep;12(9):1069-74. PMID: 7852751.
157. Januszewicz A, Lapiński M, Symonides B, Dabrowska E, Kuch-Wocial A, Trzepla E, Ignatowska-Switalska H, Wocial B, Chodakowska J, Januszewicz W. Elevated endothelin-1 plasma concentration in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Risk*. 1994 Jun;1(1):81-5. PMID: 7614422.
158. Xu, M., Lu, Y.-P., Hasan, A. A., & Hocher, B. (2017). Plasma ET-1 Concentrations are Elevated in Patients with Hypertension – Meta-Analysis of Clinical Studies. *Kidney and Blood Pressure Research*, 42(2), 304–313. doi:10.1159/000477572
159. Маммаев С.Н., Ибрагимова Х.И., Влияние антигипертензивной терапии на уровень эндотелина-1 у больных артериальной гипертензией. *Терапия*; 2017;6 (16): 50-56
160. Ertl G, Bauersachs J. Endothelin receptor antagonists in heart failure: current status and future directions. *Drugs*. 2004;64(10):1029-40. doi: 10.2165/00003495-200464100-00001. PMID: 15139784.

161. Larivière R, Lebel M. Endothelin-1 in chronic renal failure and hypertension. *Can J Physiol Pharmacol.* 2003 Jun;81(6):607-21. doi: 10.1139/y03-012. PMID: 12839272.
162. Шелест Б.А. (2016). Изменения стенок периферических сосудов у больных артериальной гипертонией с подагрой. *Терапевтический архив*, 88 (5), 43-46.
163. Стаценко М.Е., & Дервянченко М.В. (2018). Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*, (4), 32-36.
164. McEniery CM, Qasem A, Schmitt M, Avolio AP, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Endothelin-1 regulates arterial pulse wave velocity in vivo. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Dec 3;42(11):1975-81. doi: 10.1016/j.jacc.2003.06.016. PMID: 14662262.
165. Vuurmans TJ, Boer P, Koomans HA. Effects of endothelin-1 and endothelin-1 receptor blockade on cardiac output, aortic pressure, and pulse wave velocity in humans. *Hypertension.* 2003 Jun;41(6):1253-8. doi: 10.1161/01.HYP.0000072982.70666.E8. Epub 2003 May 12. PMID: 12743011.
166. Елисеева, Л. Н., Басте, З. А., Оранский, С. Л., Бледнова, А. Ю., & Авакимян, З. А. (2005). Особенности микрогемодинамических эффектов эналаприла у больных гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*, (5), 60-63.
167. Давыдкин И.Л., Козлова Н.С., Золотовская И.А., & Ройтман Е.В. (2016). Артериальная гипертензия у больных истинной полицитемией: особенности нарушения процессов микроциркуляции. *Артериальная гипертензия*, 22 (6), 610-619.
168. Brown IAM, Diederich L, Good ME, DeLalio LJ, Murphy SA, Cortese-Krott MM, Hall JL, Le TH, Isakson BE. Vascular Smooth Muscle Remodeling in Conductive and Resistance Arteries in Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc*

- Biol. 2018 Sep;38(9):1969-1985. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311229. PMID: 30354262; PMCID: PMC6205219.
169. Shibata T, Tsutsumi J, Hasegawa J, Sato N, Murashima E, Mori C, Hongo K, Yoshimura M. Effects of Add-on Therapy Consisting of a Selective Mineralocorticoid Receptor Blocker on Arterial Stiffness in Patients with Uncontrolled Hypertension. *Intern Med.* 2015;54(13):1583-9. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3427. Epub 2015 Jul 1. PMID: 26134187.
170. Zoltan Ungvari, Gabor Kaley, Rafael de Cabo, William E. Sonntag, Anna Csiszar, Mechanisms of Vascular Aging: New Perspectives, *The Journals of Gerontology: Series A*, Volume 65A, Issue 10, October 2010, Pages 1028–1041, <https://doi.org/10.1093/gerona/glq113>
171. Namekata T, Suzuki K, Ishizuka N, Shirai K. Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2011 Aug 10;11:51. doi: 10.1186/1471-2261-11-51. PMID: 21831311; PMCID: PMC3166915.
172. Tsuboi A, Ito C, Fujikawa R, Yamamoto H, Kihara Y. Association between the Postprandial Glucose Levels and Arterial Stiffness Measured According to the Cardio-ankle Vascular Index in Non-diabetic Subjects. *Intern Med.* 2015;54(16):1961-9. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3596. Epub 2015 Aug 15. PMID: 26278285.
173. Chirinos JA, Bhattacharya P, Kumar A, Proto E, Konda P, Segers P, Akers SR, Townsend RR, Zamani P. Impact of Diabetes Mellitus on Ventricular Structure, Arterial Stiffness, and Pulsatile Hemodynamics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2019 Feb 19;8(4):e011457. doi: 10.1161/JAHA.118.011457. PMID: 30764699; PMCID: PMC6405670
174. Roland Asmar, Principles and usefulness of the cardio-ankle vascular index (CAVI): a new global arterial stiffness index, *European Heart Journal Supplements*, Volume 19, Issue suppl_B, March 2017, Pages B4–B10, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suw058>

175. Saiki A, Sato Y, Watanabe R, Watanabe Y, Imamura H, Yamaguchi T, Ban N, Kawana H, Nagumo A, Nagayama D, Ohira M, Endo K, Tatsuno I. The Role of a Novel Arterial Stiffness Parameter, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), as a Surrogate Marker for Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(2):155-68. doi: 10.5551/jat.32797. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26607350.
176. Nakamura K, Iizuka T, Takahashi M, Shimizu K, Mikamo H, Nakagami T, Suzuki M, Hirano K, Sugiyama Y, Tomaru T, Miyashita Y, Shirai K, Noike H. Association between cardio-ankle vascular index and serum cystatin C levels in patients with cardiovascular risk factor. *J Atheroscler Thromb.* 2009 Aug;16(4):371-9. doi: 10.5551/jat.no687. Epub 2009 Aug 11. PMID: 19672028.
177. Ibata J, Sasaki H, Kakimoto T, Matsuno S, Nakatani M, Kobayashi M, Tatsumi K, Nakano Y, Wakasaki H, Furuta H, Nishi M, Nanjo K. Cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent of blood pressure. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 May;80(2):265-70. doi: 10.1016/j.diabres.2007.12.016. Epub 2008 Feb 1. PMID: 18242761.
178. Safar ME. Systolic blood pressure, pulse pressure and arterial stiffness as cardiovascular risk factors. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2001 Mar;10(2):257-61. doi: 10.1097/00041552-200103000-00015. PMID: 11224702.
179. Mitchell GF. Arterial stiffness and hypertension: chicken or egg? *Hypertension.* 2014 Aug;64(2):210-4. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03449. PMID: 24799614; PMCID: PMC4185002.
180. KA Groenewegen, HM den Ruijter, G Pasterkamp, JF Polak, ML Bots, Sanne AE Peters, Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical *applications*, *European Journal of Preventive Cardiology*, Volume 23, Issue 3, 1 February 2016, Pages 264–274, <https://doi.org/10.1177/2047487314566999>
181. Логачева И.В., Баранова С.П., Сафронова В.В., Рязанова Т.А., Зайцев Д.С., & Тимонин Д.В. (2016). Динамика риска сердечно-сосудистых

- осложнений и сосудистого возраста при длительной терапии артериальной гипертонии. Российский кардиологический журнал, (12 (140)), 75-83.
182. Протасов, К. В., Синкевич, Д. А., & Федоришина, О. В. (2011). Сосудистый возраст и сердечно-сосудистое ремоделирование при артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*, 17 (5), 448-453.
183. Остроумова О. Д., Кочетков А. И. Сосудистый возраст у пациентов с артериальной гипертонией. *Евразийский кардиологический журнал*. 2016;3:165.
184. Luo, Y., Li, J., Xin, Y. *et al.* Risk factors of peripheral arterial disease and relationship between low ankle brachial index and mortality from all-cause and cardiovascular disease in Chinese patients with hypertension. *J Hum Hypertens* **21**, 461–466 (2007). <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002177>
185. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Jul 9;300(2):197-208. doi: 10.1001/jama.300.2.197. PMID: 18612117; PMCID: PMC2932628.
186. Дурова О.А., Олзвой Ч., Цыбденова А.А. Лодыжечно-плечевой индекс, определенный с помощью ручного тонометра, как скрининговый метод выявления атеросклероза периферических артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009 Номер: 6 S1:124
187. Hayashi C, Ogawa O, Kubo S, Mitsuhashi N, Onuma T, Kawamori R. Ankle brachial pressure index and carotid intima-media thickness as atherosclerosis markers in Japanese diabetics. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004 Dec;66(3):269-75. doi: 10.1016/j.diabres.2004.03.013. PMID: 15536024.
188. Rizvi S, Kamran H, Saliccioli L, Saiful F, Lafferty J, Lazar JM. Relation of the ankle brachial index to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2010 Jan 1;105(1):129-32. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.08.664. Epub 2009 Nov 18. PMID: 20102904.
189. Ulla Derhaschnig, Medhat Shehata, Harald Herkner, Andreas Bur, Christian Woisetschläger, Anton N. Laggner, Michael M. Hirschl, P-415: Increased levels of

- transforming growth factor- β 1 in essential hypertension, *American Journal of Hypertension*, Volume 14, Issue S1, April 2001, Pages 169A–170A, [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)01573-4](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(01)01573-4)
190. Niu W. Evaluation of Transforming Growth Factor Beta-1 Gene 869T/C Polymorphism with Hypertension: A Meta-Analysis. *Int J Hypertens*. 2011; 2011:934265. [PubMed: 21799945]
 191. Akhurst RJ, Hata A. Targeting the TGFbeta signalling pathway in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2012; 11(10):790–811. [PubMed: 23000686] 11.
 192. Brezniceanu ML, Wei CC, Zhang SL, et al. Transforming growth factor-beta 1 stimulates angiotensinogen gene expression in kidney proximal tubular cells. *Kidney Int*. 2006; 69(11):1977– 85. [PubMed: 16598193]
 193. Banas MC, Parks WT, Hudkins KL, et al. Localization of TGF-beta signaling intermediates Smad2, 3, 4, and 7 in developing and mature human and mouse kidney. *J Histochem Cytochem*. 2007; 55(3):275–85. [PubMed: 17142805] 51.
 194. Dabek J, Kułach A, Monastyrska-Cup B, Gasior Z. Transforming growth factor beta and cardiovascular diseases: the other facet of the 'protective cytokine'. *Pharmacol Rep*. 2006 Nov-Dec;58(6):799-805. PMID: 17220537.
 195. Foote CA, Castorena-Gonzalez JA, Ramirez-Perez FI, Jia G, Hill MA, Reyes-Aldasoro CC, Sowers JR, Martinez-Lemus LA. Arterial Stiffening in Western Diet-Fed Mice Is Associated with Increased Vascular Elastin, Transforming Growth Factor- β , and Plasma Neuraminidase. *Front Physiol*. 2016 Jul 7;7:285. doi: 10.3389/fphys.2016.00285. PMID: 27458385; PMCID: PMC4935726.
 196. Roberts AB, McCune BK, Sporn MB. TGF-beta: regulation of extracellular matrix. *Kidney Int*. 1992 Mar;41(3):557-9. doi: 10.1038/ki.1992.81. PMID: 1573828.
 197. Androulakis ES, Tousoulis D, Papageorgiou N, Tsioufis C, Kallikazaros I, Stefanadis C. Essential hypertension: is there a role for inflammatory mechanisms?

- Cardiol Rev. 2009 Sep-Oct;17(5):216-21. doi: 10.1097/CRD.0b013e3181b18e03. PMID: 19690472.
198. Frangogiannis NG. Targeting the transforming growth factor (TGF)- β cascade in the remodeling heart: benefits and perils. *J Mol Cell Cardiol.* 2014 Nov;76:169-71. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.09.001. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25218305; PMCID: PMC4408532.
199. Koitabashi N, Danner T, Zaiman AL, Pinto YM, Rowell J, Mankowski J, Zhang D, Nakamura T, Takimoto E, Kass DA. Pivotal role of cardiomyocyte TGF- β signaling in the murine pathological response to sustained pressure overload. *J Clin Invest.* 2011 Jun;121(6):2301-12. doi: 10.1172/JCI44824. Epub 2011 May 2. PMID: 21537080; PMCID: PMC3104748.
200. Schultz Jel J, Witt SA, Glascock BJ, Nieman ML, Reiser PJ, Nix SL, Kimball TR, Doetschman T. TGF-beta1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II. *J Clin Invest.* 2002 Mar;109(6):787-96. doi: 10.1172/JCI14190. PMID: 11901187; PMCID: PMC150912.
201. Mary O. Gray, Carlin S. Long, Judith E. Kalinyak, Hong-Tai Li, Joel S. Karliner, Angiotensin II stimulates cardiac myocyte hypertrophy via paracrine release of TGF- β_1 and endothelin-1 from fibroblasts, *Cardiovascular Research*, Volume 40, Issue 2, November 1998, Pages 352–363, [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(98\)00121-7](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(98)00121-7)
202. Наткина Д.У. Роль асимметричного диметиларгинина в развитии нарушений регионарного кровообращения у пациентов с неконтролируемым течением артериальной гипертензии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.2020
203. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Наткина Д.У., Сафронова Т.А., Небиеридзе Н.Н., Подшибякина Е.В. Состояние сосудистой стенки и параметры микроциркуляции при контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(4):495-501. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-495-501

204. И.В. Бархатов Оценка системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии . КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА; 2013. 11(13-27).
205. Rossi, M., Carpi, A., Di Maria, C., Galetta, F., & Santoro, G. (2006). Spectral analysis of laser Doppler skin blood flow oscillations in human essential arterial hypertension. *Microvascular Research*, 72(1-2), 34–41. doi:10.1016/j.mvr.2006.04.001
206. Rajan, V., Varghese, B., van Leeuwen, T.G. *et al.* Review of methodological developments in laser Doppler flowmetry. *Lasers Med Sci* 24, 269–283 (2009). <https://doi.org/10.1007/s10103-007-0524-0>
207. В.В. Шкарин, М.В. Ложакова , Нарушения микроциркуляции при эссенциальной артериальной гипертензии: клинические и гемодинамические аспекты. Медицинский альманах 2012 № 1 (20).
208. Васильев, А. П., Стрельцова, Н. Н. Реакция микрососудистого русла кожи на острый гипотензивный эффект лекарственных препаратов с различным механизмом действия у больных артериальной гипертонией. Российский кардиологический журнал, 2013. (3 (101)), 56-61.
209. Сасонко М.Л. Интегральная оценка состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией на основе параметров макроциркуляции и микроциркуляции. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.2020
210. Saito Y, Nakao K, Mukoyama M, Imura H. Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*. 1990 Jan 18;322(3):205. doi: 10.1056/nejm199001183220315. PMID: 2403657.
211. Nakamura, T., Ushiyama, C., Osada, S., Inoue, T., Shimada, N., & Koide, H. (2003). Effect of low-density lipoprotein apheresis on plasma endothelin-1 levels in diabetic hemodialysis patients with arteriosclerosis obliterans. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 17(6), 349–354. doi:10.1016/s1056-8727(02)00171-x

212. Davenport, A. P., Hyndman, K. A., Dhaun, N., Southan, C., Kohan, D. E., Pollock, J. S., ... Maguire, J. J. (2016). *Endothelin. Pharmacological Reviews*, 68(2), 357–418. doi:10.1124/pr.115.011833
213. Tesauro M, Mauriello A, Rovella V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Cardillo C, Melino G, Di Daniele N. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med*. 2017 May;281(5):471-482. doi: 10.1111/joim.12605. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28345303.
214. Duchman SM, Thohan V, Kalra D, Torre-Amione G. Endothelin-1: a new target of therapeutic intervention for the treatment of heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2000 May;15(3):136-40. doi: 10.1097/00001573-200005000-00003. PMID: 10952418.