

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

САВИЧ ВИКТОРИЯ ВАЛЕРЬЕВНА

**ЖЕСТКО-ЭЛАСТИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ И ОСОБЕННОСТИ
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У
ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

14.01.05 – КАРДИОЛОГИЯ

ДИССЕРТАЦИЯ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор Н.К. Горшунова

Курск - 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	
1.1. Инволютивные изменения сердечно-сосудистой системы у лиц с нормальным уровнем артериального давления.....	15
1.2. Межклеточный матрикс и его фиброзирование.....	20
1.3. Структурно-геометрические изменения миокарда у людей с нормальным и повышенным уровнем АД.....	28
1.4. Левожелудочково-артериальное сопряжение.....	34
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Дизайн клинического исследования.....	39
2.2. Методы исследования.....	43
2.2.1. Клиническая характеристика обследованных лиц.....	43
2.2.2. Общеклинические методы исследования.....	45
2.2.3. Инструментальные методы исследования.....	46
2.2.4. Определение плазменного уровня биомаркеров коллагеногенеза в межклеточном матриксе миокарда.....	48
2.2.5. Статистический анализ данных.....	49
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	
3.1. Структурно-геометрические изменения сердца у пожилых женщин с нормальным артериальным давлением	51
3.2. Структурно-геометрические изменения сердца у пожилых женщин с эссенциальной артериальной гипертонией	56
3.3. Структурно-геометрические изменения сердца у пожилых женщин с изолированной систолической артериальной гипертонией.....	62

3.4. Левожелудочково-артериальное сопряжение как один из маркеров модификации интерстициального матрикса у женщин пожилого возраста.....	70
--	----

Глава 4. ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ

4.1. Факторный анализ структурно-геометрических трансформаций сердца у пожилых женщин с нормальным артериальным давлением.....	73
--	----

4.2. Факторный анализ структурно-геометрических трансформаций сердца у пожилых женщин с эссенциальной артериальной гипертонией.....	79
---	----

4.3. Факторный анализ структурно-геометрических трансформаций сердца у пожилых женщин с изолированной систолической артериальной гипертонией.....	85
---	----

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	94
ВЫВОДЫ	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования.

Несмотря на обширные исследования в кардиологии артериальная гипертония (АГ) остается одной из наиболее значимых и опасных патологий сердечно-сосудистого континуума [135]. Так по данным Всемирной организации здравоохранения в настоящее время АГ страдают около 1,2 млрд. человек [23] и по прогнозам экспертов эта цифра к 2025 году может достигнуть 1,5 млрд [23, 135].

Распространенность ее среди взрослого населения находится в пределах 30 – 45 % [96] и увеличивается с возрастом [5, 244], достигая 60 % и выше у лиц старше 60 лет [96]. Этим данным не противоречат результаты проведенного позже метаанализа, который установил, что около 70% лиц в возрасте 70 лет и более имели повышенные цифры артериального давления (АД), тогда как у 40-летних пациентов данное заболевание встречалось значительно реже (30%) [183].

В настоящее время во всем мире происходит изменение демографической ситуации с увеличением численности лиц 60 лет и старше. Эксперты прогнозируют, что эта возрастная категория людей удвоится и достигнет 2 млрд. человек к 2050 году [227], что также приведет к значительному росту частоты встречаемости АГ.

В большинстве случаев повышение артериального давления не сопровождается специфической симптоматикой, поэтому гипертензия становится находкой при плановом обследовании [5] и, как правило, сопровождается сопутствующими трансформациями сосудистой стенки и сердечной мышцы. Под последней понимают гипертрофию миокарда левого желудочка, имеющую компенсаторно-адаптационную роль на фоне АГ [33, 205] и проявляющуюся увеличением массы и числа кардиомиоцитов, пролиферацией фибробластов, фиброзом. Данные патологические изменения именуются в современной литературе ремоделированием левого желудочка (ЛЖ) [34, 66, 218]. Однако, ряд авторов предпочитают использовать более широкое понятие – «гипертоническое

сердце», которое характеризует не только морфологические трансформации органа, но и его функциональные нарушения [100].

Изменение геометрической модели ЛЖ (ремоделирование) [205] при эссенциальной артериальной гипертонии (ЭАГ) – мультимодальная реакция миокарда на длительное воздействие разных стимулов, таких как, хроническая перегрузка объемом и/или давлением (гемодинамический фактор) [61, 101]. В сознании большинства врачей закрепилось представление о гипертрофии ЛЖ, как о чем-то негативном. И, действительно, с изменившейся его геометрией увеличивается риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако, не стоит забывать, что без увеличения массы миокарда ЛЖ, изменения его объемов и типа ремоделирования при АГ, количество больных с быстроразвивающейся тяжелой сердечной недостаточностью резко увеличивается [33].

Ремоделирование сопровождается реструктуризацией каркасного внеклеточного матрикса [8], ключевым компонентом которой служит фиброз [118]. Избыточное диффузное фиброобразование в сердечной мышце неизбежно ведет к увеличению ее жесткости и снижению податливости [3]. В настоящее время наибольший интерес вызывает изучение нарушения гуморальных механизмов (гуморальный фактор) фиброобразования, одним из которых признан дисбаланс в системе матриксных металлопротеиназ (MMPs) и их ингибиторов [70, 71, 210] из-за патологического воздействия активной формы трансформирующего β -фактора роста (TGF β -1) [47, 74 83, 239].

Матриксные металлопротеиназы – основные ферменты, участвующие в регулировании состояния экстрацеллюлярного матрикса путем деградации коллагена [95]. В норме их активность скоординирована одноименными тканевыми ингибиторами – белками, способными образовывать необратимые комплексы с активными формами MMPs, блокируя их активность.

В многочисленных работах установлены изменения уровней MMP 1 типа (MMP-1) и ее тканевого ингибитора 1 типа (TIMP-1) при различных формах

ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, сахарного диабета, патологии печени [8, 71, 95, 116, 158], однако, в литературе недостаточно сведений по оценке их активности у пожилых пациенток с эссенциальной артериальной гипертонией.

В диагностике фиброзной модификации межклеточного матрикса миокарда «золотым стандартом» признана прижизненная эндомиокардиальная биопсия, но в связи с её высокой травматичностью важное значение приобретают косвенные легкодоступные в амбулаторных условиях методы неинвазивной диагностики. Перспективными молекулами для ранней диагностики этого процесса предполагаются плазменные маркеры. К таковым можно отнести галектин-3 (Gal-3), уровень которого возрастает при ремоделировании миокарда ЛЖ и коррелирует с тяжестью хронической сердечной недостаточностью [32, 89, 103, 234]. Однако роль Gal-3 как маркера фиброза у лиц с ЭАГ остается неизученной.

В настоящее время клинические работы по определению специфичного биомаркера и его порога, способного предсказать запуск фиброзообразования как патологического процесса у пожилых пациенток с ЭАГ отсутствуют. Интерес и практическая значимость в клинической практике неинвазивных методов оценки фиброза сердца у пациентов с АГ, послужило отправной точкой для данного исследования.

Степень научной разработанности

В современной кардиологии нет ни одного заболевания, которому ни было бы посвящено такое большое число научно-исследовательских работ [124]. Однако прогресс науки и появление новых подходов к объяснению происходящих в организме человека процессов не только привели к появлению современных взглядов на ранее изученные механизмы, открытию новых звеньев патогенеза, обоснований необходимых терапевтических вмешательств, но и способствовали дальнейшему продолжению перспективных исследований в области изучения артериальной гипертонии.

Среди достаточно полно изученных вопросов в этой области следует выделить раздел о структурно-морфологических особенностях сердца и артериальных сосудов разного калибра, объяснения функциональных нарушений на фоне хронического воздействия повышенного артериального давления, о формировании диастолической дисфункции, гендерных различиях течения АГ и особенностях структурно-функциональных нарушений [2, 15, 33, 75, 143, 181].

К менее изученным относятся вопросы о патогенетических механизмах развития жесткости и фиброзирования миокарда, связи этих изменений с процессом старения, с ремоделированием сердца, проблемы левожелудочково-артериального сопряжения, играющего существенную роль в развитии сердечно – сосудистой недостаточности.

Мало что известно об указанных особенностях при изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ). Практически нет сведений о состоянии коллагенового метаболизма, соотношении коллагеносинтеза и коллагенодеградации в интерстициальном матриксе сердца и сосудов при разных формах АГ – важного патогенетического механизма формирования жесткости и фиброзирования миокарда и сосудов. Отмеченные проблемы сформировали цель настоящего исследования артериальной гипертензии.

Цель исследования – определить значение структурно-геометрических и метаболических модификаций межклеточного матрикса в формировании жестко-эластических трансформаций и ремоделирования миокарда у пожилых женщин с ЭАГ, ИСАГ и с нормальным уровнем артериального давления.

Для достижения поставленной в работе цели решались следующие задачи.

1. Определить жестко-эластические трансформации и особенности ремоделирования миокарда у женщин пожилого возраста без установленных сердечно-сосудистых заболеваний с нормальным уровнем артериального давления (АД).

2. Оценить жестко-эластические и геометрические модификации левого желудочка у женщин пожилого возраста с ЭАГ, и провести их сравнительный анализ с результатами, полученными при обследовании пациенток с нормальным артериальным давлением.
3. Установить характер жестко-эластических трансформации ЛЖ и особенности его ремоделирования у женщин, страдающих ИСАГ, и провести их сравнительный анализ с результатами, полученными при обследовании нормотензивных пациенток и пожилых женщин с ЭАГ.
4. Определить наиболее информативные ранние маркеры жестко-эластических трансформаций миокарда у пожилых женщин с нормальным АД, ЭАГ и ИСАГ на основе факторного анализа методом главных компонент и оценки левожелудочково-артериального сопряжения (ЛЖАС).

Научная новизна исследования

В ходе исследования получены новые приоритетные сведения о ранее неизученных патогенетических механизмах формирования сердечно-сосудистой жесткости при старении у пожилых женщин без установленной кардиоваскулярной патологии, а также женщин, страдающих АГ и ИСАГ. В работе впервые детально представлены различные варианты ремоделирования сердца в зависимости от степени выраженности фиброзирования, проведена комплексная оценка параметров коллагеногенеза в процессе структурно-геометрической перестройки левого желудочка.

Впервые приведены сведения о состоянии патогенетических механизмов в зависимости от структурной трансформации ЛЖ: при его нормальной геометрии, концентрическом ремоделировании (КРЛЖ), концентрической гипертрофии (КГЛЖ), эксцентрической гипертрофии (ЭГЛЖ) и изолированных формах гипертрофии миокарда.

Установлены новые патогенетические механизмы формирования ИСАГ, роли галектина-3 как биомаркера коллагеносинтеза, значение изменений коллагеносинтеза и коллагенодеградации, фиброзирования в ее развитии.

С позиций факторного анализа методом главных компонент впервые определены наиболее значимые маркеры и параметры, влияющие на структурно-геометрические перестройки сердца при исследуемых нозологиях у пожилых женщин с разными типами ремоделирования ЛЖ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Изучение интерстициального ремоделирования сердца на основе коллагеносинтеза и коллагенодеградации с определением выраженности фиброирования и сердечно-сосудистой жесткости, факторного анализа маркеров трансформации сердечной мышцы и изменений ее архитектоники, процессов ремоделирования, левожелудочково-артериальной сопряженности представляют собой новые диагностические подходы в кардиологии у пожилых женщин при АГ.

Практическое значение результатов исследования заключается в оптимизации и детализации диагностики женщин с АГ. Впервые у женщин с ЭАГ, ИСАГ, а также пациенток пожилого возраста с нормальным АД проведена комплексная оценка уровней коллагена 1 типа (COL-1), матриксной металлопротеиназы 1 типа (MMP-1), ее одноименного тканевого ингибитора (TIMP-1), трансформирующего фактора роста фибробластов beta-1 (TGF β -1), галектина-3 (GAL-3), объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК), типов ремоделирования ЛЖ, левожелудочково-артериального сопряжения, получены корреляционные связи между данными показателями и проведен факторный анализ.

Полученные данные, с представлением показателей коллагенового метаболизма женщин без сердечно-сосудистой патологии с нормальным АД и больных с ЭАГ и ИСАГ, позволяют рекомендовать TGF β -1, MMP-1, TIMP-1, ЛЖАС и ОФИК для оценки процессов коллагеносинтеза – коллагенодеструкции и

выраженности фиброза, без которой невозможна коррекция миокардиально-сосудистой жесткости.

Методы исследования

Тактический подход к методологии исследования – комплексное изучение структуры ЛЖ, его объемов, индексов, состояния метаболизма коллагена и соединительнотканного матрикса, выраженности фиброзирования в зависимости от типов ремоделирования миокарда. На основе полученных результатов проведен факторный анализ методом главных компонент для определения ведущих параметров при разных типах модификаций сердца у пожилых женщин с нормальным АД, ЭАГ и ИСАГ.

Работа представляет собой исследование структурно-геометрической модификации сердца у 90 женщин пожилого возраста - жителей Курской области. Проведено обследование 30 пациенток, страдающих АГ 1,2 степени и 30 женщин с изолированной систолической артериальной гипертонией. В группу сравнения были включены 30 пожилых женщин без установленной сердечно-сосудистой патологии с нормальным уровнем АД.

Для решения поставленных в работе задач методом иммуноферментного анализа проведены следующие лабораторные исследования: уровня трансформирующего фактора роста фибробластов бета-1 с помощью набора human TGF β -1 ELISA, содержания коллагена I типа набором human COL-1 ELISA, активности матриксной металлопротеиназы I и ее тканевого ингибитора наборами human MMP-1 ELISA и human TIMP-1 ELISA, концентрации галектина-3 (GAL-3) набором Galectin-3 ELISA.

Структуру ЛЖ оценивали с помощью эхокардиографического исследования с доплеровским анализом УЗ-сканером «MyLab 15» (Esoate/PieMedical, Италия) в режимах М и В - по методике Американского сообщества по эхокардиографии (ASE, пересмотр 2015) [126]. Типы структурно-геометрических модификаций ЛЖ определяли согласно классификации A. Ganau et al. в модификации R.B. Devereux et al. (1992) [225]. Проводилась оценка выраженности интерстициального фиброза

сердца при каждом типе ремоделирования во всех исследуемых группах на основе рассчитанной объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК) по формуле, предложенной J. Shirani и соавт. (1992).

Комплаенс в работе ЛЖ и артериальной системы оценивали на основе расчета ЛЖАС по упрощенной формуле: соотношения конечно-систолического объема к ударному объему. Выполнен факторный анализ методом главных компонент для установления основных параметров жестко-эластических модификаций сердца.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Инволютивные кардиоваскулярные трансформации у женщин обусловлены изменением в системе коллагенового метаболизма с инициацией фиброобразования, приводящего к повышению жесткости интерстициального матрикса и формированию эксцентрической гипертрофии левого желудочка.
2. При ЭАГ у пожилых женщин изменения архитектоники ЛЖ сопровождаются дисбалансом в системе коллагенового метаболизма в виде трехкратного повышения TGF β -1, двухкратного GAL-3 и в 1,2 раза COL-1 по сравнению с нормотензивными лицами, что способствовало фиброзированию миокарда, подтверждавшегося высокими значениями ОФИК при КГЛЖ – 16,3%; ЭГМЖ – 12,45%; КРЛЖ – 8,5%.
3. При ИСАГ у пожилых пациенток структурные изменения сердца обусловлены дисбалансом в системе MMP-1/TIMP-1, характеризующегося снижением плазменной концентрации MMP-1 в 16 раз по сравнению с уровнем женщин с ЭАГ, и в 4 раза – с нормотензивными женщинами, что индуцировало коллагеногенез, фиброзирование миокарда и подтверждалось увеличением ОФИК.
4. На основании метода факторного анализа установлены наиболее информативные ранние маркеры фиброзной модификации миокарда: TGF β -1, COL-1 – у пожилых женщин без верифицированных сердечно-сосудистых

заболеваний и нормальным АД; TGF β -1, GAL-3, TIMP-1 и MMP-1/TIMP-1 – у пациенток с ЭАГ; TGF β -1, GAL-3, TIMP-1 – у пациенток с ИСАГ, увеличение активности которых стимулировало коллагеногенез и нарушение соотношения артериального и левожелудочкового эластансов.

Личный вклад автора

Диссертантом лично изучена литература отечественных и зарубежных авторов, составлен план исследования; участвовав во всех этапах исследования, провела отбор клинического материала и выполнила статистическую обработку с последующим анализом установленных результатов. Полученные данные внедрены автором в лечебно-профилактическую работу медицинских учреждений и процесс обучения. Особые слова благодарности адресую заведующей лабораторией ООО ЦМД «Томограф» ОБУЗ «Курской городской больницы №4», кандидату биологических наук И.Ю. Ухановой (главный внештатный специалист по клинко-лабораторной диагностике комитета здравоохранения Курской области) за проведение иммуноферментного анализа и Т.В. Малиновской – врачу функциональной диагностики ОБУЗ «Курской городской поликлиники №7».

Реализация результатов работы

Полученные результаты научных исследований были внедрены в лечебно-профилактическую работу ОБУЗ «Курской городской поликлиники №7», ОБУЗ «Курской городской больницы №4» и в учебный процесс кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов работы

По теме диссертации опубликовано 25 работ, из которых 7 статей в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, включая 2 статьи в журнале, индексируемом SCOPUS, 18 – в материалах конференций

различного уровня. Опубликованные материалы полностью отражают содержание работы.

Основные положения проведенного исследования представлены и обсуждены на следующих конференциях и форумах: VIII международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2017); Международная научно-практическая конференция «Эффективная клиническая практика: проблемы и возможности современного врача» (Курск, 2017 г.); Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы медицины» (Гомель, 2017 г.); Всероссийская научная конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность» (Курск, 2017, 2018, 2019 гг.); Всероссийская научная конференция «Университетская наука: взгляд в будущее» (Курск, 2018, 2020 гг.); Международная научно-практическая конференция «Современные стратегии и технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных разного возраста, страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями» (Курск, 2018 г.); Всероссийская молодежная медицинская конференция с международным участием «Алмазовские чтения – 2018» (Санкт-Петербург, 2018 г.); XIII Национальный конгресс терапевтов, посвященному 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского (Москва, 2018); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Проблема реализации мультидисциплинарного подхода к пациенту в современном здравоохранении» (г. Курск, 2019 г.).

Структура и объем диссертации

Общий объем работы составляет 136 страниц машинописного текста. Основные разделы диссертации включают введение, обзор литературы, материал и методы, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы, представленный 244 источниками, из них 133 российских и 111 зарубежных. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 12 рисунками.

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Курском государственном медицинском университете» Минздрава России (номер государственной регистрации – АААА-А17-117013060074-2), ОБУЗ «Курской городской поликлиники №7» ОБУЗ «Курской ЦРБ» и лаборатории ОБУЗ «Курской городской больницы №4».

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Инволютивные изменения сердечно-сосудистой системы у лиц с нормальным уровнем артериального давления

Сердечно-сосудистая система – форпост на путях воздействия многочисленных факторов риска, одним из которых считается старение. Старение – это неуклонно наступающий период возрастных модификаций с прогрессированием процессов изнашивания структур организма и регрессированием способностей человека к выживанию. Существует несколько теорий старения (свободно-радикальная, теломерная, генетическая, теория апоптоза и др.), однако, до настоящего момента не предложено универсальной.

Возрастные изменения претерпевают все органы и системы, что способствует росту так называемых возраст-ассоциированных заболеваний. К ним относятся цереброваскулярные заболевания (инсульты, когнитивные нарушения с возможным последующим развитием болезни Альцгеймера), патология сердца и сосудов (АГ, ишемическая болезнь сердца), сенсорные дефициты (снижение зрения и слуха), заболевания опорно-двигательного аппарата (саркопения, остеопороз, артроз), пищеварения (мальнультриция), иммунной и нейроэндокринной систем (сахарный диабет 2 типа) и другие [57, 68, 172].

Одной из самых значимых систем, имеющих наиболее серьезные последствия модификаций её структур, признана сердечно-сосудистая. Причем ее изменения имеют различия по гендерным параметрам. Проведенные исследования отмечают, что у лиц мужского пола старшего возраста фактический биологический возраст превышал должный, свидетельствуя не только об ускоренном старении, но и о высоком сердечно-сосудистом риске, сопровождающемся увеличением случаев заболеваний сердца и сосудов, таких как инфаркт миокарда, аневризмы аорты, фибрилляция предсердий и другие. В том же исследовании у женщин отмечена обратная картина, что указывало на их большую адаптивную способность [75].

Многообразные изменения сердца у пожилых людей обусловлены разнородностью представленных в нем тканей и наличием регулярной гемодинамической нагрузки. Имея среднюю частоту сердечных сокращений, в течение суток мышечный орган способен выполнить более 100 тыс. ударов и более 2,6 млрд. за всю жизнь, что способствует его износу. Другим фактом старения клеток и кардиомиоцитов в целом признаны патологические трансформации в комплексах «свободные радикалы» – активные формы кислорода, образующиеся в митохондриях. Они взаимодействуют с нормальными биохимическими формами – ДНК, липидами мембран клеток и могут инициировать повреждение и накопление последних, что препятствует их элиминации клеткой. В свою очередь молекула ДНК может также претерпевать структурные изменения в ходе инволюции, приводя к хромосомным аномалиям, а в последующем к старению или клеточной гибели.

Функциональное и морфологическое состояние митохондрий сердечных клеток в результате инволюции зависит от повышения активности свободно-радикального окисления. Морфометрический анализ, проведенный на крысах линий Wistar и OXYS в возрастах 3-х и 24-х месяцев показал, что ультраструктура их митохондрий в обеих группах имеет практически одинаковые характеристики деструктивных изменений, начинающихся в трёхмесячном возрасте и прогрессирующих к 24 месяцам жизни почти вдвое, свидетельствуя о модификации кардиальных митохондрий при старении [77].

В 1971 г. А. М. Оловников выдвинул теорию о возможном компенсаторном изменении теломера в сторону его удлинения за счёт вставки повторяющихся последовательностей ДНК и назвал теломеразой. Ее активность в клетках-миоцитах с возрастом снижается [132, 193, 194]. В ряде исследований отмечена корреляция между показателем длины теломера и функциональной способностью левого желудочка, установлены факторы риска её укорочения: табакокурение, окислительный стресс и др. [174, 222, 223, 235].

Изменения сердечной мышцы, обусловленные старением и формирование хронической сердечной недостаточности тесно взаимосвязаны, так как вследствие инволютивных процессов происходит ремоделирование [58] кардиоваскулярной системы с адаптационными изменениями её гемодинамики [197]. Термин «ремоделирование сердца» введен N. Sharpe [161] в конце 70-х годов прошлого столетия для описания структурных и геометрических модификаций после острого инфаркта миокарда. В дальнейшем он получил более широкое толкование. Клеточная структура миокарда также меняется и проявляется гибелью кардиоцитов с компенсаторной гипертрофией оставшихся. Они претерпевают ряд изменений со стороны состава клеток, связанных с накоплением в них липофусцина – продукта окисления липидов и остатков белков, что в свою очередь, снижает аутофаготические (самоочищение) способности кардиомиоцитов. Отмеченные процессы становятся одним из ведущих звеньев ремоделирования сердечной мышцы при прогрессировании старения и способствуют развитию нарушений проводимости и ритма [136, 236].

Структурные нарушения клеточного аппарата сердца людей старшего возраста инициируют снижение количества и активности кальциевых каналов, что в совокупности способствует дисбалансу периодов его сокращения и расслабления. В результате замедления кальций-натриевого насоса с накоплением первого в цитоплазме происходит замедление скорости сокращения миокарда [149, 196]. В результате хронической гемодинамической перегрузки сердечной мышцы и гибели кардиомиоцитов формируется реактивная гипертрофия оставшихся клеток, связанная с увеличением их объёма.

На фоне старения происходит не только изменение клеточного состава миокарда, но и перестройка межклеточного матрикса сердца, что влечет за собой нарушение его функциональной активности [21, 27]. Это происходит в связи с повышением численности фибробластов, способствующих прогрессированию синтеза коллагена, с повышением толщины его молекул и межмолекулярных

мостиков. Описанные процессы приводят к развитию интерстициального фиброза миокарда.

Изменение структурного состояния сердца начинается прежде всего с его левых отделов. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) ежегодно увеличивается на 1-1,5 г, что сочетается с относительным снижением численности капилляров, толщины его стенок, объема камер. В литературе подобное изменение описано как гипертрофия левого желудочка, приводящая в результате к формированию пресбикардии [111]. На основе закона Франка-Старлинга происходит уменьшение сократимости миокарда, что в свою очередь ведет к снижению с возрастом сердечного выброса из-за снижения ударного объема и растущего периферического кровообращения. Некоторые авторы полагают, что до начальных признаков гипертрофии ЛЖ, происходит утолщение эндокарда в левом предсердии, изменение его структуры, связанное с увеличением нагрузки на стенки [17, 237] и дилатацией полости [242].

Однако в последующем после немногочисленных исследований с помощью аутопсии левого и правого желудочков, опубликованы сведения, свидетельствующие об обратном, отметившие, что у лиц старшего возраста без ССЗ происходит некоторое снижение ММЛЖ, вероятно из-за саркомиопении. В дальнейшем это подтверждено инструментально [154, 199, 206]. У пожилых людей без сердечно-сосудистых заболеваний установлено, что геометрическая конфигурация сердца изменяется, начиная с утолщения свободной стенки ЛЖ и/или межжелудочковой перегородки с неизменной ММЛЖ, соответствуя концентрическому ремоделированию мышечного органа. Одновременно с отмеченными изменениями растет жесткость стенок сосудистого русла, увеличивая преднагрузку на сердечную мышцу и исходом в гипертрофию миокарда ЛЖ с повышением его массы [198]. Поэтому, зачастую описанный процесс увеличения ММЛЖ олицетворяет не само старение сердца, а уже возникшие внекардиальные модификации [3, 107]. В результате изменяется трансфигурация сердца из эллиптической в сферическую форму, что в дальнейшем способствует нарушениям его насосной функции.

С возрастом в ходе снижения раннего пассивного наполнения желудочка в диастолу и увеличения позднего активного диастолического потока происходит нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ. Точный патофизиологический механизм данного процесса до настоящего момента не ясен. Одним из факторов, способствующих его развитию, может быть снижение эластичности мышцы сердца из-за формирования интерстициального фиброза [151]. Доказательством тому служит дисбаланс в системе матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов. Диастолическая функция также может меняться в ходе нарушений активного расслабления сердечной мышцы, зависящего от работы кальциевого насоса, и как было указано выше, в процессе инволюции, при которой происходит снижение его активности с дальнейшим накоплением кальциевых ионов в цитозоле, что замедляет расслабление клеток миокарда. Указанные нарушения способствуют увеличению времени изоволюмического расслабления ЛЖ и замедлению наполнения его кровью.

Нарушение диастолы – начальный триггер развития хронической сердечной недостаточности. Оно характеризуется снижением раннего диастолического наполнения, удлинением фазы изоволюмического расслабления и увеличением предсердного наполнения [46]. У лиц пожилого возраста она протекает без снижения систолической функции и к 65 годам хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохранной фракцией выброса верифицируется не более чем в 10% случаев. Однако, с повышением возраста распространенность её интенсивно возрастает, достигая 50% и более. Одной из основных причин формирования ХСН с сохранной фракцией выброса у лиц пожилого возраста признана высокая активность ССЗ, однако около 45% из них составляют пациенты без очевидных на то оснований [3].

Существуют исследования, доказывающие пагубное влияние экстремальных или стрессорных факторов на функционирование многих жизненно-важных и регуляторных систем, в том числе на сердечно-сосудистую, ассоциированные с прогрессированием атеросклеротических процессов [122].

На трансформацию морфофункциональной структуры миокарда оказывает влияние сопутствующий избыточный вес или ожирение [41, 44]. При начальных изменениях композиционной структуры тела в сторону увеличения веса наблюдается концентрическое ремоделирование или нормальная геометрия сердца. С увеличением степени ожирения процент последней снижается и нарастает эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. Анализ систолической функции показал рост ее показателей: фракции выброса, ударного объема, в результате чего происходит перегрузка сердца объемом, нарушение процессов расслабления, повышение жесткости желудочка и развитие диастолической дисфункции сердца [115].

Таким образом, старение сердечно-сосудистой системы – процесс сложный и многогранный. Он охватывает не только изменения клеточного состава миокарда, но и межклеточный матрикс с прогрессированием коллагеногенеза. Однако, в некоторых вопросах, таких как, снижается или увеличивается масса миокарда на фоне инволюции, в научной литературе приведены разноречивые мнения, и данный вопрос требует дальнейшего изучения.

1.2. Межклеточный матрикс и его фиброзирование.

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца продолжают удерживать лидерство в печальной статистике смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [219]. Установлено, что последняя у женщин возникает примерно на 10 лет позже, чем у мужчин [69], но прогрессирует гораздо быстрее. Физиологическим ответом сердца на длительное повышение АД с увеличением его массы признана гипертрофическая модификация органа [104]. Эта компенсаторная реакция до конца не изучена.

Процесс фиброобразования – главный показатель жесткости сердца у больных, страдающих артериальной гипертензией. Количественное соотношение гипертрофии сердечной мышцы и развившегося интерстициального фиброза – основные факторы нарушения функции у пациентов с АГ. В некоторых

исследованиях установлено также наличие генетической предрасположенности к фиброзированию тканей [43, 213].

Фиброз – один из главных триггеров прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы, в образовании которого преобладает синтез коллагенов I и III типов над их деградацией. В его формировании принимают участие многочисленные факторы, к которым относятся трансформирующий фактор роста фибробластов, матриксные металлопротеиназы разных типов и их ингибиторы, мозговой натрийуретический пептид [7, 49, 140], известный как, как натрийуретический пептид типа B или GC-B, при дисбалансе которых, вследствие разных причин как инволютивных, так и связанных с поражениями сердца, происходит сбой в процессах синтеза и деградации коллагеновых молекул [216].

Выделяют два варианта данного процесса. Первый – очаговый фиброз, когда накопление коллагена происходит только в месте погибших клеток миокарда; и второй – диффузный или реактивный, формирующийся в интерстициальном и периваскулярном пространствах, но не сопровождающийся значимой потерей функционирующих клеток. Последний характерен для хронических вялотекущих процессов организма и характеризуется избытком коллагена I типа [77]. Установлено, что даже при незначительном увеличении соотношения количества описанных типов растет миокардиальная жесткость [118].

Долгое время считалось актуальным, что трансформирующий фактор роста фибробластов бета (TGF- β) – основной регулятор межклеточного матрикса. TGF- β -цитокин, который обладая профиброгенным эффектом, участвует в регуляции обширного спектра клеточных биопроцессов.

Фактор роста β секретируется клетками чаще в неактивной форме, обозначаемой как латентная, трансформируясь в активную под действием сывороточных протеиназ. Описанный процесс протекает на мембране макрофага. Переход в активную форму TGF- β под действием плазмина стимулируется воспалительными процессами. Второй вариант действия макрофагов может быть осуществлен с помощью эндоцитоза, когда, поглощая латентные комплексы, TGF-

β выделяет активные формы в межклеточное пространство. При взаимодействии TGF- β с рецепторами, локализованными на поверхности клетки, формируется гетерогенный комплекс. В цитоплазме он взаимодействует с белками Smad, участвующими в активации транскрипции проколлагена I и III типов. Образованный профибротический белок секретируется в межклеточный матрикс и принимает косвенное участие в трансформации фибробластов в миофибробласты. Следует отметить, что помимо активации фибробластов, синтеза коллагена и торможения процессов его деградации, TGF- β -1 может стимулировать апоптоз кардиомиоцитов.

TGF β -1 признан медиатором фиброза сосудистой стенки, обусловленного механическим стрессом, ангиотензином II, высоким уровнем гликемии [40, 45, 125, 137].

Нивелирование его функции осуществляется матриксными металлопротеиназами, дисбаланс в системе которых также играет ключевую роль в нарушении коллагеносинтеза и коллагенодеградации [38, 39, 189]. В сердечно-сосудистой системе семейство коллагеназ (MMP-1, MMP-8, MMP-13) – важные регуляторы внеклеточного матрикса в сердечной мышце, которые участвуют в поддержании его физиологической функции. Происхождение их названия определяется имеющейся способностью гидролизовать молекулы нативного коллагена I, II, III типов на особых участках тройной спирали N-концевого домена. Указанные протеиназы выполняют свою функцию в интерстициальном коллагене с помощью комплекса глицин-лейцин. На фоне воспалительного патологического процесса коллагеназы, находящиеся в миокарде, инициируют повреждение межклеточных компонентов сердечной мышцы.

В норме фибробластоподобные клетки продуцируют сердечные MMPs в неактивной форме, которые осуществляют переход в активную фазу при дисбалансе соотношения протеиназ-антипротеиназ, особенно в период разгара патологических процессов [70, 117, 210].

Все компоненты указанной группы имеют общие черты и играют не последнюю роль в белковом обмене соединительнотканного матрикса. На настоящий момент в литературе описано около 30 видов MMPs, которые в свою очередь подразделяются на подсемейства [60, 144, 188] и только четыре из них имеют отношение к метаболизму коллагена в миокарде.

Матриксная металлопротеиназа-1, известна как интерстициальная коллагеназа, коллагеназа-1 и коллагеназа фибробластов. Ее синтез осуществляется не только фибробластами, но и макрофагами, хондроцитами, клетками эндотелия. А процесс ингибирования происходит под действием одноименного тканевого ингибитора. Увеличение уровня данного фермента установлено при ревматоидном артрите, остеоартрите, гипертонической болезни, атеросклерозе, аневризмах, заболеваниях опухолевой и воспалительной природы. Коллагеназа-1 принимает участие в деградации коллагена, следовательно, является одним из ключевых компонентов ремоделирования межклеточного матрикса. В последние годы активно ведутся исследования по изучению её новой функции, как регулятора регрессии трансформации межклеточного матрикса сердечно-сосудистой системы [232].

Следующая матриксная металлопротеиназа, принимающая участие в модификации интерстиция – MMP-8 (нейтрофильная коллагеназа 2). Под действием интерлейкина 1,8 и других факторов происходит ее выход из нейтрофилов. Основная роль коллагеназы 2 - стимулирование, разрушение внеклеточного матрикса при патологии воспалительного характера, такой как ревматоидный артрит и остеоартрит.

Установлено, что только MMP-1, MMP-8, и матриксная металлопротеиназа-13 могут участвовать в виде катализаторов в разрушении интактного трехспирального коллагена (коллагена II и III типов) [173, 188, 211].

Однако, последняя именуемая так же MMP-13, коллагеназа-3 осуществляет свою функцию не только в регуляции процессов реструктуризации экстрацеллюлярного матрикса в миокарде, но и участвует в инвазии и метастазировании опухолевых клеток, в связи с чем ее экспрессия отражает

интенсивность ракового процесса. Следует отметить, что ее продукция в самих раковых клетках невысока. Увеличение ее активности соотносят с худшим прогнозом выживаемости при некоторых видах онкологических процессов. В ходе некоторых исследований установлена важность коллагеназы-3 в миграции эндотелиальных клеток, стимулированных оксидом азота, который приводит к высвобождению MMP-13, участвующей в ремоделировании эпителиальной ткани.

Причем коллагеназа-1 и MMP-13 действуют в основном на коллаген III и II типов. Коллаген 1 типа под действием MMP-8 разрушается в три раза быстрее, чем под вышеупомянутыми видами протеиназ.

Таким образом можно сказать, что функция матриксных металлопротеиназ заключается в регуляции белков соединительнотканного матрикса.

В организме человека биологические эффекты MMPs уравниваются активностью их тканевых ингибиторов. Это белки незначительных размеров, которые могут образовывать комплексы с разными членами семейства матриксных металлопротеиназ. Изучены четыре типа TIMP, которые имеют в своей структуре два домена, скрепленных шестью дисульфидными мостиками.

Тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1 представлен протеином, входящим в состав многих тканей. Установлено, что он выступает как ингибитор прогрессирования опухолевых процессов, их метастазирования и ангиогенеза, стимулирует синтез MMP-1 в фибробластах, скорее всего, по механизму отрицательной обратной связи [243].

Проведенная оценка содержания в плазме TIMP-1, MMP-2, MMP-9 у пациентов с резистентной АГ, ассоциированной с сахарным диабетом II типа, не показала значимых отличий уровня плазменных энзимов в группе исследуемых лиц по сравнению с контрольной, что наводит на мысль об адаптивном характере уменьшения соотношения TIMP-1 и MMP-9 у больных с АГ и сахарным диабетом типа [108].

В работе Просяника В.И. и др., 2019 г. исследованы уровни MMP-1, MMP-2, MMP-3 у молодых больных сахарным диабетом I типа и диабетической кардиомиопатией. Авторы установили, что в развитии диастолической дисфункции

у исследуемых пациентов наибольшую роль имеет увеличение концентрации в плазме MMP-1 и MMP-3 [71].

В другом исследовании изучалось изменение паренхимы печени на основе оценки плазменных концентраций MMP-9 и TIMP-1 у пациентов с метаболическим синдромом. Полученные результаты позволили авторам расценить увеличение активности TIMP-1 как начальный компонент прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени [20].

В работе Закировой А.Н. и др., 2014 определена значимость активации системы профермента MMP-1 и ее тканевого ингибитора в развитии ГМЛЖ у пациентов с АГ разной степенью ожирения и здоровых лиц. Авторы установили, что дисбаланс в системе указанных энзимов ассоциируется с интенсивностью структурной перестройки миокарда в исследуемых группах, которая осуществляется за счет повышения плазменной концентрации профермента MMP-1 [55].

Исследована активность матриксных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9) и их тканевых ингибиторов (TIMP-1, TIMP-2) в гинекологии при гиперплазии эндометрия. В работе Юлдашевой Д.Ю., 2015 г. отмечено, что его гиперпластические процессы обусловлены возрастанием протеолитической активности MMP-2 и MMP-9 и снижением экспрессии TIMP-1 [133].

Исследование Теплякова А.Т. и др., 2014 с целью оценки диагностической значимости TIMP-1 у пациентов с ишемическим ремоделированием миокарда установило, что увеличение экспрессии данного биомаркера сопряжено с риском прогрессирования сердечной недостаточности и высокой смертностью [116].

Стоит отметить, что исследования по выявлению корреляционной зависимости различных MMPs (MMP-1, MMP-8), а также TIMP-1 и TIMP-2 со стадиями фиброза дают не всегда согласующиеся результаты [158, 167, 212, 220]. Кроме того, необходимо учитывать неидентичность взаимодействия и действия описанных маркеров в процессах регуляции фиброзообразования и его регрессии в различных органах [231, 239].

Существуют работы, в которых установлена связь между индексом коллагенодеградации, определявшимся путём расчета соотношения ММР-1 к ее ингибитору и объемной фракции коллагена в интерстиции [27].

Тем не менее, вопрос гистопатологической трансформации сердечной мышцы остаётся неясным и полностью не изучен [150, 155, 165, 201, 233]. Учитывая сложности диагностики интерстициального фиброза сердечной мышцы и неоднозначность установленных элементов его регуляции, возникает острая потребность поиска новых маркеров фиброза [169]. К таковым относится галектин-3 (GAL-3) [35, 175].

GAL-3 принадлежит к семейству β -галактозид-связывающих протеинов, экспрессия которого осуществляется нейтрофилами, макрофагами, фибробластами и другими клетками, тогда как в кардиомиоцитах она минимальна. Молекула белка включает N-концевой участок с негликозилированными молекулами, осуществляющих роль клеточной мембраны внеклеточных рецепторов и C-концевого участка, способного связываться с широким спектром протеинов внеклеточного матрикса, таких как ламинин, тенасцин, и фибронектин.

В нескольких исследованиях Sharma U. с соавт. изучили на животных роль галектина-3 при патологических процессах в миокарде [178, 221]. Найдено увеличение данного белка в декомпенсированном сердце более чем в 5 раз в сравнение с компенсированным. На экспериментальных образцах животных с СН была выявлена выраженная инфильтрация макрофагов и повышенное содержание GAL-3 в участках фиброза миокарда [178, 221]. Также продемонстрировано его наличие в гипертрофированном миокарде [9]. Гипертрофия и ремоделирование сердца – основные факторы, влияющие на клиническое течение, скорость прогрессирования и дальнейший прогноз сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Введение GAL-3 группе здоровых крыс вызвало повышение коллагена-1 в кардиомиоцитах, увеличило массу миокарда, снизило фракцию выброса ЛЖ в сравнении с группой крыс, которым выполнена инфузия плацебо. Тем самым авторы доказали прямую связь фиброза при сердечной недостаточности с галектином-3 [178, 204, 221].

GAL-3 признанный и довольно стабильный маркер тяжести СН, отражающий прогрессирование ремоделирования миокарда ЛЖ [221]. В связи с этим наиболее эффективным может быть обратный процесс ремоделирования путем медикаментозного влияния непосредственно на уровне галектина-3 [179, 217]. Это предположение было подтверждено в исследовании Liu У.Н. [217], где интраперикардальная инфузия GAL-3 инициировала развитие фиброза, нейтрализованного в последствии ацетилсериласпартиллизилпролином – антифиброзным агентом, который нивелировал отрицательное воздействие GAL-3 на миокард путем ингибирования эффектов трансформирующего фактора роста [217]. Полученные результаты экспериментальных исследований на моделях ССЗ указывают на возможную индукторную функцию галектина-3 в формировании фиброза и ремоделирования миокарда [153, 164].

Роль GAL-3 в общей популяции изучена в одной из крупных работ Но J и соавт. у 3353 участников Framingham Offspring Cohort [182]. Результаты свидетельствовали о повышении уровня галектина-3 в группе пациентов старшего возраста, имеющих АГ, сахарный диабет, ИБС, высокий ИМТ и сниженную скорость клубочковой фильтрации. Выявлена положительная корреляционная связь GAL-3 с возрастом, АГ, ИМТ, предшествующим анамнезом ИБС и отрицательная с показателем скорости клубочковой фильтрации. Также повышенный уровень галектина-3 коррелировал с ИММЛЖ ($p=0,03$), но никак не взаимодействовал с систолической дисфункцией ЛЖ. Особый интерес представляли полученные данные по концентрации GAL-3 у исследуемых с учетом гендерных различий (у женщин 14,3 нг/мл, у мужчин 13,1 нг/мл) [182].

В прогностическом плане высокий уровень галектина-3 ассоциировался с увеличением показателя общей смертности и высоким риском развития СН в течение 10 лет последующего наблюдения [89].

Аналогичные результаты были получены и в работе Jagodzinski A. и соавт., изучавших корреляционную взаимозависимость GAL-3 с СН, смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и со смертностью ото всех причин у 8312 пациентов в течение 15 лет наблюдения в общей популяции FINRISK Cohort [226].

Полученные данные наглядно демонстрируют, что увеличение уровня GAL-3 ассоциировалось с повышением риска повторных эпизодов СН и причин смертности в целом [147, 182, 238].

В обсервационном когортном исследовании 253 мужчин 35-65 лет с АГ и фибрилляцией предсердий значение галектина-3 у всех пациентов было статистически выше по сравнению с группой контроля. Полученные данные подтверждают роль GAL-3 как биологического маркера фиброза и ремоделирования у больных АГ с наличием фибрилляции предсердий, ожирения и сахарного диабета [120].

В исследовании B. Schroen et. all. найдена выраженная экспрессия рецепторов галектина-3 и матричной РНК на экспериментальной модели артериальной гипертензии у крыс [18].

Таким образом, фиброзообразование – основной механизм формирования жесткости сердца у больных, страдающих артериальной гипертензией, зависящий от равновесия в системах матриксных металлопротеиназ, их ингибиторов, фактора роста фибробластов и др. Большинство исследований относительно GAL-3 направлено на установление его роли при СН или фибрилляции предсердий, тогда как при артериальной гипертензии значение данного биомаркера до конца не изучено.

1.3. Структурно-геометрические изменения миокарда у людей с нормальным и повышенным уровнем АД.

Вышеописанные процессы приводят к патологическим изменениям в архитектонике сердца и сосудов. Процесс перестройки сердечно-сосудистой системы начинается с артериального русла и происходит постепенно [180]. Его первая функциональная стадия закономерно переходит к этапу морфологических трансформаций. В артериях разного калибра процесс ремоделирования неодинаков и может протекать по гипертрофическому, эуτροφическому и гипотрофическому типам. Доказано, что в аорте и крупных артериях мышечно-эластического типа преобладает гиперпластический процесс, тогда как структурные изменения мелких

резистивных артерий у больных АГ происходят без гиперплазии и гипертрофии гладкомышечных элементов. При мягком течении АГ наблюдается увеличение величины соотношения толщины среднего слоя к просвету сосуда без изменения жесткости его стенки.

Доказано, что у больных, страдающих АГ, декомпенсация гипертрофированного мышечного органа зависит от снижения активности ядрышковых организаторов, апоптоза структурно-функциональной единицы сердца, приводящих к формированию мелкоочагового и диффузного фиброза. В финальной стадии течения сердечной недостаточности на месте погибших клеток сердца нередко образуется соединительная ткань (рубцевание) [43]. Процесс фиброобразования – главный показатель жесткости мышечного органа у больных, страдающих АГ; на фоне его прогрессирования происходит увеличение массы миокарда. Количественное соотношение гипертрофии сердечной мышцы и развившегося интерстициального фиброза признаны главными факторами формирования диастолической дисфункции у пациентов с АГ. В некоторых исследованиях установлено также наличие генетической предрасположенности к фиброобразованию [195, 213]. За прогрессирование указанного процесса несут ответственность гены, отвечающие за выработку основных видов коллагена – I и III типов, которые отвечают за архитектуру кардиомиоцитов. Фибробласты синтезируют белки, полисахариды, многочисленные ферменты др., участвующие в образовании интерстициального матрикса (волокнутого каркаса миокарда). Ф.З. Меерсон (1968) утверждал, что пролиферация фибробластов и активация их генетического материала являются пусковым механизмом для осуществления донорских функций по отношению к мышечным клеткам [70, 117]. Другой фактор, играющий ключевую роль в нарушении процесса коллагенодеградации, – дисбаланс активностей матриксных металлопротеиназ и их ингибитора, обусловленный гиперпродукцией последних.

В настоящее время большое внимание уделяется исследованию роли жесткости сосудов в развитии хронической сердечной недостаточности с

сохраненной фракцией выброса ($ФВ \geq 50\%$), называемой ранее диастолической хронической сердечной недостаточностью [148, 194, 207, 219]. Число относящихся сюда пациентов неуклонно растет во всем мире и превалируют в ней пожилые люди [93, 134, 146]. Основным патогенетическим звеном описанных изменений становятся нарушения эластических свойств сердца и сосудов, которые снижаются с возрастом. Однако, процент смертности в когорте людей с ХСН с сохраненной ФВ не меньше, чем у пациентов со сниженной фракцией выброса, что делает ее крайне опасной [156, 159]. Причины смерти включенных в группу пациентов, различны и зачастую не связаны с сердечно-сосудистой патологией. Существуют сведения, что у женщин установленные изменения развиваются в 2 раза чаще, чем у мужчин [59]. Этот феномен объясним тем, что лица женского пола в ответ на развитие у них артериальной гипертензии способны отвечать формированием концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка [214, 224], которая характеризуется увеличением давления в желудочке для преодоления увеличенного сопротивления току крови [113]. Последняя имеет тесную связь с жесткостью сосудистой стенки, диастолической дисфункцией и развивается в ответ на перегрузку давлением (Рисунок 1). Компенсаторные изменения, происходящие в сердце при перегрузке давлением или объемом, имеют особое значение в поддержании насосной функции.

Другой сценарий наблюдается при перегрузке ЛЖ объемом. К увеличению размеров полости желудочка приводит изменение ударного объема в сторону его повышения, обусловленного ростом числа последовательно расположенных саркомеров [22]. В последующем дилатация ЛЖ приводит к существенному повышению массы миокарда и развитию эксцентрической гипертрофии, что показано на рисунке 1.

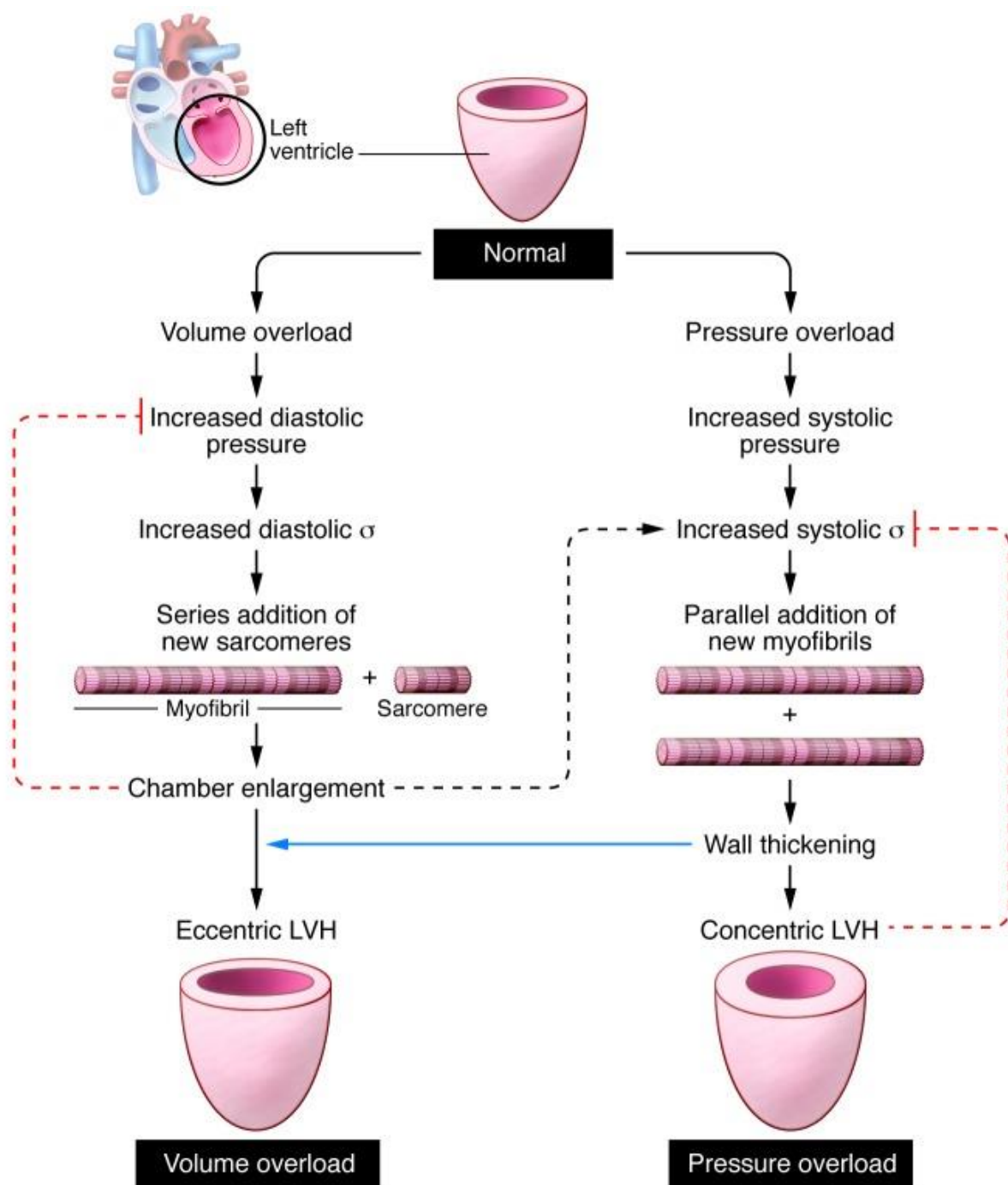


Рисунок 1 – Развитие гипертрофии миокарда при перегрузке давлением и объемом [185]

У части пациентов с АГ также диагностируют нормальную геометрию сердца, концентрическое ремоделирование ЛЖ и изолированную гипертрофию задней стенки или межжелудочковой перегородки. Важно отметить, что КРЛЖ признано начальным вариантом ремоделирования миокарда в ответ на

эпизодические перегрузки давлением и характеризующееся гипокинетическим типом кровообращения.

При наличии изолированной ХСН с сохранной фракцией выброса миокард может обеспечивать адекватное кровоснабжение органов и тканей лишь в том случае, если снизится податливость стенок левого желудочка, что ведет к увеличению конечного диастолического давления. Учитывая разнородность сопутствующей патологии у больных с диастолической дисфункцией ЛЖ [224, 240], трудно определить патогенетические механизмы, способствующие ее формированию. Однако то, что изменение релаксации в фазу изоволюмического расслабления становится основным проявлением нарушения диастолической функции ЛЖ, сомнения не вызывает [191].

Антигипертензивная терапия у больных АГ может приводить к изменению характера ремоделирования с гипертрофического на гипотрофический наружный тип [94, 128, 171]. Отмечены существенные различия в действии антигипертензивных препаратов на ремоделирование медиального слоя сосудов и в первую очередь состояние его главных представителей – гладкомышечных клеток. При получении соответствующих нейрогуморальных сигналов гладкомышечные клетки приобретают способность к пролиферации, миграции, синтезу, разрушению соединительнотканного матрикса сосудистой стенки [83, 87].

Однако ремоделирование сосудов у больных с АГ не всегда сопровождается ростом численности клеток. Просвет сосудов может изменяться путем сочетания пролиферации клеток и их запрограммированной гибели [127, 129, 157]. Подобный процесс, в частности, наблюдается при эуτροφическом типе ремоделирования резистивных сосудов у больных гипертонической болезнью, при котором сужается просвет сосуда и их наружный диаметр, тогда как толщина медиального слоя постоянна. Чувствительность гладкомышечных клеток сосудов к апоптозу гетерогенна из-за различий в экспрессии про- и антиапоптотических влияний цитокинов, продуктов межклеточного взаимодействия и контактов с соединительной тканью.

Изменение структурно-морфологических параметров ЛЖ определяется как его ремоделирование, и в первую очередь, сопряжено с повышением жесткости миокарда, обусловленной его фиброзированием и нарушением структуры мышечных волокон. Основными проявлениями ремоделирования сердечной мышцы является ее гипертрофия разной степени выраженности и увеличение массы миокарда [176].

Кроме того, ряд авторов выделяют термин «непропорционально высокая масса миокарда левого желудочка», характеризующаяся наличием гипертрофии миокарда, диспропорциональной значению АД и различным индивидуальным параметрам (гемодинамическим, антропометрическим и др.) [51]. По результатам исследования Ж.Д. Кобалавы, Ю.В. Котовской и др., 2008 у лиц с АГ непропорционально высокая масса миокарда левого желудочка встречалась у 82,4 % лиц, из которых практически у половины имелась ГМЛЖ, т.е. среди всех лиц с АГ она определялась в 1,43 раза чаще [81].

По результатам исследования Ю.Э. Терегулова с соавт., 2014 выявлены возрастные отличия у пациенток АГ с ремоделированием миокарда и без его модификации. Исследуемые лица с нормальной геометрией ЛЖ были достоверно моложе больных с ремоделированием. Также, при анализе данных, авторы пришли к заключению, что пациенты с нормальной геометрией не отличались по уровню АД от лиц с концентрическим ремоделированием миокарда и эксцентрической гипертрофией [87, 100].

Кроме того, ряд авторов установили, что на развитие того или иного типа ремоделирования миокарда оказывает влияние также и возраст, в котором возникла АГ. Так в работе А.А. Кастанаяна и др., 2011 наибольшие изменения со стороны ЛЖ и сосудов найдены у больных с дебютом артериальной гипертензии в возрасте старше 65 лет [12].

В ходе некоторых исследований установлено, что структурно-геометрические изменения миокарда левого желудочка имеют гендерные различия. Преобладание лиц женского пола среди пациентов с ремоделированным сердцем объяснимо повышенной жесткостью артерий по сравнению с мужчинами.

Доказано, что эксцентрическая гипертрофия ЛЖ наиболее часто развивается у лиц мужского пола, тогда как для женщин более характерно формирование концентрической гипертрофии (Baldo ea 2018). К аналогичному выводу пришли авторы более ранних работ [97].

Обращает на себя внимание и тот факт, что катастрофически мало исследований относительно структурно-функциональных изменений у нормотензивных лиц без сердечно-сосудистых заболеваний, особенно женского пола. Вызывает интерес работа Н.В. Ларевой и соавт., 2008, которая показывает, что частота формирования той или иной модели ремоделирования зависит от типа менопаузы [67]. Авторы пришли к выводам, что у женщин с естественной менопаузой геометрия ЛЖ редко остается неизменной, а из патологических типов чаще формируется ЭГЛЖ. Также они акцентируют внимание, что НГЛЖ достаточно редкое явление у женщин даже без ССЗ (23%) [67, 79, 123]. У пациенток на фоне хирургической менопаузы было отмечено развитие ЭГЛЖ и КГЛЖ практически в равном соотношении [67, 123].

Таким образом, структурно-геометрическая перестройка миокарда левого желудочка у женщин пожилого возраста зависит не только от наличия или отсутствия сердечно-сосудистых заболеваний (перегрузки давлением или объемом), метаболических нарушений, но и от уровня женских половых гормонов и их скорости снижения в постменопаузальный период.

1.4. Левожелудочково-артериальное сопряжение

В настоящее время особый научный интерес представляет взаимодействие артериальной системы с работой ЛЖ, закрепившее за собой термин левожелудочково-артериального сопряжения (ЛЖАС) [6, 63, 197, 198], характеризующий работу основных видов обмена сердца (энергетического, минерального и т.д.) [76, 84, 168]. Основной функцией сердца является сократительная функция или насосная, достаточность которой обеспечивает адекватную работу всех органов и систем. Установлено, что важную роль в ее поддержании играет состояние сосудистой стенки и при патологических

изменениях последней формируется сердечная недостаточность независимо от наличия или отсутствия ишемии в сердечной мышце [140, 141, 162, 203]. Таким образом, показатели функционального состояния сердца характеризуются как факторами, определяющими его работу, так и изменениями в архитектонике сосудистой стенки с нарушением ее эластичности.

В более ранних исследованиях подтверждена достоверная значимость жесткости артериальной стенки в развитии сердечно-сосудистых событий в большей мере, чем изолированные структурные трансформации мышечного органа, и предложено использование ее как предиктора патологических процессов сердца у пожилых пациенток с артериальной гипертонией [139, 190]. Поэтому, рассматривать патофизиологические и патоморфологические изменения «насоса» организма следует в совокупности с анализом жестко-эластических свойств сосудистой стенки.

Общепринятой формулы для расчета ЛЖАС нет. Однако, по результатам проведенного анализа работ на соответствующую тему, установлено, что предпочтительнее доплерэхокардиографический метод [4, 76, 126, 199]. С его помощью определялось отношение эффективного артериального эластанса (E_a) к конечно – систолической эластичности ЛЖ (E_{es}) используя анализ кривой объем–давление ЛЖ (рисунок 2).



Рисунок 2 – Оценка параметров артериально-миокардиального сопряжения с учетом анализа кривой объем–давление ЛЖ (Braunwald E., 1988)

Артериальный эластанс (E_a) – показатель, характеризующий давление, необходимое ЛЖ для изгнания крови и определяемый отношением конечно – систолического давления к ударному объему ЛЖ: $KCD/УО$.

Левожелудочковый эластанс (E_{es}) – основной параметр, определяющий его работу в систолу и взаимозависимость мышечного органа и артериальной системы. Вычисление E_{es} осуществляют по формуле $KCD/(КСО-V_0)$, где КСО – конечно–систолический объем, а V_0 условная точка пересечения E_{es} с осью X (объемом ЛЖ), которую, по мнению некоторых авторов, можно не учитывать из-за ее малой величины. Таким образом, сокращая представленную формулу, получаем, что $ЛЖАС = E_a/E_{es} = КСО/УО$ [130]. Обратная зависимость E_a/E_{es} от фракции выброса ЛЖ позволяет представить дополнительную формулу для вычисления $ЛЖАС \approx 1/ФВ ЛЖ - 1$ [88].

Мнения по поводу референсных значений показателя взаимовлияния сердца и сосудов в настоящее время разделились. Ряд авторов приводит сведения, доказывающие, что уровень ЛЖАС от 0,6 до 1,2 в состоянии покоя обеспечивает достаточное левожелудочково-артериальное взаимодействие в кардиоваскулярной системе [140, 145, 192]. Тогда как в некоторых источниках отмечено, что максимальная эффективность достигается при отношении E_a/E_{es} , близком к 0,5 [76, 138].

Также стоит отметить некоторые особенности трактовки желудочково-артериального сопряжения у людей пожилого возраста. На фоне инволютивных изменений, развития интерстициального фиброза, происходит снижение эластичности сосудистой стенки и повышение жесткостных свойств миокарда. В совокупности такие изменения могут давать референсные цифры ЛЖАС, но отрицательно сказываться на гемодинамике. Существуют данные о предшествующем изменении ЛЖАС со значимым нарушением насосной функции сердца, что скорее всего обусловлено дисбалансом жестко-эластических свойств артерий. Сниженная систолическая функция характеризуется уменьшением конечно–систолической эластичности ЛЖ и повышением эластического сопротивления сосудистой системы, что выражается в возрастании ЛЖАС до 1,3-

4,3 [186, 187, 200]. Однако, при начальных функциональных изменениях сердца, когда присутствует только нарушение диастолической функции ЛЖ, наблюдается снижение отношения E_a/E_{es} , а абсолютные их величины увеличены, что позволяет сделать вывод о наличии у них сердечно-сосудистой жесткости как в момент систолы, так в диастолу.

В исследовании С. Lam и соавт., 2004, 2014 [152, 202] проведен анализ параметров жесткости миокарда и артериальной системы определяемые с помощью эхокардиографических параметров, у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, АГ и здоровых лиц. У первых отмечены статистически более значимые ухудшения диастолической функции при сравнении с лицами контрольной группы и АГ, что выражалось в более низких КДО ЛЖ и сердечном выбросе и в увеличении КДР ЛЖ, времени изоволюмического расслабления ЛЖ. В противоположность этому показатели жесткости (E_a и E_{es}) были одинаково повышены и в группе ХСН с сохраненной фракцией выброса и в группе АГ. Авторы пришли к выводу, что прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ, а никак не увеличение жесткостных свойств артерий и миокарда, играет основополагающую роль в появлении симптомов ХСН при АГ [139].

Особый интерес имеет работа В. Borlaug и соавт., 2006 [192], где величины E_a и E_{es} были одинаково повышены у здоровых добровольцев, больных с ХСН с сохраненной фракцией выброса и у пациентов с АГ. При этом ЛЖАС значимо не отличалось между группами. У пациентов с АГ повышение E_{es} сочеталось с прогрессированием трансформации ЛЖ и увеличением фракции укорочения эндокарда и средних слоев миокарда ЛЖ, тогда как при ХСН с сохраненной ФВ отмечалось снижение указанных показателей. Нарушение сократимости у пациентов с ХСН с сохранной ФВ было ассоциировано с увеличением смертности.

Представляют интерес исследования последних лет. И.К. Махамат и соавт., 2017 провели оценку ЛЖАС у молодых пациентов с сахарным диабетом I типа. Найденные в пределах нормы значения показателя авторы расценили как результат сочетанного повышения артериального и желудочкового эластансов, указывающие

на увеличение жесткости аорты и миокарда ЛЖ. С помощью факторного анализа установили, что факторами, влияющими на изменение E_a являются уровень систолического АД и относительная толщина стенок, а на E_{es} – ИММЛЖ, ОТС и ФВ ЛЖ [78].

К похожим выводам пришли авторы при проведении анализа взаимодействия ЛЖ и артериальной системы у пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца [91]. При ишемической кардиомиопатии зарегистрированы повышенные значения ЛЖАС, что являлось отражением низких функциональных способностей сердца и «падением» эффективности его работы. У больных, перенесших инфаркт миокарда, но с сохранной ФВ ЛЖ изучаемый показатель получен в диапазоне нормальных величин, что объяснимо сопряженным ростом эластансов и свидетельствовало об эффективности сердечной деятельности.

Взаимосвязь ЛЖАС и ФВ подтверждена в последующем исследовании Е.С. Жариковой и соавт., 2017 у пациентов с инфарктом миокарда. Авторы сделали заключение, что увеличение значения данного показателя может оцениваться как маркер не только систолической дисфункции, но и ремоделирования миокарда [50].

Влияние антигипертензивной терапии на параметры ЛЖАС у лиц с низкой ФВ ЛЖ рассмотрели Ж.Д. Кобалава и соавт., 2018. Терапия сакубитрил/валсартаном сопровождалась улучшением ЛЖАС за счет снижения E_a [131].

Также исследована его прогностическая роль у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью и найдено нарушение ЛЖАС у большинства обследованных пациентов. Однако, отмечалась тенденция к снижению данного параметра у лиц с повышенным риском смерти от любой причины в течение полугода [88].

Таким образом, левожелудочково-артериальное сопряжение можно рассматривать не только как дополнительный критерий оценки взаимоотношения левого желудочка и артериального русла, но и как маркер ремоделирования ЛЖ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн клинического исследования

Исследование по теме диссертации проведено на кафедре поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО Курского государственного медицинского университета Минздрава России, ОБУЗ «Курской центральной районной больницы» пос. Камыши (ОБУЗ «КЦРБ»), ОБУЗ «Курской городской поликлиники № 7» (ОБУЗ «КГП №7») под научным руководством д.м.н., профессора Н.К. Горшуновой.

В исследовании приняли участие 90 женщин пожилого возраста (60-74 лет). Все исследуемые разделенные на три группы: группа – 1 – 30 женщин без верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний с нормальным уровнем АД, группа – 2 – 30 пациенток с эссенциальной артериальной гипертонией 1-2 степени и группа – 3 – 30 женщин, страдающих ИСАГ.

Работа осуществлена в три этапа. Первый этап заключался в кардиографическом и эхокардиографическом обследовании пациенток; второй этап – лабораторная диагностика методом иммуноферментного анализа; третий - факторный анализ методом Factor Loadings (Unrotated) (Spreadsheet98) Extraction: Principal components (Marked loadings are $> ,700000$) исследуемых групп пациентов и контрольной группы с нормальным уровнем АД.

Перед началом работы все лица, включённые в исследование, подписали добровольное информированное согласие. Исследование проводилось после разрешения, полученного от регионального этического комитета (выписка из протокола заседания Регионального этического комитета №9 от 14 ноября 2016 года).

В соответствии с правилами GCP (Good Clinical Practice), в исследование вошли лица, давшие письменное согласие на участие в нем и не относящиеся к «уязвимым» социальным группам (больные с тяжелыми неизлечимыми заболеваниями и лица с выраженными психическими расстройствами).

Критерии включения пациентов контрольной группы: женщины пожилого возраста без сердечно-сосудистой патологии с нормальным уровнем АД (менее 130

и 90 мм рт.ст.) и частотой сердечных сокращений менее 90 ударов в минуту без приема антигипертензивных средств.

Из группы контроля исключались пациенты мужского пола всех возрастных групп, пациентки с систолическим артериальным давлением ниже 100 мм рт.ст. и превышающим 130 и 90 мм рт.ст., с гемодинамически значимыми нарушениями ритма и проводимости сердца, его пороков, инфаркта миокарда, наличием зон гипо-акинезии миокарда при эхокардиографическом исследовании, преходящими нарушениями мозгового кровообращения и инсультов в анамнезе, фракцией выброса менее 55% (по данным эхокардиографического исследования с использованием метода Тейхольца), хронической сердечной недостаточности II-III стадии, сахарного диабета I и II типов, заболеваний внутренних систем и органов в стадии обострения, щитовидной железы, заболеваний крови, стеноза почечных артерий, почечной и печеночной недостаточности, установленных злокачественных новообразований или подозрения об их наличии. Также исключались женщины, принимавшие ранее или на момент исследования менопаузальную гормональную терапию.

Основную группу составили 60 женщин пожилого возраста с гипертонической болезнью. Возраст пациенток 60-74 года, средний возраст $67,47 \pm 0,8$ года. Критерии включения в исследование: женщины с эссенциальной артериальной гипертонией 1-2 степени АГ и изолированной систолической артериальной гипертонией. Учитывались отсутствие антигипертензивной терапии или ее нерегулярный характер.

Критерии исключения составили наличие вторичных симптоматических АГ, артериальной гипертонии 3 степени, гемодинамически значимых нарушений ритма и проводимости сердца, его пороков, инфаркта миокарда, наличие зон гипо-акинезии миокарда при эхокардиографическом исследовании, преходящих нарушений мозгового кровообращения и инсультов в анамнезе, фракции выброса менее 55% (по данным эхокардиографического исследования с использованием метода Тейхольца), хронической сердечной недостаточности II-III стадии, сахарного диабета I и II типов, заболеваний внутренних систем и органов в стадии

обострения, щитовидной железы, заболеваний крови, стеноза почечных артерий, почечной и печеночной недостаточности, установленных злокачественных новообразований или подозрения об их наличии. Также исключались женщины, принимавшие ранее или на момент исследования менопаузальную гормональную терапию.

Диагноз, стадия и степень верифицированы в ходе сбора жалоб, анамнеза, полученных данных объективного осмотра, результатов лабораторного и инструментального обследования в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов / Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению больных с артериальной гипертензией (2018 г.) [1].

Все лица, включенные в исследование, были предупреждены о воздержании от употребления кофе, сосудосуживающих препаратов, физических нагрузок, курения за час до начала измерения АД. Исходный его уровень определяли с помощью метода Н.С. Короткова в положении сидя, опираясь на спинку стула с расслабленными и нескрещенными ногами, рука находилась на уровне сердца на столе, после не менее чем пятиминутного отдыха. Выполнялось трехкратное измерение с интервалом в две минуты. За истинную величину АД принималось среднее из полученных величин. Однако, учитывая лабильность значений систолического и диастолического АД дополнительно проводили определение среднего гемодинамического артериального давления (СГАД), который менее вариабелен и более точно характеризует влияние постнагрузки на структурные модификации миокарда левого желудочка. Расчет СГАД выполняли по формуле = $(\text{САД} + 2\text{ДАД}) / 3$. Показатель считался оптимальным при 85 – 95 мм рт.ст.

АГ 1-ой степени верифицировали при систолическом компоненте АД, равном 140-159 мм рт.ст., диастолическом компоненте – 90-99 мм рт.ст., 2-ой степени АГ соответствовали уровни САД – 160-179 мм рт.ст., ДАД – 100-109 мм рт.ст. Пациентки, имеющие артериальное давление равное или выше 180 и 110 мм рт.ст. (3-ю степень АГ) из исследования исключались.

Дизайн работы представлен на рисунке 3.

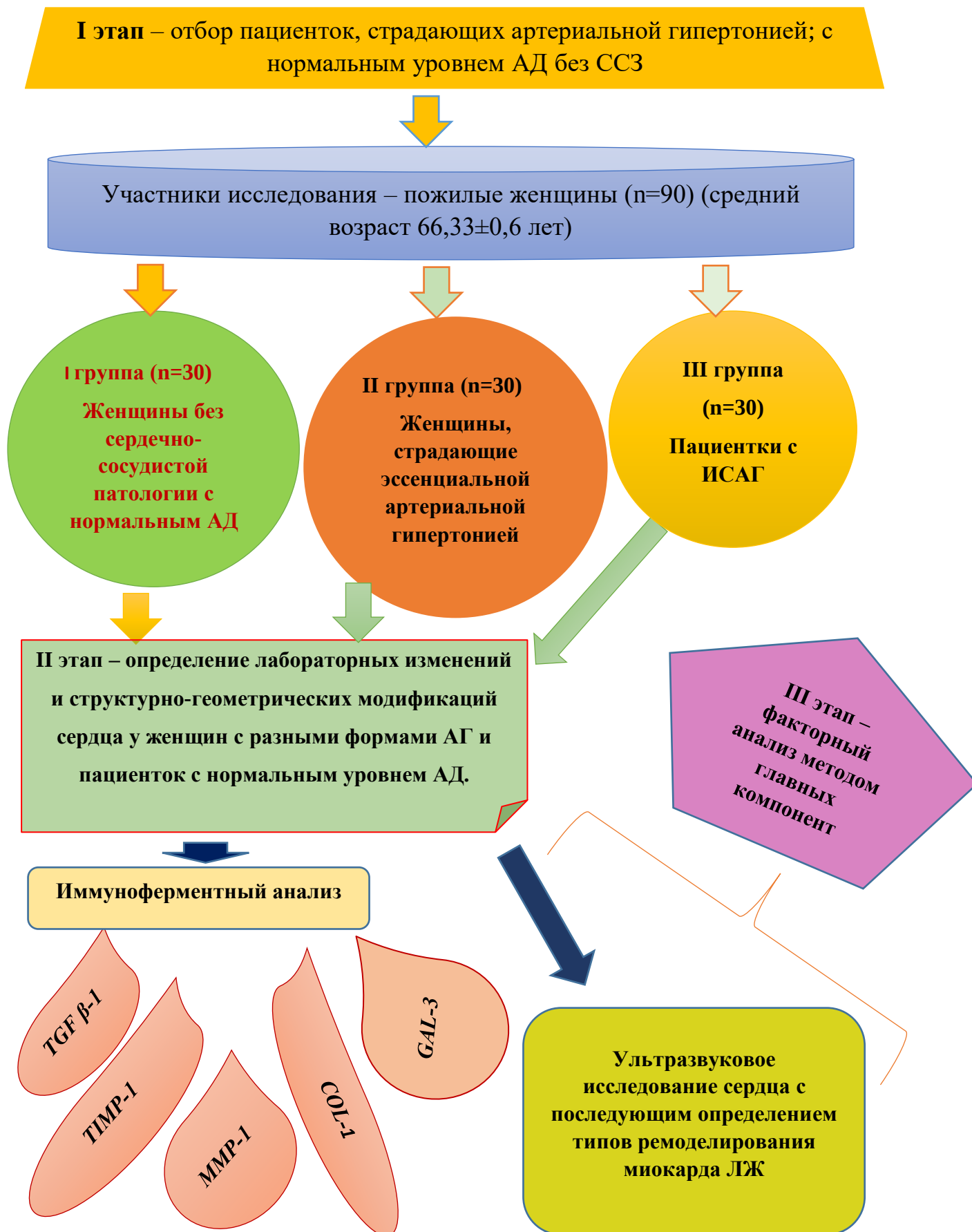


Рисунок 3 – Дизайн исследования

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клиническая характеристика обследованных лиц

Для достижения поставленных задач в диссертационном исследовании проведено клиническое, лабораторно-инструментальное обследования 90 женщин пожилого возраста от 60 до 74 лет с последующей статистической обработкой полученных результатов методом главных компонент. Средний возраст обследованных составил $66,33 \pm 0,6$ лет.

Все женщины распределены в три группы: группа 1 – 30 лиц пожилого возраста без клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии с нормальным АД, группа 2 – 30 больных эссенциальной АГ 1-2 степени и третья группа – 30 человек – пациентки с ИСАГ.

Отсутствие статистически значимых различий между исследуемыми группами пациенток по антропометрическим характеристикам (Табл. 1), а также по половому составу свидетельствовало об однородности выборки и делало оправданным дальнейший статистический анализ групп.

Антропометрическая характеристика пациенток представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Антропометрическая характеристика пациенток ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1 ($64,07 \pm 0,64$), n=30	Группа 2 ($68 \pm 1,23$ лет), n=30	Группа 3 ($66,93 \pm 1,07$), n=30	p
Вес, кг	$78,01 \pm 1,68$	$81,43 \pm 2,01$	$77,7 \pm 2,62$	$p_{1-2}=0,196$; $p_{1-3}=0,924$; $p_{2-3}=0,269$
Рост, см	$169,47 \pm 1,56$	$168,7 \pm 1,52$	$168,27 \pm 1,4$	$p_{1-2}=0,715$; $p_{1-3}=0,560$; $p_{2-3}=0,836$

Продолжение таблицы 1				
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	27,22±0,57	28,57±0,56	27,57±1,01	p ₁₋₂ =0,096; p ₁₋₃ =0,764; p ₂₋₃ =0,290
Число обследованных с избыточной массой тела (25-29,9 (кг/м ²), n	20	19	17	
Число обследованных с ожирением (≥ 30 (кг/м ²), n	5	8	5	

Примечание: p – уровень статистической значимости.

Все участники исследования существенно не отличались по антропометрическим параметрам. Почти две трети пациенток каждой группы имели избыточную массу тела. Ожирение установлено у 8 лиц с АГ и в количестве 5 в двух других группах (Таблица 1).

Максимальная длительность АГ определена у пациенток второй группы с ЭАГ и составила 17±1,06 лет против 15,17±0,94 ИСАГ (p₂₋₃=0,202).

Гемодинамические показатели женщин, включенных в исследование, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Гемодинамические показатели пожилых женщин 1-3 групп ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1 (64,07 $\pm$ 0,64), n=30	Группа 2 (68 $\pm$ 1,23 лет), n=30	Группа 3 (66,93 $\pm$ 1,07), n=30	p
САД (мм рт.ст.)	121,5 $\pm$ 1,29	152,4 $\pm$ 0,97	149,9 $\pm$ 1,16	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ =0,104
ДАД (мм рт.ст.)	71,67 $\pm$ 1,61	91 $\pm$ 0,94	66,67 $\pm$ 1,82	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ =0,044; p ₂₋₃ <0,001
Пульсовое артериальное давление (ПАД, мм рт.ст.)	49,83 $\pm$ 1,74	61,4 $\pm$ 0,53	83,2 $\pm$ 2,13	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001
Частота сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин)	72,3 $\pm$ 0,9	77,57 $\pm$ 1,77	70,97 $\pm$ 1,3	p ₁₋₂ =0,01; p ₁₋₃ =0,404; p ₂₋₃ =0,004

Примечание: p – уровень статистической значимости.

2.2.2. Общеклинические методы исследования

Всем пациенткам проведено стандартное общеклиническое и лабораторное обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза болезни и/или сопутствующих заболеваний, физикальное обследование и антропометрию с помощью медицинского ростомера с точностью до 50 мм и медицинских весов с точностью до 100 г. Антропометрические вычисления проведены с целью оценки наличия и степени выраженности избытка массы тела по формуле = масса тела (кг)/рост² (м²). Площадь поверхности тела (S) рассчитана с помощью формулы Дю Буа: S=масса тела^{0,423} (кг) x рост^{0,725} (см) x 0,007184 [163].

Лабораторные биохимические показатели пациенток всех трех групп достоверно не отличались друг от друга и были сопоставимы.

2.2.3. Инструментальные методы исследования

Эхокардиографическое обследование всех пациенток, вошедших в исследование, проведено с использованием ультразвукового сканера «MyLab 15» (Esoate/PieMedical, Italy) в режимах М и В по методике Американского сообщества по эхокардиографии (ASE, пересмотр 2015). Определены структурно-функциональные параметры левого желудочка:

1. конечные систолический и диастолический размеры левого желудочка (КСР ЛЖ, мм; КДР ЛЖ, мм);
2. конечный систолический и диастолический объемы ЛЖ (КСО ЛЖ, мл; КДО ЛЖ, мл).
3. фракция выброса (ФВ, %);
4. толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм) в диастолу;
5. толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ, мм) в диастолу;

Проведен расчет соотношений КДР ЛЖ/ рост, КДР ЛЖ/ S, КДО ЛЖ/ S, КСО ЛЖ/ S [99].

На основе полученных показателей рассчитана масса миокарда ЛЖ по формуле, рекомендуемой ASE (American Society of Echocardiography) в модификации R.B. Devereux, N. Reichek (формула Penn Convention): $ММЛЖ = 1,04 \times [(КДР \text{ ЛЖ, см} + ТЗСЛЖ, \text{ см} + ТМЖП, \text{ см})^3 - КДР^3 \text{ ЛЖ, см}] - 13,6$ [166, 225], так как при сравнительной оценке в работе М.П. Задорожной и др., 2015 авторы установили наибольшую чувствительность этой формулы и учитывание изменения линейных размеров ЛЖ [52].

Индекс массы миокарда определен как соотношение его массы к площади поверхности тела человека. При проведении дискриминантного анализа установлено, что коэффициент результативности наивысший (98,2%) при определении ГМЛЖ при помощи данной формулы [52]. Вычислена относительная толщина стенок (ОТС ЛЖ, у. е.) по формуле: $ОТС \text{ ЛЖ} = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР$

ЛЖ [109]. Относительная толщина межжелудочковой перегородки (ОТМЖП) и относительная толщина задней стенки (ОТЗС ЛЖ) рассчитывались по формулам: $ОТМЖП = 2 \times ТМЖП / КДР$, $ОТЗСЛЖ = 2 \times ТЗСЛЖ / КДР$. Для определения степени нагрузки на сосудистую стенку вычислялся ударный объем ЛЖ по следующей формуле: $УО = КДО \text{ ЛЖ} - КСО \text{ ЛЖ}$ (мл).

Оценка типа структурной трансформации левого желудочка проведена с помощью классификации A. Ganau et al. с модификацией R.B. Devereux et al., 1992 [225].

Геометрия ЛЖ считалась нормальной при относительной толщине его стенок $< 0,42$ и нормальном значении ИММЛЖ.

Трансформация ЛЖ в виде КРЛЖ признавалась при возрастании величин ОТЗС ЛЖ и ОТМЖП $\geq 0,42$ на фоне неизменного ИММЛЖ.

КГЛЖ – при ОТС ЛЖ $\geq 0,42$ и увеличении показателя ИММЛЖ.

ЭГЛЖ – при ОТС ЛЖ $< 0,42$ и увеличенном значении ИММЛЖ.

Нормальные показатели ОТМЖП, ИММЛЖ и повышении ОТЗС ЛЖ свидетельствовали о гипертрофии его свободной стенки (изолированная гипертрофия задней стенки ЛЖ), при повышении только ОТМЖП об изолированной гипертрофии межжелудочковой перегородки.

Расчет левожелудочково-артериального сопряжения произведен по упрощенной формуле $ЛЖАС = КСО / УО$, где КСО – конечный систолический объем, УО – ударный объем. Его значение в пределах 0,6–1,2 считалось оптимальным в системе взаимосвязи артерий и ЛЖ [4, 42, 64, 88, 131].

В исследованиях последних лет, выполняемых в области гериатрической кардиологии, не последнее место отводится поиску доступных адекватных маркеров фиброза интерстициального матрикса у лиц АГ для их последующего использования при трактовании прогноза. Золотым стандартом в данной области для диагностики фиброза интерстиция миокарда признана прижизненная его биопсия [36]. Однако, в практической деятельности, упомянутый метод не имеет широкого использования из-за высокой травматичности и опасности осложнений в дальнейшем. В связи с этим, применяют методики косвенной оценки

интенсивности фибротических процессов в сердечной мышце. К таковым относится определение ОФИК, расчет которого осуществляют на основе амплитудного анализа основных зубцов электрокардиографии, выполненной в покое и значения ММЛЖ, определяемого по результатам эхокардиографического обследования с помощью предложенной J. Shirani at. al. (1992) формулы.

$$\text{ОФИК (\%)} = (1 - 1,3 * \Sigma \text{QRS(мм)} * \text{рост (м)} / \text{ММЛЖ (г)}) * 100.$$

Под ΣQRS понимается величина сумм амплитуд зубца R в 12 отведениях электрокардиографии. Референсные значения ОФИК находятся в диапазоне 2-6%.

2.2.4. Определение плазменного уровня биомаркеров коллагеногенеза в межклеточном матриксе миокарда

В настоящее время наибольшее значение придается маркерам повреждений сердечной мышцы, позволяющим конкретизировать патогенетические механизмы, лежащие в их основе. Среди них наименее изучены процессы метаболизма соединительнотканного матрикса, их особенности при изменении жесткости миокарда.

В настоящем исследовании определялись плазменные уровни маркеров:

- коллагена 1 типа,
- активности тканевого фактора роста фибробластов бета-1,
- активности металлопротеиназного комплекса:
 - металлопротеиназы-1,
 - тканевого ингибитора MMP-1,
- концентрации галектина – 3.

За 3 дня перед забором крови пациенткам с артериальной гипертонией отменялись все гипотензивные препараты кроме средств экстренной терапии (капотен, физиотенз).

При подписании пациентами добровольного информированного согласия проведен забор крови из кубитальной вены средним медицинским персоналом на базе ОБУЗ «КЦРБ» и ОБУЗ «КГП №7» с последующим ее центрифугированием и помещением эппендорфов готовой плазмы в морозильную камеру.

Определение биохимических показателей проходило в клинико-диагностической лаборатории (КДЛ) ОБУЗ «Курской городской клинической больницы № 4» (заведующая КДЛ – кандидат медицинских наук Уханова И.Ю.). планшетным методом иммуноферментного анализа с суждением о их концентрации по интенсивности окрашивания лунок или построения стандартной кривой с учетом 7 приготовленных разведений.

Для суждения о ведущих параметрах, отвечающих за геометрическую перестройку миокарда проведен факторный анализ методом Factor Loadings (Unrotated) (Spreadsheet98) Extraction: Principal components (Marked loadings are $>,700000$) исследуемых групп пациентов и контрольной группы с нормальным уровнем АД.

2.2.5. Статистический анализ данных

Статистический анализ полученных результатов исследования выполнен на персональном компьютере с помощью программ Microsoft Excel, Statistica 10.0, BIOSTAT.

Оценка нормальности распределения количественных признаков проводилась по критериям Колмогорова-Смирнова.

Результаты исследования представлялись как $M \pm m$ (среднее арифметическое, стандартная ошибка средней) для переменных с нормальным распределением [56, 73]. Для сравнения двух независимых групп с нормальным распределением применены параметрические методы обработки: критерий Стьюдента [73, 85].

Для сравнения переменных с отличным от нормального распределения использован непараметрический метод статистического анализа (U критерий Манна-Уитни). Такие переменные выражались Me (медианой) и интерквартильным интервалом (25 и 75 процентилей). Количественные переменные выражались абсолютными (n) и относительными (%) значениями [53].

Для оценки силы связей между различными показателями с нормальным распределением рассчитывалась линейная корреляция по Пирсону; при

ненормальном распределении использовалась ранговая корреляция Спирмена. При значениях в диапазоне от 0,2 до 0,4 корреляции считались слабыми, в диапазоне от 0,4 до 0,6 – средними, более 0,6 – сильными.

Различия между сравниваемыми группами признавались статистически значимыми при $p < 0,05$ [56, 105].

С целью определения факторов, способных описать скрытые процессы при развитии интересующей нозологии выполнен факторный анализ методом Factor Loadings (Unrotated) (Spreadsheet98) Extraction: Principal components (Marked loadings are $> ,700000$) [24, 26, 130] исследуемых групп пациентов и контрольной группы с нормальным уровнем АД. Иначе говоря, необходимо представить измеряемые данные в параметрах скрытых гипотетических факторов. Факторный анализ проведен на основе корреляционной матрицы Спирмена с вероятностью ошибки $p \leq 0,05$, при которой статистически значимыми считались параметры с факторной нагрузкой $\pm |0,7-1,0|$. Все параметры представлены в виде доверительного интервала (CI) $M [M+CI; M-CI]$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Структурно-геометрические изменения сердца у пожилых женщин с нормальным артериальным давлением

Трансформации миокарда ЛЖ происходят на протяжении всей жизни и в значительной мере обусловлены изменением коллагенового компонента интерстициального межклеточного матрикса. Инволютивные процессы имеют раннее начало и по некоторым источникам прослеживаются, начиная с 25 лет.

Для решения вопроса о структурных изменениях миокарда пожилых женщин с нормальным уровнем АД использованы простые, доступные, неинвазивные, диагностические методы с последующим определением модификаций сердца.

В соответствии с рекомендациями по количественной оценке структуры и функции камер сердца (2012) [99], показатели КДО/ S и КСО/ S наиболее валидны, чем конечные размеры или объемы левого желудочка и рекомендованы к применению.

Результаты исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Структурные изменения миокарда у женщин с нормальным АД без верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний ($M \pm m$)

Показатели эхо-КГ	Группа 1, n=30
КДР/ S, см/м ²	2,7±0,04
КДР/рост, см/м	3,1±0,04
КДО/ S, мл/м ²	64±1,6
КСО/ S, мл/м ²	27±0,7
УО, мл	70,23±3,03
ТЗСЛЖ, мм	9,7±0,16
ТМЖП, мм	9,43±0,1
ОТС ЛЖ, мм	0,37±0,005
ОТЗС ЛЖ, мм	0,38±0,007

Продолжение таблицы 3	
ОТМЖП, мм	0,37±0,0053
ММЛЖ, г	226,85±5,91
ИММЛЖ, г/м ²	119,07±3,35

Приведенные в таблице 3 показатели соотношений КДР/S, КДР/ рост, КДО/S у женщин с нормальным уровнем АД соответствовали референсным значениям, также, как и КСР ЛЖ 36,63±0,65, мм и КДР ЛЖ 51,67±0,56, мм.

Однако, у пациенток группы 1 установлено увеличение массы миокарда ЛЖ и его индекса до 226,85±5,91 г., 119,07±3,35 г/м² соответственно, без увеличения толщины стенок, что свидетельствует о гипертрофических процессах в миокарде. Полученные результаты сопоставимы с данными, представленными в других источниках [17, 67, 79, 123]. При детальном анализе увеличение этих показателей выявлено у 21 женщины и составили: ММЛЖ 226,71 (216,62; 250,21) г.; ИММЛЖ 120,17 (116,13; 129,83) г/м². У оставшихся обследованных указанные параметры находились в пределах нормы.

Отмеченные изменения отразились на геометрии сердца (Рисунок 4). У лиц группы 1 установлены два типа ремоделирования миокарда. Превалирующим типом была эксцентрическая гипертрофия ЛЖ найденная у 70% обследованных. У остальных женщин наблюдалась нормальная геометрия ЛЖ.

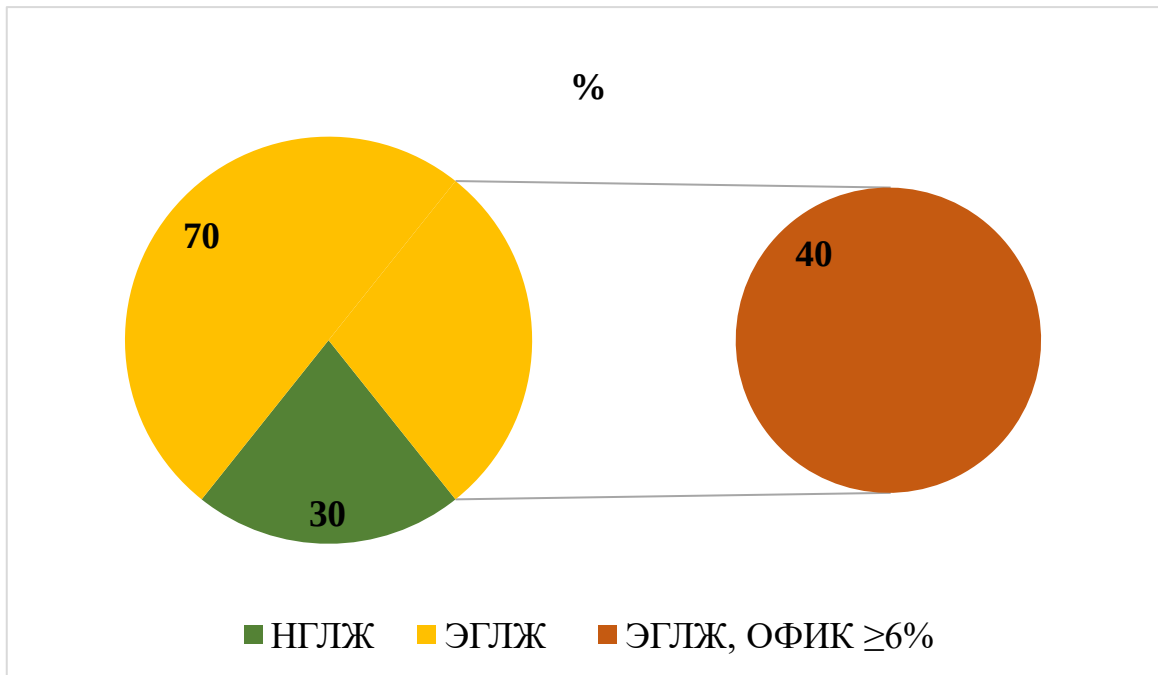


Рисунок 4 – Типы ремоделирования ЛЖ у женщин группы 1

Примечание: НГЛЖ-нормальная геометрия левого желудочка, ЭГЛЖ-эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

Полученные изменения наталкивают на мысль, что развитие ГМЛЖ и формирование той или иной модели зависит не только от наличия или отсутствия сердечно-сосудистой патологии, а имеет полиэтиологичный характер. К аналогичным выводам пришли авторы других исследований [67, 79, 123], которые объясняют это наличием естественной менопаузы у женщин и акцентируют внимание, что геометрия ЛЖ редко остается неизменной у пациенток старшего возраста, а из патологических типов чаще формируется ЭГЛЖ. Также, существует ряд работ, свидетельствующих о том, что избыточная масса тела или ожирение являются независимыми факторами риска развития ГМЛЖ даже без АГ [14, 16, 62, 82], а абдоминальное ожирение неизменный спутник эксцентрической гипертрофии ЛЖ [14]. 83,33% обследованных нами пациенток группы 1 имели избыточную массу тела или ожирение (Таблица 1). Отличные результаты с преобладанием концентрического ремоделирования ЛЖ описаны в работах Е.В. Плоховой, 2015 [17].

Отдельный научно-практический интерес имеет рассмотрение процессов регуляции структурной перестройки межклеточного матрикса, взаимосвязи

инволютивных процессов с запрограммированной клеточной гибелью и формированием интерстициального фиброзирования сердца.

Образование и прогрессирование фиброза в экстрацеллюлярном матриксе – это сложный процесс, который под воздействием некоторых гуморальных факторов, тканевых факторов роста, дисбаланса в системе MMPs и др., способствует пролиферации фибробластов и повышенному образованию коллагеновых волокон [13].

Очень важен вопрос, когда начинается фиброзирование миокарда и наблюдается ли отмеченный процесс у женщин без ССЗ?

Наиболее доступным, неинвазивным, косвенным методом определения интенсивности миокардиального фиброза признан расчет объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК).

На основании проведенного исследования среднее значение ОФИК зарегистрировано на уровне $5,7 \pm 0,37\%$. Стоит отметить, что оно не выходило за пределы референсных значений (2-6%). Однако, у 40% обследованных наблюдалась активация фиброзообразования, характеризующаяся увеличением ОФИК 7,06 (6,41; 8,5) % и развитием ЭГЛЖ (Рисунок 4). Это подтверждает и найденная корреляционная зависимость между ОФИК и типом ремоделирования миокарда ($r=0,534$), $p<0,001$. Корреляционные связи ОФИК и КДР/S ($r=0,477$), КДР/рост ($r=0,587$), КДО/S ($r=0,675$), КСО/S ($r=0,216$), $p<0,001$ подтверждают его прямое участие в структурно-геометрических изменениях левого желудочка.

Процесс фиброзирования зависел от тканевого фактора активации роста фибробластов бета-1. Им в значительной мере определялась выраженность синтеза коллагена. Данный показатель равнялся $0,88 \pm 0,02$ нг/мл. Диапазон его изменений колебался от 0,64 до 1,07 нг/мл.

Синтезирующийся под влиянием TGF- β 1 коллаген 1 типа достигал концентрации $0,16 \pm 0,004$ нг/мл, что было обусловлено инволютивным сдвигом и характеризовалось повышением жесткостных свойств миокарда.

Обнаружены корреляционные связи между TGF- β 1 и КДР/S ($r=0,324$), КДР/рост ($r=0,412$), КДО/S ($r=0,305$), TIMP-1 ($r=0,412$), УО ($r=-0,439$), ПАД ($r=-0,371$), $p<0,001$.

Основными регуляторами коллагеногенеза считаются представители семейства энзимов матриксных металлопротеиназ. Активность MMP-1 составила $0,14\pm0,003$ нг/мл, которая способствовала деградации COL-1. Данный процесс сдерживался ее тканевым ингибитором, поэтому, оценивая выраженность коллагеногенеза, необходимо учитывать соотношение MMP/TIMP-1. Его значение у обследованных нами нормотензивных женщин составило $0,001\pm0,00003$ у.е. и имело корреляционные связи с относительной толщиной задней стенки левого желудочка (ОТЗС ЛЖ $r = 0,468$, $p<0,001$), относительной толщиной стенок левого желудочка (ОТС ЛЖ $r = 0,330$, $p<0,001$), ТЗСЛЖ ($r=0,372$, $p<0,001$).

Существенное значение в коллагеносинтезе придается новому маркеру - галектину-3, научные сведения о котором малочисленны [34, 72, 228]. Проведенные исследования показали, что его концентрация у женщин группы 1 составила $2,78\pm0,06$ нг/мл.

Выявленная прямая корреляционная взаимосвязь между GAL-3 и ОФИК $r=0,377$ ($p<0,001$) подтверждала его значимую роль и участие в процессах фиброзирования экстрацеллюлярного матрикса в результате инволюции.

Также достоверные корреляционные связи установлены между ТЗСЛЖ и COL-1 ($r=0,515$), TGF β -1 ($r=0,442$), TIMP-1 ($r=0,461$), $p<0,05$; COL-1 и ТМЖП ($r=0,539$), TIMP-1 ($r=-0,837$), ММЛЖ ($r=0,894$), $p<0,05$.

Резюме. Таким образом, у женщин пожилого возраста с нормальным АД установлены начальные признаки фиброзирования интерстициального матрикса миокарда. Преобладал эксцентрический тип ремоделирования левого желудочка. Изменялся биохимический состав матрикса, отражающий выраженность коллагеносинтеза и коллагенодеградации, их соотношение с преобладанием синтеза коллагена I типа, что повышало жесткость миокарда.

Эхокардиографические и лабораторные параметры пожилых женщин без клинических проявлений ССЗ, служат отражением и примером инволютивных изменений структуры ЛЖ, значения которых могут быть расценены в данной работе за референсные величины.

3.2. Структурно-геометрические изменения сердца у пожилых женщин с эссенциальной артериальной гипертонией

Артериальная гипертония – заболевание, при котором происходят структурно-геометрические изменения миокарда на фоне длительной хронической перегрузки давлением и/или объемом.

У 33,33% пациенток, принявших участие в исследовании, диагностирована эссенциальная гипертония разного срока давности (от 10 до 30 лет, в среднем $17 \pm 1,06$ лет). Их САД равен $152,4 \pm 0,97$ мм рт.ст., ДАД – $91 \pm 0,94$ мм рт.ст., ПАД – $61,4 \pm 1,53$ мм рт.ст.

Структурные изменения сердца у женщин 1 и 2 групп представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Структурно-геометрические изменения миокарда у женщин с нормальным АД и ЭАГ ($M \pm m$)

Показатели эхо-КГ	Группа 1, n=30	Группа 2, n=30	p
КДР/ S, см/м ²	$2,7 \pm 0,04$	$2,9 \pm 0,03$	$p < 0,05$
КДР/рост, см/м	$3,1 \pm 0,04$	$3,4 \pm 0,04$	$p < 0,001$
КДО/ S, мл/м ²	$64 \pm 1,6$	$60 \pm 1,04$	$p < 0,05$
КСО/ S, мл/м ²	$27 \pm 0,7$	$26,6 \pm 0,7$	$p \geq 0,05$
УО, мл	$70,23 \pm 3,03$	$55,93 \pm 3,7$	$p = 0,004$
ТЗСЛЖ, мм	$9,7 \pm 0,16$	$11,91 \pm 0,17$	$p < 0,001$
ТМЖП, мм	$9,43 \pm 0,1$	$12,74 \pm 0,22$	$p < 0,001$
ОТС ЛЖ, мм	$0,37 \pm 0,005$	$0,537 \pm 0,01$	$p < 0,001$
ОТЗС ЛЖ, мм	$0,38 \pm 0,007$	$0,518 \pm 0,01$	$p < 0,001$
ОТМЖП, мм	$0,37 \pm 0,0053$	$0,555 \pm 0,02$	$p < 0,001$

Продолжение таблицы 4			
ММЛЖ, г	226,85±5,91	273,68±10,1	p <0,001
ИММЛЖ, г/м ²	119,07±3,35	141,01±5,2	p <0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости

Индексы объемов и размеров левого желудочка были несколько снижены, что объясняется незначительным снижением КСО ЛЖ, КДО ЛЖ, КСР ЛЖ у пациентов второй группы, но находились в пределах допустимых значений. Также отмечено снижение УО и гипертрофическая трансформация стенок ЛЖ. Полученные результаты позволяют предположить, что гипертрофические процессы в левом желудочке, способствующие возрастанию его ригидности, вызывают некоторое уменьшение объемов и размеров его полостей.

Похожие результаты получены в исследованиях других авторов. В своей работе Ю.С. Малов и соавт., 2010 установили снижение КСО, КДО, КСР, КДР, УО у больных с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца без каких-либо признаков ХСН. Отмеченные изменения сопровождались усилением гипертрофических процессов в миокарде. В этой же работе было отмечено, что у пациентов с выраженными симптомами ХСН найдено возрастание данных показателей. Авторы пришли к выводу, что механизм Франка-Старлинга, как основной компонент компенсации сердечной деятельности при ее нарушении, активируется только после проявления признаков ХСН (одышка, сердцебиение, отеки нижних конечностей) [69].

Вызывает интерес результаты, полученные в работе С.Р. Гиляревского и соавт., 2008 которые исследовали структурно-функциональные изменения сердца у молодых мужчин с АГ I стадии. Достоверно значимых различий конечно-систолических и диастолических размеров и объемов у исследуемых по сравнению с группой контроля не наблюдалось, однако отмечалась тенденция к снижению указанных параметров и статистически достоверное увеличение ММЛЖ [10].

В другом исследовании И.Ю. Евтюхин и соавт., 2017 провели сравнение ультразвуковых показателей модификации ЛЖ пациентов с разными типами

ремоделирования миокарда. У лиц с КГЛЖ отмечено снижение КСР, КДР, КСО, КДО, сопровождающееся возрастанием ММЛЖ и его индекса по сравнению с обследованными, имевшими НГЛЖ. Статистически значимых различий данных показателей по гендерному признаку не обнаружено [102].

Таким образом, согласно данным литературы, на изменение конечных объемов и размеров ЛЖ влияет не только наличие заболевания, в данном случае артериальная гипертензия, но также и его стадия, и тип развивающейся геометрической модели сердца.

У всех пациенток группы 2 найдена ГМЛЖ, подтверждением которой стало увеличение толщины межжелудочковой перегородки до $12,74 \pm 0,22$ мм, тогда как соответствующий показатель у женщин группы 1 составил $9,43 \pm 0,1$ мм ($p < 0,001$). Аналогичную картину можно наблюдать при измерении толщины задней стенки ЛЖ ($p < 0,001$).

Это отразилось на изменении ММЛЖ значительно увеличившейся до $273,68 \pm 10,1$ г., тогда как у женщин группы 1 она составила $226,85 \pm 5,91$ г ($p < 0,001$). Рассчитанный в последующем индекс массы миокарда (ИММЛЖ) и относительная толщина его стенок (свободной стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки), необходимые для определения типов ремоделирования миокарда, также были несколько повышены у обследованных группы 2, по сравнению с нормотензивными лицами. Похожие изменения отмечены в исследовании С.В. Гургеняна, 2011 [112].

Артериальная гипертензия - одна из главных патологий, при которых происходит деформация сердца и ремоделирование его полостей. Среди вариантов модификации сердца у 86,7% женщин группы 2 преобладала концентрическая гипертрофия ЛЖ, триггером патогенетических механизмов которой признается перегрузка давлением. Переходным вариантом ремоделирования у обследованных больных следует считать концентрическое, которое встречалось у 10%. Наиболее редкий вариант ремоделирования – ЭГЛЖ установлена у 3,3% (Рисунок 5). Полученные результаты не противоречат данным авторов других исследований [92, 112, 121].

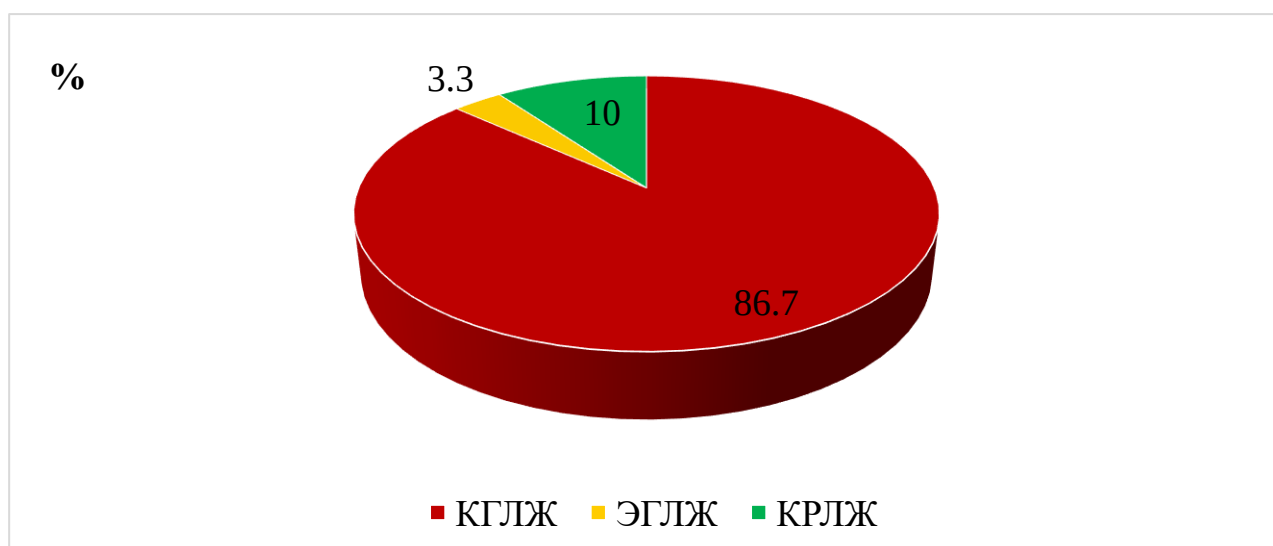


Рисунок 5 – Типы ремоделирования у женщин ЭАГ.

Примечание: КРЛЖ-концентрическое ремоделирование левого желудочка, КГЛЖ-концентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭГЛЖ-эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

Структурная модификация сердца определяется развитием фиброзирования, которое может быть изучено косвенно с использованием метода Shirani, 1992 с определением объемной фракции коллагена (ОФИК). При КГЛЖ определялись наибольшие значения ОФИК, достигающие 16,32%, ЭГЛЖ – 12,45%, КРЛЖ – 8,32%.

Уровень ОФИК у второй группы в 2 раза превышал таковой нормотензивных лиц, что перекликалось с исследованием Т.В. Подпрятковой, 2013 [90].

Таким образом, процесс фиброзирования наиболее интенсивно выражен у больных с концентрической гипертрофией ЛЖ.

Найдены корреляционные связи разной силы между ОФИК и ТЗСЛЖ ($r=0,485$), УО ($r=0,594$), ОТС ЛЖ ($r=0,381$), ММЛЖ ($r=0,745$), ИММЛЖ ($r=0,701$), ОТЗС ЛЖ ($r=0,433$), ОТМЖП ($r=0,381$), TIMP-1 ($r=0,795$), $p<0,001$.

Изменение жесткостно-эластических свойств сердца и артериальных сосудов у больных с эссенциальной АГ зависело от выраженности процессов фиброзирования, особенно их интерстициального матрикса. Для характеристики этих свойств определены показатели коллагеносинтеза-коллагенодеградации, их регуляторных энзимов (матриксных протеиназ) [229], а также тканевого

трансформирующего фактора роста фибробластов бета-1 (TGF β -1) и галектина-3 (GAL-3) у женщин группы 2.

Первоочередной задачей в настоящей работе стало исследование TGF β -1, так как под его влиянием происходит синтез коллагена. В наибольшей степени это коллаген 1 типа. Похожие заключения сделали и А.Н. Закирова в 2013 г, О.М. Драпкина в 2014 г [47, 54]. От его концентрации зависит жесткость интерстициального матрикса сердца и артериальных сосудов.

Таблица 5 – Сравнительный анализ показателей коллагенового метаболизма у больных эссенциальной АГ и нормотензивных женщин ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1, n=30	Группа 2, n=30	p
TGF- β 1, нг/мл	0,88 $\pm$ 0,02	2,10 $\pm$ 0,07	p <0,001
MMP-1, нг/мл	0,14 $\pm$ 0,003	0,51 $\pm$ 0,031	p <0,001
TIMP-1, нг/мл	138,47 $\pm$ 2,27	155,13 $\pm$ 3,77	p <0,001
COL-1, нг/мл	0,16 $\pm$ 0,004	0,20 $\pm$ 0,014	p <0,001
GAL-3, нг/мл	2,78 $\pm$ 0,06	5,98 $\pm$ 0,2	p <0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости.

Маркеры коллагенового метаболизма и его регуляторов, представленные в таблице 5, были существенно изменены у лиц второй группы. Найдены высоко достоверные изменения концентрации COL-1, TGF- β 1, MMP-1, GAL-3, а также повышение концентрации MMP-1, регулирующего процесс коллагенодеградации. Активность ее ингибитора была достаточно высокой и сдерживала коллагенодеградацию. Отмеченные изменения подтвердили результаты исследований А.А. Турны, 2009 и Н.Б. Бильдюга, 2015 [70, 117]. Установлена сильная корреляционная зависимость между концентрацией TIMP-1 и показателем ОФИК ($r=0,795$), p <0,001.

Нарушения метаболизма коллагена, представленные в предыдущей таблице 5, определили необходимость оценки интенсивности фиброзирование при разных типах ремоделирования ЛЖ у группы 2 (Таблица 6). Значения при ЭГЛЖ не учитывались из-за недостаточного количества пациентов.

Таблица 6 – Выраженность фиброзообразования при разных типах ремоделирования ЛЖ у больных группы 2 (Ме (25; 75 перцентиль))

Показатель	Концентрическая гипертрофия ЛЖ, n=26	Концентрическое ремоделирование ЛЖ, n=3
TGF- β 1, нг/мл	2,15 (1,93; 2,25)	2,02 (1,96; 2,07)
MMP-1, нг/мл	0,51 (0,41; 0,65)	0,4 (0,32; 0,53)
TIMP-1, нг/мл	159 (134; 168,75)	155 (151; 178,5)
COL-1, нг/мл	0,19 (0,18; 0,21)	0,18 (0,17; 0,18)*
GAL-3, нг/мл	5,97 (4,98; 6,59)	6,38 (6,205; 6,45)*

Примечание: p – уровень статистической значимости, * p < 0,05 при сравнении КГЛЖ и концентрического ремоделирования ЛЖ.

Проведенный анализ показал, что наиболее интенсивный коллагеносинтез наблюдался при КГЛЖ и был обусловлен увеличением активности трансформирующего фактора роста фибробластов- β 1 2,15 (1,93; 2,25) нг/мл и ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 159 (134; 168,75) нг/мл. Аналогичные результаты получены в исследовании Н.Б. Бильдюга [70].

Повышенной экспрессии MMP-1 было недостаточно для нивелирования указанного процесса. Показатель GAL-3, основная функция которого, по некоторым источникам, непосредственное участие в фиброзообразовании, был несколько ниже чем при КРЛЖ и составил 5,97 (4,98; 6,59) нг/мл и 6,38 (6,205; 6,45) нг/мл, что существенно не отразилось на коллагеногенезе 0,18 (0,17; 0,18) нг/мл. Показатели при ЭГЛЖ не учитывались из-за малой выборки.

Таким образом, у женщин с эссенциальной АГ найдены признаки нарушения геометрии сердца, обусловленные дисбалансом коллагенового метаболизма. Превалирующим типом ремоделирования была КГЛЖ.

3.3 Структурно-геометрические изменения сердца у пожилых женщин с изолированной систолической артериальной гипертонией

Изменения АД с возрастом часто характеризуются преобладанием ее систолического компонента. Артериальная гипертония приобретает характер изолированной. По трактовке ВОЗ: ИСАГ – процесс, происходящий у всех больных с систолическим АД выше 140 мм рт.ст., и диастолическим АД менее 90 мм рт.ст.» [23]. Повышенный интерес и изучение ИСАГ появились в 80-е годы прошлого века и сохраняют свою актуальность по настоящее время [208]. Из всех обследованных нами больных у 33,33% наблюдалась ИСАГ. Их САД = $149,87 \pm 1,16$ мм рт.ст., ДАД = $66,67 \pm 1,82$ мм рт.ст., ПАД = $83,2 \pm 2,13$ мм рт.ст.

Таблица 7 – Структурно-геометрические изменения миокарда у 1-3 групп ($M \pm m$)

Показатели эхо-КГ	Группа 1, n=30	Группа 2, n=30	Группа 3, n=30	p
КДР/ S, см/м ²	$2,7 \pm 0,04$	$2,9 \pm 0,03$	$2,6 \pm 0,06$	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} < 0,001$
КДР/рост, см/м	$3,1 \pm 0,04$	$3,4 \pm 0,04$	$2,9 \pm 0,6$	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,05$
КДО/ S, мл/м ²	$64 \pm 1,6$	$60 \pm 1,04$	$62 \pm 2,7$	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
КСО/ S, мл/м ²	$27 \pm 0,7$	$26,6 \pm 0,7$	$25 \pm 1,7$	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$
УО, мл	$70,23 \pm 3,03$	$55,93 \pm 3,7$	$69,6 \pm 2,68$	$p_{1-2} = 0,004$; $p_{1-3} = 0,004$; $p_{2-3} < 0,002$

Продолжение таблицы 7				
ТЗСЛЖ, мм	9,7±0,16	11,91±0,17	10,37±0,29	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ =0,048; p ₂₋₃ <0,001
ТМЖП, мм	9,43±0,1	12,74±0,22	11,06±0,35	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001
ОТС ЛЖ, мм	0,37±0,005	0,537±0,01	0,44±0,02	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ =0,002; p ₂₋₃ <0,001
ОТЗС ЛЖ, мм	0,38±0,007	0,518±0,01	0,42±0,016	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ =0,026; p ₂₋₃ <0,001
ОТМЖП, мм	0,37±0,0053	0,555±0,02	0,46±0,02	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ =0,001
ММЛЖ, г	226,85±5,91	273,68±10,1	246,2±10,75	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ =0,120; p ₂₋₃ =0,068
ИММЛЖ, г/м ²	119,07±3,35	141,01±5,2	129,7±5,39	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ =0,099; p ₂₋₃ =0,137

Примечание: p – уровень статистической значимости.

В целом выраженных нарушений индексов конечных размеров и объемов ЛЖ у пациенток 3 группы не зафиксировано, однако, структурные изменения у них наблюдались, о чем свидетельствовали повышенные показатели ММЛЖ и ее индекса до 246,2±10,75 г и 129,7±5,39 г/м² соответственно. Аналогичные результаты получены в исследовании С.В. Гургеняна и соавт., 2011 [112].

Таким образом, найденные изменения наталкивают на мысль, что функциональные возможности сердца в большей мере зависят от компенсаторных возможностей организма и интенсивности поражающего фактора. При малой активности последнего и достаточных компенсаторных возможностях сократимость миокарда ЛЖ будет длительное время поддерживаться компенсаторными механизмами, такими как гипертрофия ЛЖ.

Для оценки интенсивности фиброзирования сердца у женщин группы 3 рассчитаны показатели ОФИК. При его анализе установлен более интенсивный процесс коллагенообразования, о чем свидетельствовало достоверное увеличение содержания ОФИК – $10,58 \pm 0,86\%$ по сравнению с данным показателем в первой группе – $5,68 \pm 0,37\%$, ($p < 0,001$).

Обнаружены корреляционные связи между ОФИК и КСО/S ($r=0,421$), ТМЖП ($r=0,617$), ТЗСЛЖ ($r=0,617$), КСО ($r=0,431$), КСР ($r=0,375$), ФВ ($r=-0,499$), ОТС ЛЖ ($r=0,416$), ММЛЖ ($r=0,762$), ИММЛЖ ($r=0,725$), ОТЗС ЛЖ ($r=0,441$), ОТМЖП ($r=0,381$), стажем АГ ($r=0,389$), $p < 0,001$.

Проведенный анализ типов ремоделирования сердца в группе ИСАГ показал преобладание концентрической гипертрофии ЛЖ (43%). У обследованных данной группы отмечено снижение процентного соотношения эксцентрической гипертрофии ЛЖ и нормальной геометрии сердца по сравнению с женщинами первой группы. Концентрическое ремоделирование и изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки встречались реже, всего у 7% и 3%. Полученные варианты ремоделирования миокарда при ИСАГ несколько противоречат работе Гургенян С.В., 2011 [112], где преобладала ЭГЛЖ, но сопоставимы с исследованием Хамидова Х.Н., 2014 [119]. Описанные изменения представлены на рисунке 6.

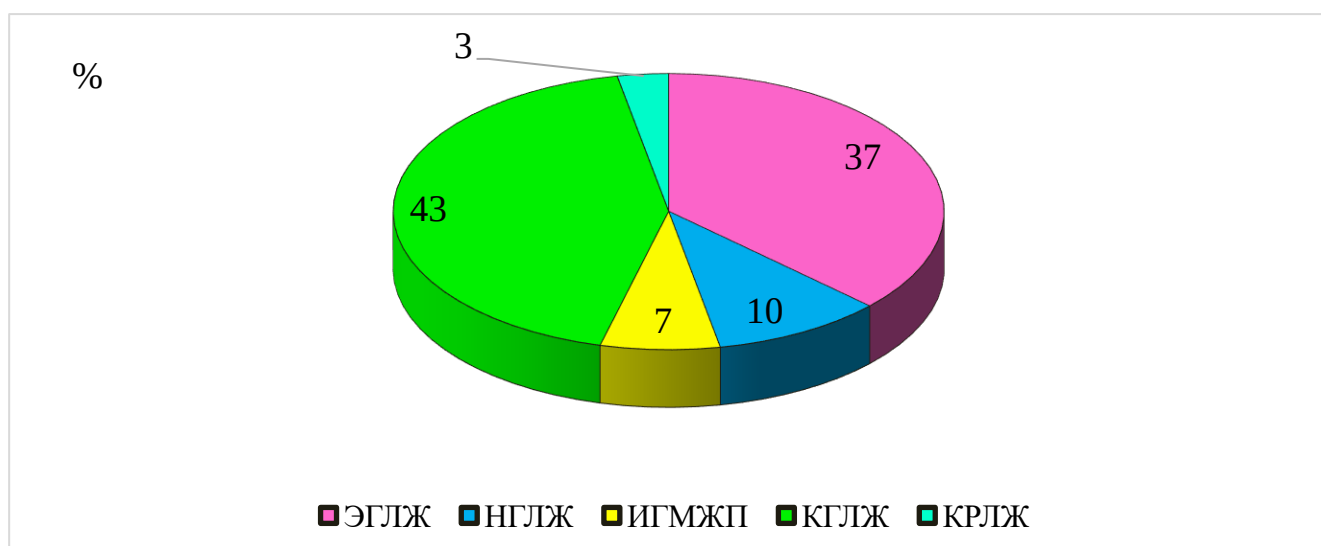


Рисунок 6 – Виды ремоделирования у пациенток с ИСАГ

Примечание: НГЛЖ-нормальная геометрия левого желудочка, КРЛЖ-концентрическое ремоделирование левого желудочка, КГЛЖ-концентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭГЛЖ-эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, ИГМЖП-изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки.

Похожая картина определялась у больных группы 2, у 86,7% из которых также превалировала концентрическая гипертрофия ЛЖ, триггером патогенетических механизмов которой признается перегрузка давлением. Переходным вариантом ремоделирования у них следует считать концентрическое ремоделирование, которое встречалось у 10%. Наиболее редкий вариант модификации – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (Рисунок 5).

Интенсивность фиброзных изменений миокарда у исследуемых лиц определили необходимость изучения концентраций плазменных маркеров обмена коллагена, таких как TGF β -1, MMP-1, TIMP-1. Активность одного из основных компонентов коллагеногенеза – трансформирующего фактора роста – β 1 при ИСАГ возрастала, что отражало прогрессирование процесса синтеза коллагена, приводящего к увеличению жесткости соединительнотканного матрикса миокарда. На рисунке 7 представлены изменения TGF β -1 у пациенток с ИСАГ по сравнению с женщинами с нормальным АД и ЭАГ.

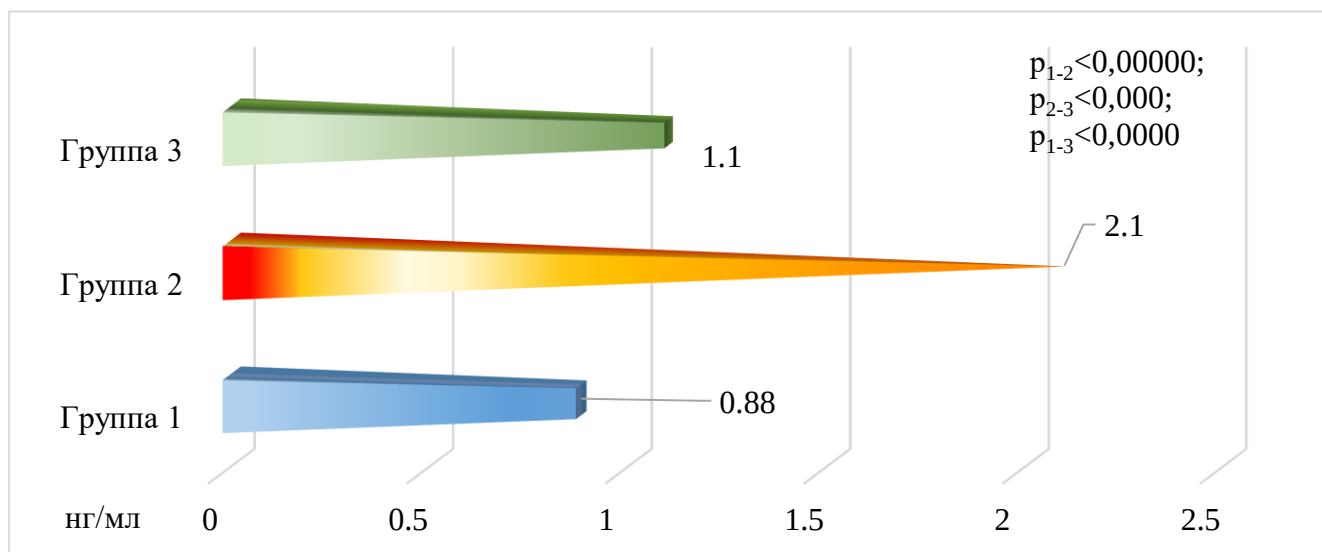


Рисунок 7 – Активность TGF β-1 у пожилых женщин с нормальным АД, ИСАГ и ЭАГ.

Примечание: p – уровень статистической значимости

Проведен корреляционный анализ TGF β-1 с параметрами гемодинамики пациентов. Показано, что TGF β-1 имел положительную корреляционную связь с ПАД ($r=0,229$), ЧСС ($r=0,291$), $p<0,001$; отрицательную с ДАД ($r=-0,360$), УО ($r=-0,296$), СГАД ($r=-0,383$), $p<0,001$. Также установлена отрицательная корреляционная связь с КДР/S ($r=-0,436$), КДР/рост ($r=-0,412$).

Для суждения об интенсивности синтеза коллагена важно определение ММР-1 и ее ингибитора, которые регулируют данный процесс. Изменения концентрации ММР-1 больных всех исследуемых групп представлены на рисунке 8.

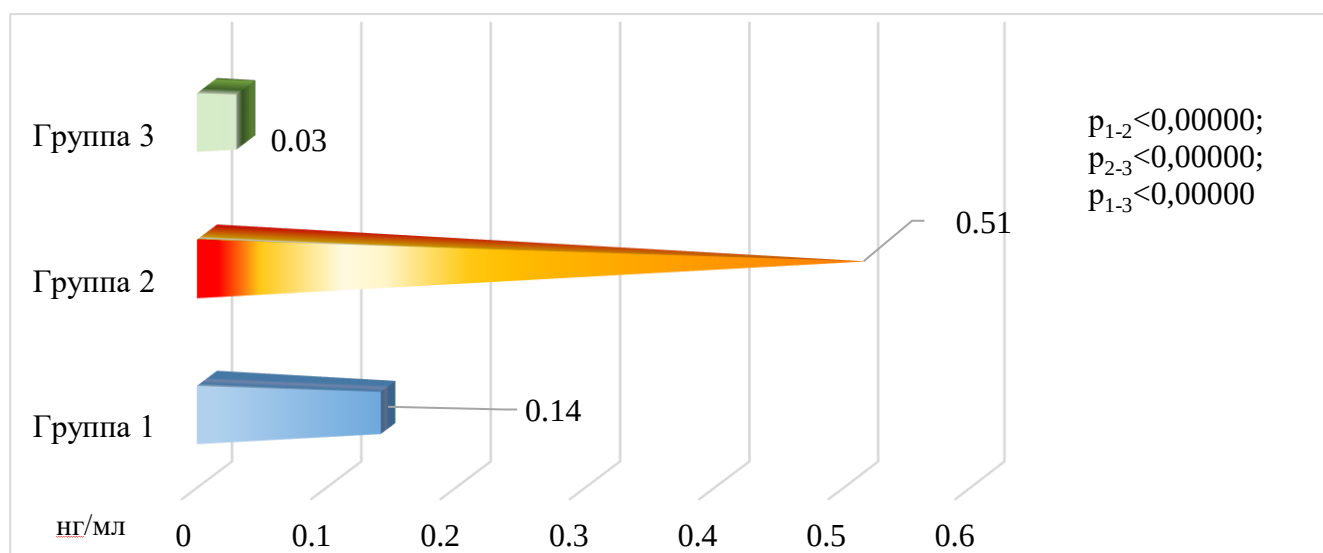


Рисунок 8 – Концентрация MMP-1, нг/мл у пожилых женщин с нормальным АД, ЭАГ, ИСАГ.

Примечание: p – уровень статистической значимости

Максимальная активность MMP-1 определялась у женщин группы 2, она в 16 раз превышала аналогичный показатель больных 3 группы и более чем в 4 раза таковой у женщин группы 1. Таким образом, у больных АГ сдерживалось образование высокопрочного коллагена 1 типа и повышалась жесткость зависящего от него экстрацеллюлярного матрикса.

Для нивелирования отмеченного процесса большое значение имеет ингибитор MMP-1, который уменьшает деструкцию COL-1. Его показатели в трех обследованных группах пациенток существенно не отличались. В связи с тем, что это пара регуляторных матриксных энзимов, необходимо определение их соотношения, потому что только оно позволяет судить о превалировании процесса коллагеносинтеза или коллагенодеградации. Наибольший коллагеносинтез за счет дисбаланса в системе MMPs отмечался у женщин третьей группы в виду патологически низкой активности MMP-1 и составил $0,0003 \pm 0,00001$ у.е., тогда как у женщин ЭАГ этот показатель составил $0,003 \pm 0,0002$ у.е., что свидетельствует о коллагеногенезе с ведущей ролью TGF β -1 при ЭАГ ($p < 0,001$).

Найдены многочисленные корреляционные связи у пациенток группы 3 между MMP-1 и COL-1 ($r=0,363$), TIMP-1 ($r=0,339$), САД ($r=0,439$), ПАД ($r=-0,300$),

ЧСС ($r=-0,302$), ММЛЖ ($r=0,411$), ТЗСЛЖ ($r=0,220$), УО ($r=-0,335$), ОТС ЛЖ ($r=0,492$), ТЗСЛЖ ($r=0,430$), ТМЖП ($r=0,524$), КДР/S ($r=-0,337$), КДР/рост ($r=-0,459$), КДО/s ($r=-0,446$), КСО/s ($r=-0,455$), $p<0,001$; TIMP-1 и ДАД ($r=-0,368$), ПАД ($r=0,256$), ТМЖП ($r=0,249$), УО ($r=0,275$), ОТС ЛЖ ($r=0,203$), ТМЖП ($r=0,271$), СГАД ($r=-0,380$), $p<0,001$.

Описанные изменения биомаркеров в плазме крови у женщин 3 группы отражали выраженность интерстициального миокардиального фиброза. Единообразие в изменениях показателей коллагена у данных пациенток не найдено, что, по-видимому, обусловлено гетерогенностью, гетерокатефтенностью, индивидуальным темпом развития пресбикардии и свидетельствует о том, что ИСАГ прежде всего инволютивное поражение сердца.

Коллаген признается одним из главных составляющих компонентов интерстициального матрикса миокарда и артериальных сосудов. Его определение важно для оценки степени выраженности фиброобразования в данных структурах. Зарегистрировано повышение концентрации COL-1 у больных 3 группы до $0,16\pm 0,007$ нг/мл. Следует отметить, что этот показатель достоверно не отличался от одноименного у лиц группы 1, что еще раз подтверждало гипотезу о преимущественном характере инволютивных изменений при ИСАГ у пожилых женщин.

Важен вопрос о степени выраженности фиброзирования при разных типах ремоделирования на фоне ИСАГ.

Установлено, что у 16,7% пациенток с повышенным содержанием COL-1 сформировалась концентрическая ГЛЖ, ей соответствовало наибольшее значение ОФИК в пределах 13,84% до 15,79%. В 3,3% обнаружена эксцентрическая ГЛЖ с увеличенным ОФИК до 15,08%. В одинаковом процентном соотношении, равном 3,3%, определялись нормальная геометрия сердца, изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки и концентрическое ремоделирование, которым соответствовали референсные уровни ОФИК и которые можно рассматривать как предстадию выраженного фиброзирования и других типов ремоделирования.

После проведенного анализа можно предположить этапность инволютивных изменений структуры сердца, представленную на рисунке 9.



Рисунок 9 – Этапность структурных изменений сердца при ИСАГ.

Исследование следующего маркера фиброобразования экстрацеллюлярного матрикса – галектина-3 не показало его достоверных изменений у женщин группы 3, оно составило $2,12 \pm 0,07$ нг/мл, что, по-видимому, связано с его большей активностью на фоне гипертонических, а не инволютивных процессов, что подтверждается его повышением у лиц группы 2 до $5,98 \pm 0,2$ нг/мл ($p_{1-2} < 0,001$).

Найдена обратная корреляционная связь между GAL-3 и ПАД ($r = -0,329$), УО ($r = -0,207$), $p < 0,05$; положительная TIMP-1 ($r = 0,237$), ДАД ($r = 0,394$), СГАД ($r = 0,376$), $p < 0,001$.

Резюме. Изолированная систолическая артериальная гипертензия – вариант гипертонической болезни на фоне выраженных инволютивных изменений. На ее примере четко отмечена этапность начальных элементов фиброобразования, изменений активности регуляторных металлопротеиназ, сдерживающих синтез

коллагена. На разных этапах ИСАГ не установлено единообразия модификации соединительнотканного матрикса.

3.4. Левожелудочково-артериальное сопряжение как один из маркеров модификации интерстициального матрикса у женщин пожилого возраста

Несмотря на стремительное развитие медицины в течении последних лет, появление адекватных подходов к диагностике, внедрение новых препаратов и схем лечения остается актуальным. Существуют четко установленные стандарты и рекомендации практически по всем видам болезней. Однако, при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности артериальной гипертонии, с сохраненной фракцией выброса, ученые не пришли к единому мнению [106, 170, 209, 215, 241].

Левожелудочково-артериальное сопряжение (ЛЖАС) является одним из новых параметров, отражающий оптимальное взаимодействие ЛЖ и артериальной системы, и играет не последнюю роль в представлении патофизиологических механизмов ССЗ.

В настоящей работе проведена оценка ЛЖАС у пожилых женщин с нормальным уровнем АД без верифицированной сердечно-сосудистой патологии (группа 1), пациенток, страдающих эссенциальной артериальной гипертонией (группа 2) и лиц с изолированной систолической АГ (группа 3).

Для определения особенностей изменений артериального и желудочкового эластансов у пожилых женщин проведено вычисление ЛЖАС по данным эхокардиографии.

Изменение ЛЖАС у исследуемых групп пациентов представлено на рисунке 10.

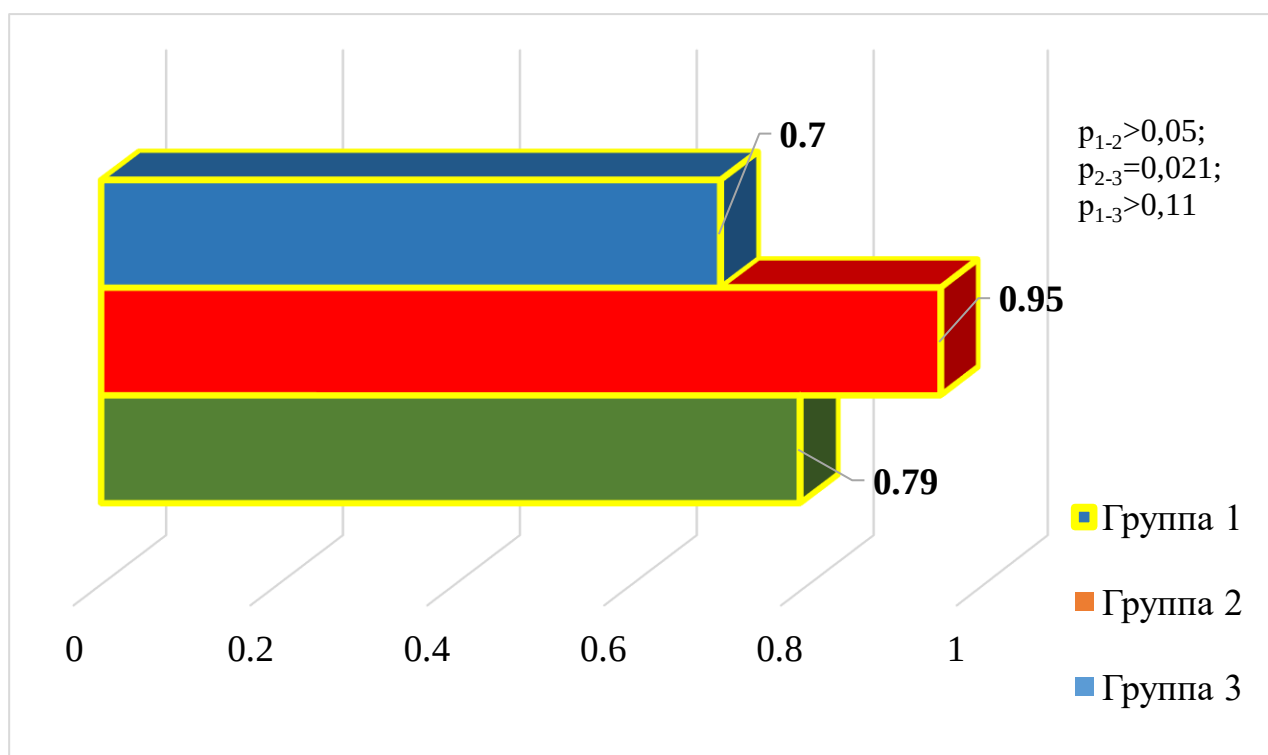


Рисунок 10 – Показатель ЛЖАС у исследуемых групп пациентов

Примечание: p – уровень статистической значимости

Наибольший уровень ЛЖАС наблюдался у лиц второй группы по сравнению с группами 1, 3. Однако среднее значение этого показателя не превышало референсных. Это объяснимо тем, что на фоне эссенциальной АГ величины артериального и левожелудочкового эластансов увеличиваются содружественно. Однако в группе 2 у 20% обследованных отмечалось увеличение ЛЖАС $>1,2$, обусловленное снижением E_{es} , которое сопровождалось более низкими показателями ФВ ЛЖ (55-60%) по сравнению с остальными пациентками, что не исключает в дальнейшем развития сердечной недостаточности со сниженной ФВ ЛЖ.

Несколько иная картина наблюдалась у пациенток группы 3, характеризующая повышение артериального эластанса при сохранном левожелудочковом, что свидетельствует об увеличении жесткости сосудистой стенки.

У женщин первой группы уровень ЛЖАС имел среднее значение среди показателей двух других групп, что можно объяснить плавным согласованным

повышением обоих эластансов, поэтому их соотношение относительно постоянно и характеризует эффективное взаимодействие сердца с артериальной системой.

В таблице 8 представлены результаты корреляционного анализа показателя ЛЖАС с параметрами обмена коллагена в исследуемых группах. Наличие выявленных статистически значимых связей говорит об ассоциациях изменений обмена коллагена с нарушением ЛЖАС.

Таблица 8 – Результаты корреляционного анализа связей ЛЖАС с показателями обмена коллагена в исследуемых группах

Показатели обмена коллагена	Группа 1	Группа 2	Группа 3
TGF- β 1	$r = -0,334^*$	$r = 0,030\#$	$r = 0,200^*$
MMP-1	$r = -0,132^*$	$r = 0,181^*$	$r = -0,34^*$
TIMP-1	$r = -0,023^*$	$r = 0,090^*$	$r = 0,16^*$
MMP-1/ TIMP-1	$r = -0,092^*$	$r = 0,201^*$	$r = -0,46^*$
GAL-3	$r = 0,302^*$	$r = -0,212^*$	$r = 0,122^*$
COL-1	$r = -0,144^*$	$r = -0,123^*$	$r = -0,524^*$

Примечание: r – коэффициент корреляции; p – уровень статистической значимости;
* – $p < 0,001$; # – $p > 0,05$

Также установлены прямые корреляционные связи между ЛЖАС и ОФИК у пациенток группы 1 ($r = 0,447$; $p < 0,001$) и группы 3 ($r = 0,550$; $p < 0,001$), которые косвенно свидетельствуют о больших изменениях ЛЖАС вследствие дисбаланса коллагеносинтеза/коллагенодеградации на фоне инволютивных процессов, а не гипертонических.

Таким образом, малоизвестный и практически не используемый в повседневной врачебной деятельности показатель ЛЖАС, изменение которого в большую или меньшую сторону характеризует дисбаланс в работе ЛЖ с артериальной сетью, имеет важную самостоятельную клиническую значимость.

ГЛАВА 4. ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ.

С целью определения значения структурно-геометрических модификаций межклеточного матрикса в формировании жестко-эластических трансформаций и ремоделирования миокарда у пожилых женщин с эссенциальной и изолированной систолической артериальной гипертонией был применен факторный анализ методом Factor Loadings (Unrotated) (Spreadsheet98) Extraction: Principal components (Marked loadings are $>0,700000$) [28, 30] исследуемых групп пациенток и контрольной группы с нормальным уровнем АД. Факторный анализ проведен на основе корреляционной матрицы Спирмена с вероятностью ошибки $p \leq 0,05$, при которой статистически значимыми считались показатели с факторной нагрузкой $\pm[0,7-1,0]$. Все параметры представлены в виде доверительного интервала (CI) $M [M+CI; M-CI]$. В результате анализа данных было выявлено максимально 5 факторов, оказывающих влияние на течение исследуемых нозологий, при выделении большего числа факторов картина факторных нагрузок не изменялась.

4.1. Факторный анализ структурно-геометрических трансформаций сердца у пожилых женщин с нормальным артериальным давлением.

При факторном анализе методом главных компонент группы пожилых женщин без верифицированной сердечно-сосудистой патологии выделены три базовых фактора, оказывающих максимальное влияние на физиологическое состояние сердца в ходе инволюции.

Анализ структурно-геометрических модификаций сердца женщин без сердечно-сосудистой патологии в возрасте от 60 до 74 лет отразил вовлечение в первый фактор, оказывающий наибольшее влияние на его перестройку, таких параметров, как конечный систолический размер (КСР ЛЖ $36,63 [35,36; 37,90]$) мм, конечный диастолический размер (КДР ЛЖ $51,67 [50,60; 52,76]$) мм, конечный систолический объем (КСО ЛЖ $56,6 [51,59; 61,61]$) мл, масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ $226,85 [215,26; 238,44]$) г, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ $119,07 [112,50; 125,64]$) г/м², общий QRS (Σ QRS $97 [92,78; 101,22]$) мм, объемная фракция интерстициального коллагена (ОФИК $5,69 [4,95;$

6,42]) % и объяснением 8,8 % дисперсии. Приведенные показатели находились в прямой зависимости от физиологической трансформации левого желудочка.

Во второй фактор с дисперсией 5,7% вовлечены относительная толщина стенок левого желудочка (ОТС ЛЖ 0,37 [0,36; 0,38]) мм и его задней стенки (ОТЗС ЛЖ 0,38 [0,36; 0,39]) мм.

Третий фактор с выделенной дисперсией 5,26 составили рост 169,47 [166,40; 172,53] см, диастолическое артериальное давление (ДАД 71,67 [68,50; 74,83]) мм рт.ст., СГАД 88,28 [85,78; 90,78] мм рт.ст., изменения которых в данной группе пациенток отражали их обратное влияние на ремоделирование миокарда.

Для более детального анализа проведено разделение на подгруппы по типу геометрии левого желудочка. Показатели факторных нагрузок представлены в таблицах 9, 10.

В результате анализа данных было выявлено максимально 5 факторов, оказывающих влияние на изменение жестко-эластических свойств интерстициального матрикса и ремоделирования миокарда на фоне инволюции. При выделении большего числа факторов картина факторных нагрузок не изменялась.

Таблица 9 – Результаты факторного анализа методом главных компонент у пожилых женщин с нормальной геометрией сердца

Показатели	I	II	III	IV	V
COL-1	0,28	0,71*	-0,23	-0,32	0,13
TGF - β 1	0,29	-0,86*	0,07	0,10	-0,33
GAL-3	0,00	-0,30	-0,25	-0,33	0,54
MMP-1	0,43	-0,47	0,38	0,02	-0,53
TIMP-1	0,41	0,45	0,19	-0,10	0,11
Возраст	-0,36	-0,52	0,08	-0,10	0,76*
Рост	0,26	-0,59	0,31	0,67	-0,14
Вес	0,48	0,26	-0,28	0,69	0,01
ИМТ	0,27	0,73*	-0,52	0,13	0,10

Продолжение таблицы 9					
САД	-0,74*	-0,15	-0,31	0,34	0,41
ДАД	-0,24	-0,53	0,69	0,31	0,00
ПАД	-0,29	0,37	-0,81*	-0,04	0,28
ЧСС	0,43	-0,11	-0,70*	-0,13	-0,23
СГАД	-0,46	-0,52	0,50	0,39	0,14
КСР ЛЖ	-0,68	-0,66	-0,28	-0,10	-0,02
КДР ЛЖ	-0,96*	0,11	-0,10	0,20	-0,05
КСО ЛЖ	-0,71*	-0,62	-0,30	-0,08	-0,06
КДО ЛЖ	-0,56	0,05	-0,11	0,23	-0,05
КСО ЛЖ/S	0,55	-0,24	-0,76*	0,17	0,27
КДО ЛЖ/S	0,18	0,11	-0,58	0,51	-0,32
ТМЖП	0,17	-0,20	-0,66	0,14	0,57
ТЗСЛЖ	0,12	0,19	-0,58	0,55	-0,39
ОТС ЛЖ	0,79*	0,01	-0,48	0,25	-0,08
ОТЗС ЛЖ	0,56	0,14	-0,48	0,40	-0,31
ОТМЖП	0,86*	-0,21	-0,28	-0,09	0,33
ММЛЖ	-0,63	0,13	-0,53	0,51	-0,18
ИММЛЖ	-0,86*	0,10	-0,42	0,02	-0,16
УО	0,31	0,43	0,37	0,01	0,73*
ФВЛЖ	-0,02	0,88*	0,32	0,34	0,00
ЛЖАС	0,01	-0,84*	-0,33	-0,40	0,01
Σ QRS	-0,67	0,37	-0,57	0,26	-0,13
ОФИК	-0,20	-0,21	-0,69	-0,45	0,01
S	0,47	0,02	-0,13	0,80*	-0,04
Общая дисперсия	10,78	9,21	8,11	5,50	4,64

Изменения конфигурации левого желудочка сердца женщин без верифицированной сердечно-сосудистой патологии с нормальной геометрией ЛЖ по результатам факторного анализа проявились вовлечением в первый фактор САД 123,89 [119,33; 128,44] мм рт.ст., КДР ЛЖ 50,44 [48,51; 52,38] мм., КСО ЛЖ 49,89 [43,91; 55,87] мл., ОТС ЛЖ 0,36 [0,34; 0,38] у.е., ИММЛЖ 102,81 [93,68; 109,95] г/м², ОТМЖП 0,36 [0,35; 0,38] у.е. при 10,78% дисперсии. Первые четыре факторных переменных оказывали влияние на развитие гипертрофических процессов сердца таким образом, что колебания их значений в пределах указанной группы не провоцировало изменение конфигурации сердца, а относительная толщина стенок и индекс массы миокарда находились в прямой зависимости от ремоделирования сердечной мышцы у пожилых. На основании чего первый фактор – это фактор структурных перестроек левого желудочка за счет изменений толщины межжелудочковой перегородки.

Второй фактор представлен лабораторными показателями коллагеногенеза: COL-1 0,16 [0,15; 0,18] нг/мл, оказывающего прямое влияние на архитектуру интерстиция миокарда у пожилых женщин, и трансформирующего фактора роста фибробластов β -1 0,91 [0,83; 1,0] нг/мл, который не стимулировал модификации межклеточного матрикса в указанной группе пациентов. Это можно объяснить тем, что у исследуемых женщин с нормальной геометрией левого желудочка TGF β -1 представлен неактивной формой ввиду отсутствия активности сывороточных протеиназ. С идентичной дисперсией, равной 9,21%, на структурно-геометрическое состояние сердца в связи с изменением его контрактильной функции оказывала прямое влияние фракция выброса ЛЖ 58,89 [55,32; 62,46] % и обратное левожелудочково-артериальное сопряжение 0,70 [0,60; 0,81] у.е. Показатель соответствия веса тела и роста (ИМТ 27,93 [25,44; 30,43] г/м²) также имел непосредственное влияние на изменение геометрии органа.

Третий фактор продемонстрировал свое «положительное» влияние с общей дисперсией 8,11% у лиц женского пола без сердечно-сосудистой патологии с нормальной геометрией ЛЖ.

Составляющими четвертого фактора была площадь поверхности тела ($S 2 [1,90; 2,10] \text{ м}^2$) с общей дисперсией 5,50%.

Пятый фактор оказался тесно связан с возрастными характеристиками – непосредственно возрастом 64,67 [62,85; 66,49] лет и показателем функционального состояния сердца (УО 63,67 [48,30; 79,04] мл) – и объяснял около 4,64 % дисперсии.

Несколько похожая картина наблюдалась при факторном анализе пожилых нормотензивных женщин с эксцентрической гипертрофией ЛЖ (Таблица 10).

Таблица 10 – Результаты факторного анализа методом главных компонент у пожилых женщин с эксцентрической гипертрофией ЛЖ

Показатели	I	II	III	IV	V
COL-1	-0,03	0,06	0,31	-0,30	-0,55
TGF β -1	0,12	0,51	-0,14	0,43	-0,39
GAL-3	0,22	0,23	-0,13	0,06	0,40
ММР-1	-0,31	0,23	0,35	-0,17	0,05
ТИМР-1	0,11	-0,27	-0,45	-0,57	0,03
Возраст	0,54	-0,06	0,02	-0,25	0,27
Рост	0,55	-0,06	-0,44	0,01	-0,41
Вес	0,30	-0,27	-0,55	0,32	-0,01
ИМТ	-0,25	-0,19	-0,14	0,34	0,39
САД	0,06	-0,23	-0,61	0,29	0,14
ДАД	0,41	0,10	-0,60	-0,12	-0,29
ПАД	-0,33	-0,26	0,06	0,33	0,37
ЧСС	-0,37	0,23	-0,19	0,23	-0,25
СГАД	0,37	0,00	-0,69	0,00	-0,19
КСР ЛЖ	0,93*	0,10	-0,10	-0,04	-0,02
КДР ЛЖ	0,85*	-0,45	0,12	0,13	-0,13
КСО ЛЖ	0,62	0,16	-0,00	-0,00	0,07
КДО ЛЖ	0,48	-0,41	0,15	0,05	0,03
КСО ЛЖ/S	0,34	-0,14	-0,58	0,33	-0,05
КДО ЛЖ/S	-0,24	-0,39	-0,44	0,34	0,29
ТМЖП	0,34	0,30	-0,38	0,44	0,44
ТЗСЛЖ	0,40	0,59	0,45	0,06	0,10
ОТЗС ЛЖ	-0,23	0,76*	0,30	-0,04	0,14
ОТМЖП	-0,31	0,54	-0,39	0,26	0,44
ОТС ЛЖ	-0,32	0,80*	-0,04	0,12	0,35
ММЛЖ	0,93*	-0,02	0,16	0,23	0,10
ИММЛЖ	0,77*	0,11	0,49	0,12	0,21

Продолжение таблицы 10					
УО	0,33	-0,86*	0,25	0,09	-0,04
ФВ ЛЖ	-0,38	-0,67	0,36	0,01	0,24
ЛЖАС	0,59	0,60	-0,21	-0,03	0,04
Σ QRS	0,80*	0,02	0,37	0,27	0,28
ОФИК	0,80*	-0,06	0,27	0,30	0,27
S	0,43	-0,22	-0,58	0,25	-0,17
Общая дисперсия	9,91	6,35	4,84	3,80	3,45

Первый, наиболее значимый, фактор содержал гемодинамический показатель (САД 120,47 [117,46; 123,50], мм рт.ст.), изменение которого в исследуемой группе пациенток взаимозависело от модуляции мышечного органа, представленной следующими параметрами: КСР ЛЖ 37,48 [35,94; 39,01] мм, КДР ЛЖ 52,19 [50,90; 53,49] мм и провоцировало гипертрофические процессы в миокарде: увеличение массы левого желудочка (ММЛЖ 236,19 [223,14; 249,24], г) и ее индекса (ИММЛЖ 126,03 [119,40; 132,67], г/м²). Показатель, определяющий наличие фиброзных изменений в межклеточном матриксе – ОФИК 6,39 [5,53; 7,25] %, оказывал прямое воздействие на геометрическую перестройку сердечной мышцы с прогрессированием инволютивных процессов с общей дисперсией 9,91%.

Второй фактор был ответственен за 6,35% дисперсии и включал показатели относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС ЛЖ 0,37 [0,36; 0,39], мм; ОТЗС ЛЖ 0,38 [0,37; 0,40], мм), влияние которых на ремоделирование сердца в выделенной группе пациенток объяснялось инволютивными процессами (физиологическая гипертрофия), а именно изменением не количества кардиомиоцитов, а их формы и конфигурации. Описанные изменения сопровождались повышением функциональных возможностей сердца как гемодинамического насоса – УО 73,05 [67,83; 78,27] мл, что созвучно данным других авторов [10].

Таким образом, при помощи метода факторного анализа главных компонент математическим путем установлены главные факторы, свойственные для группы женщин пожилого возраста без ССЗ, и проведено их сопоставление с клинической значимостью, с учетом их весовых коэффициентов. Установленные особенности

структурно-геометрических перестроек сердца, умеренная выраженность интерстициального фиброза миокарда у обследованных пациентов, дают основание интерпретировать их как один из вариантов возрастной нормы.

4.2. Факторный анализ структурно-геометрических трансформаций сердца у пожилых женщин с эссенциальной артериальной гипертонией.

При дальнейшем исследовании проведен Factor Loadings (Unrotated) (Spreadsheet98) Extraction: Principal components (Marked loadings are $>,700000$) группы пожилых женщин, страдающих эссенциальной артериальной гипертонией, на состояние сердечной мышцы которых оказывали влияние не только инволютивные трансформации, но также хронические перегрузки объемом и давлением.

Получены четыре базовых фактора, которые максимально влияли на структурно-геометрическое состояние сердца у женщин с эссенциальной артериальной гипертонией. Первый фактор интерпретирован как гемодинамический фактор, ответственный за 9,67% общей дисперсии. В него вошли показатель центральной гемодинамики [31, 32] – УО 56,10 [48,61; 63,60] мл в тесной взаимосвязи с параметрами, характеризующими геометрические трансформации мышечного органа, такими как КСР ЛЖ 33,69 [31,71; 35,67] мм, КДР ЛЖ 46,72 [44,58; 48,87] мм, КСО ЛЖ 48,21 [41,31; 55,11] мл, КДО ЛЖ 104,31 [92,68; 115,94] мл, ММЛЖ 274,09 [253,71; 294,47] г, ИММЛЖ 140,68 [130,08; 151,28] г/м², Σ QRS 113 [105,6; 120,4] мм, отражающими прямую зависимость с гипертрофической модификацией левого желудочка; полученные значения ОТС ЛЖ 0,54 [0,51; 0,57] мм, ОТЗС ЛЖ 0,52 [0,49; 0,55] мм и ОТМЖП 0,55 [0,52; 0,59] мм показывали их обратную связь.

Во втором факторе продемонстрировал свое влияние показатель ЛЖАС 0,95 [0,77; 1,13] у.е., находящийся в прямом соотношении со структурной перестройкой сердца и отражающий увеличение его жесткостных свойств при 5,2% дисперсии.

Ответственными за 4,78% общей дисперсии выступили так называемые средовые факторы [25, 29]: вес 81,90 [77,92; 85,87] кг и S 1,96 [1,90; 2,02] м², продемонстрировавшие их прямое отрицательное влияние на формирование структурно-геометрических модификаций мышечного органа.

Четвертый фактор, отвечающий за 4,16 % общей дисперсии, составила ТМЖП 12,73 [12,29; 13,17] мм, находившаяся в прямой зависимости от гипертензивной трансформации сердца.

Для более детального анализа и выделения значимых факторов в зависимости от типов ремоделирования исследуемая группа женщин, страдающих артериальной гипертонией, была разделена на две подгруппы: с концентрическим ремоделированием ЛЖ и концентрической гипертрофией ЛЖ, с последующим проведением факторного анализа методом главных компонент. Результаты представлены в таблице 11 и отражены на рисунке 11

В ходе анализа были установлены универсальные составляющие главного фактора, которые оказывали непосредственно прямое влияние на изменение архитектоники миокарда на фоне хронической перегрузки артериальным давлением: КСР₁ ЛЖ 27,67 [24,40; 30,93] мм, КСР₂ ЛЖ 33,92 [32,04; 35,80] мм; КСО₁ ЛЖ 29,33 [20,84; 37,83] мл, КСО₂ ЛЖ 48,52 [42,07; 54,97] мл; ММЛЖ₁ 211,42 [187,23; 235,61] г, ММЛЖ₂ 279,3 [258,02; 300,76] г; ИММЛЖ₁ 99,39 [89,57; 109,13] г/м², ИММЛЖ₂ 143,89 [133,67; 154,11] г/м²; Σ QRS₁ 86,33 [77,77; 94,90] мм, Σ QRS₂ 115,24 [107,80; 122,68] мм (Таблица 11, рисунок 11).

Таблица 11 – Результаты факторного анализа методом главных компонент у пожилых женщин на фоне ЭАГ с концентрическим ремоделированием ЛЖ.

Показатели	I	II
COL-1	0,08	1,0*
TGF β - 1	-0,27	0,96*
GAL-3	0,52	-0,86*
MMP-1	0,99*	-0,12
TIMP-1	0,91*	0,42
Возраст	-0,96*	-0,30
Рост	-0,96*	-0,30
Вес	0,96*	0,30
ИМТ	0,96*	0,30

Продолжение таблицы 11		
САД	-0,73*	0,68
ДАД	0,22	0,98*
ПАД	-0,76*	-0,65
ЧСС	-0,92*	0,40
СГАД	0,00	1,0*
КСР ЛЖ	0,96*	0,30
КДР ЛЖ	0,22	0,98*
КСО ЛЖ	0,96*	0,30
КДО ЛЖ	0,22	0,98
КСО ЛЖ/S	0,92*	0,20
КДО ЛЖ/S	0,84*	0,31
ТМЖП	0,73*	-0,68
ТЗС ЛЖ	0,73*	-0,68
ОТЗС ЛЖ	0,22	-0,97*
ОТМЖП	0,40	-0,92*
ОТС ЛЖ	0,33	-0,94*
ММЛЖ	0,99*	0,13
ИММЛЖ	1,0*	0,10
УО	-0,90*	0,43
ФВ ЛЖ	-1,0*	-0,06
ЛЖАС	0,99*	0,11
Σ QRS	0,99*	0,17
ОФИК	1,0*	0,01
S	0,96*	0,3
Стаж АГ	-0,96*	-0,3
Общая дисперсия	25,11	19,89

Также в главный фактор вошли параметры ЛЖАС и ОФИК напрямую участвующие в геометрических трансформациях сердца и отражающие возрастание миокардиальной жесткости на фоне интенсивного коллагеногенеза.

Обратное воздействие имели гемодинамические маркеры, такие как САД 151 [149,04; 152,96] мм рт.ст., ПАД 62,67 [59,82; 65,51] мм рт.ст., ЧСС 81 [75,81; 86,19] уд/мин и некоторые средовые составляющие первого фактора: S 2,13 [2,09; 2,16] м², возраст 64 [60,08; 67,92] лет, рост 177 [175,04; 178,96] см, стаж гипертонии 13,33 [10,07; 16,60] лет, изменения которых в описываемой когорте отрицательно сказывались на течении данной нозологии, усугубляя структурную конфигурацию сердца.

Особый интерес вызывал полученный результат лабораторных показателей: MMP-1 0,43 [0,19; 0,67] нг/мл и TIMP-1 168 [134,37; 201,63] нг/мл, показывающий, что патологическое увеличение тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1 стимулировало коллагеногенез, а MMP-1, с ее малой концентрацией в плазме крови, не имела возможности нивелировать данный механизм, тем самым, дисбаланс в системе MMPs при ЭАГ и концентрическом ремоделировании индуцировал процесс образования коллагена.

Во вторую очередь, при 19,89 общей дисперсии, проявлял активность трансформирующий фактор роста фибробластов β -1 2,01 [1,88; 2,14] нг/мл, который на фоне хронической перегрузки давлением на миокард (СГАД 109,22 [106,66; 111,79] мм рт.ст.) и прогрессирования гипертрофических процессов в последнем, осуществлял переход из неактивной формы в активную с последующей стимуляцией продукции COL-1 0,17 [0,16; 0,19] нг/мл, влекущего избыточное образование соединительной ткани.

Концентрация в плазме крови галектина-3 6,31 [6,02; 6,60] нг/мл при этом также возрастала в сравнении с общепопуляционными [19], запуская каскад образования соединительной ткани в сердечной мышце, что находит свое отражение в десятилетнем наблюдении Фрамингемского исследования с 3306 участниками, которое ассоциировало высокий уровень GAL-3 с повышенным риском развития фиброзирования предсердий [177].

При этом стоит отметить обратное влияние происходящих процессов на относительную толщину стенок: ОТС ЛЖ 0,59 [0,52; 0,67] мм, ОТЗС ЛЖ 0,58 [0,51; 0,64] мм, ОТМЖП 0,61 [0,52; 0,70] мм, которое можно объяснить последующей трансформацией КРЛЖ в КГЛЖ (Шахов Б.Е. и др., 2009).

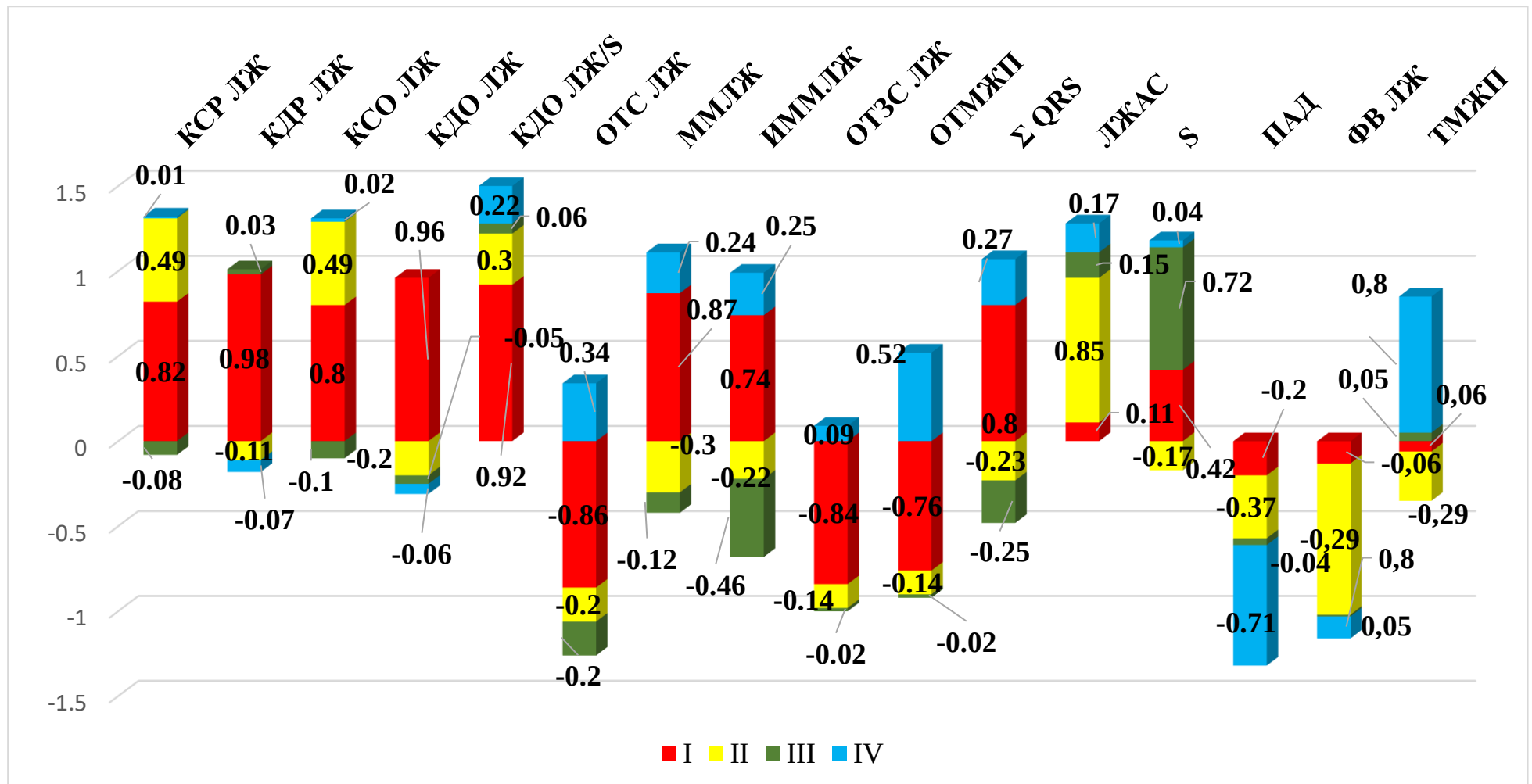


Рисунок 11 – Результаты факторного анализа методом главных компонент у пожилых женщин на фоне ЭАГ с концентрической гипертрофией ЛЖ.

Примечание: при первом факторе общая дисперсия составила 9,47; при втором 5,69; третьем 5,13 и четвертом 4,37.

Аналогичную картину изменений ОТС ЛЖ 0,54 [0,51; 0,57] мм, ОТЗС ЛЖ 0,52 [0,49; 0,55] мм, ОТМЖП 0,55 [0,52; 0,59] мм наблюдали и у пациенток с концентрической гипертрофией ЛЖ при факторном анализе маркеров с 9,47 дисперсией, что отражено на рисунке 11 и позволило предположить возможность перестройки концентрического ремоделирования ЛЖ в КГЛЖ. Данное предположение не противоречит полученным результатам других авторов [86].

Второй фактор отразился возрастанием ЛЖАС 0,98 [0,78; 1,18] у.е. в сравнении с группой контроля, подтверждая не только прогрессирование гипертрофических процессов в миокарде, но и архитектурные перестройки его матрикса.

Все указанные изменения происходили в комплексе с отрицательным воздействием увеличения S 1,95 [1,88; 2,01] м² в исследуемой группе, составившего третий фактор с дисперсией 5,13 и обратным воздействием ПАД 60,88 [57,38; 64,38] мм рт.ст., образующего четвертый фактор с возрастающей ТМЖП 12,85 [12,38; 13,32] мм при общей дисперсии 4,37.

Таким образом, у пожилых женщин с ЭАГ определены два вида ремоделирования ЛЖ. На основании факторного анализа сгруппированы многочисленные признаки, входящие в состав корреляционной матрицы, с разной степенью значимости, оказывающие разнонаправленное влияние на формирование в последующем того или иного типа ремоделирования. При обоих видах геометрических перестроек сердца установлены как универсальные их маркеры, так и специфические, со значимыми факторными нагрузками только при ранней форме модификации миокарда – КРЛЖ, подтвержденной наиболее благоприятными структурными показателями в сравнении с КГЛЖ. В результате определенное практическое значение приобретали TGF- β 1, дисбаланс в системе MMPs и их ингибиторов, а также новый, малоизученный маркер – GAL-3, индуцирующие образование фибробластов и синтез жесткого коллагена на фоне АГ.

4.3. Факторный анализ структурно-геометрических трансформаций сердца у пожилых женщин с изолированной систолической артериальной гипертонией.

В настоящее время не существует единого суждения о патофизиологических механизмах развития ИСАГ у пожилых женщин. Большинство авторов склоняются к мнению, что первоначальные геометрические изменения претерпевают аорта и крупные сосуды в результате повышения жесткости сосудистой стенки, что происходит не только вследствие инволютивных процессов, но и из-за гипертензивного ремоделирования. Описанные изменения в последующем влекут за собой структурные модификации сердечной мышцы [37, 61, 65]. Однако, данные о морфофункциональных изменениях при формирующихся типах ремоделирования мышечного органа у пожилых женщин при изолированной систолической АГ малоизучены, а имеющиеся данные неоднозначны.

Для определения ведущих маркеров со значимыми факторными нагрузками, принимающих непосредственное участие в формировании ИСАГ и изменении геометрии миокарда у женщин пожилого возраста, проведен факторный анализ методом главных компонент, представленный на рисунке 12. Установлены три базовых фактора, максимально оказывающих влияние на морфометрические изменения сердца у женщин с ИСАГ.

Первый фактор интерпретирован как гемодинамический, характеризующий объем ЛЖ, к которому отнесены КСР ЛЖ 33,41 [31,24; 35,59] мм, КДР ЛЖ 49,55 [47,70; 51,40] мм, КСО ЛЖ 48,31 [41,51; 55,11] мл, способствующие увеличению ММЛЖ 248,78 [227,96; 269,60] г и, как следствие, развитию гипертрофии Σ QRS 100,86 [93,77; 107,96] мм ответственные за 9,08% общей дисперсии.

Пограничное значение имел параметр ЛЖАС, составивший 0,71 [0,60; 0,82] и свидетельствующий об увеличении жесткости сосудистой стенки. Отмеченные изменения происходят без нарушения систолической функции ФВ ЛЖ 60,97 [58,29; 63,64].

Во втором факторе продемонстрировали свое влияние ТМЖП 11,1 [10,40; 11,80] мм, ТЗСЛЖ 10,42 [9,85; 10,99] и параметры их относительной величины

ОТС ЛЖ 0,44 [0,41; 0,48] мм, ОТМЖП 0,46 [0,42; 0,49] мм, ОТЗС ЛЖ 0,43 [0,40; 0,45] мм при дисперсии 7,80. Данные маркеры свидетельствовали о гипертрофических процессах ЛЖ с характерным утолщением межжелудочковой перегородки.

Ответственными за 4,75% общей дисперсии выступили ПАД 83,14 [78,90; 87,38] мм рт.ст., увеличение которого характеризует все структурно-гемодинамические перестройки сердца при ИСАГ и ДАД 66,55 [62,94; 70,17] мм рт.ст., без отрицательного влияния (Рисунок 12).

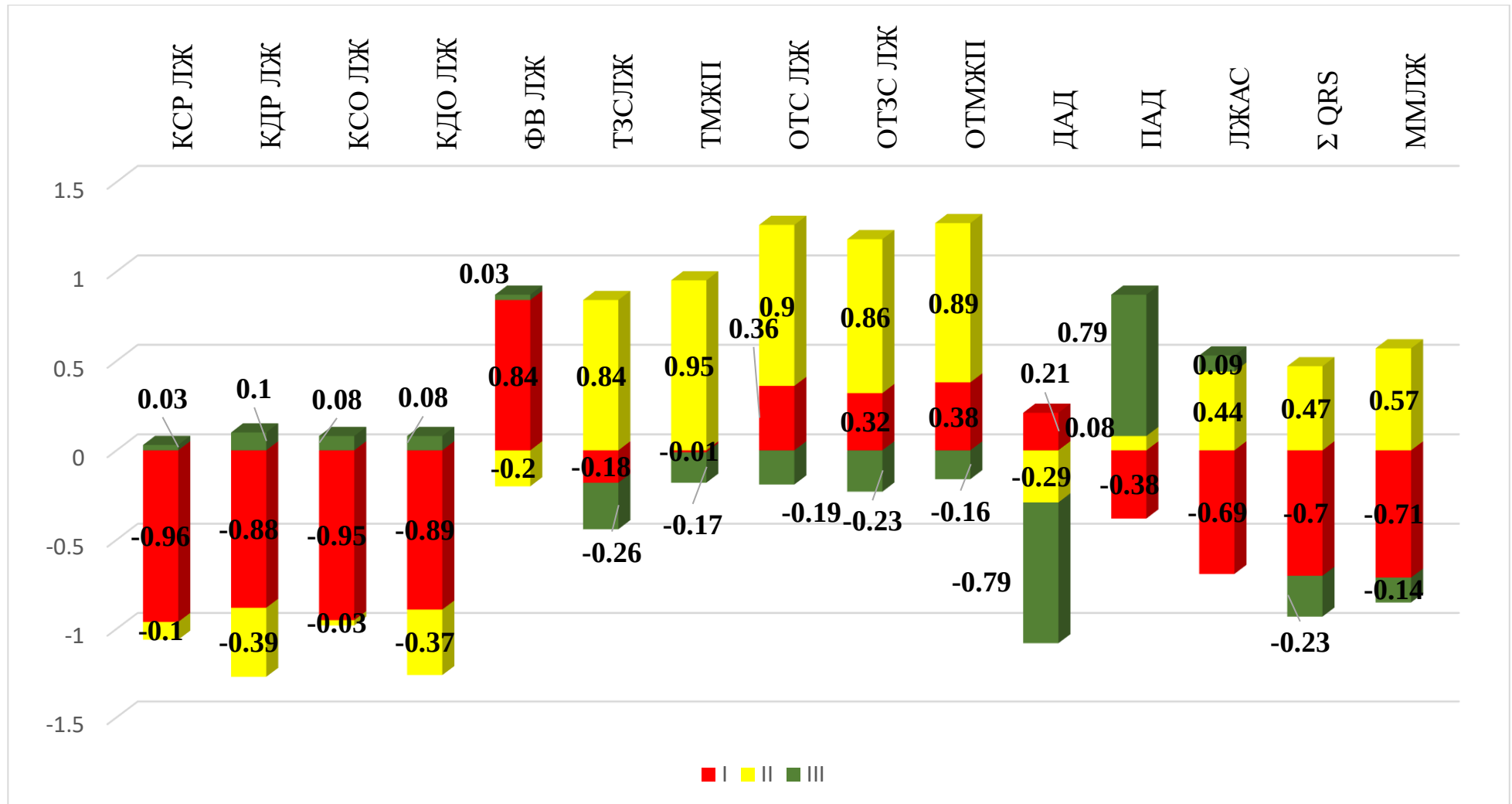


Рисунок 12 – Результаты факторного анализа методом главных компонент у пожилых женщин на фоне ИСАГ.

Примечание: при первом факторе общая дисперсия составила 9,08; при втором 7,80; третьем 4,75.

Для детализации значимых факторов при разных типах ремоделирования выполнен факторный анализ с учетом особенностей геометрии миокарда, результаты которого представлены в таблицах 12 – 14.

У пожилых женщин, страдающих ИСАГ НГЛЖ также сопровождается интенсивным образованием коллагена, повышением жесткости миокарда, но отсутствием компенсаторной гипертрофии мышечных клеток [11], что подтверждается данными проведенного факторного анализа в исследуемой группе (Таблица 12).

Составляющими первого значимого фактора были показатели, характеризующие морфометрию сердца КСР ЛЖ 32,33 [22,58; 42,09] мм, КДР ЛЖ 50,67 [46,69; 54,64] мм, КСО ЛЖ 49 [36,28; 54,72] мл, ИММЛЖ 99,91 [90,41; 109,41] мм, ТМЖП 9,13 [8,87; 9,39] мм, ОТМЖП 0,36 [0,32; 0,40] мм, Σ QRS 87 [71,16; 102,84] при общей дисперсии 25,30, свидетельствующие об отсутствии гипертрофии ЛЖ. С несколько меньшей дисперсией наблюдалась аналогичная картина с параметрами, отвечающими за изменения свободной стенки ЛЖ: ТЗСЛЖ 8,67 [7,36; 9,97] мм, ОТЗС ЛЖ 0,34 [0,29; 0,40] мм, ОТС ЛЖ 0,35 [0,32; 0,39] мм.

Таблица 12 – Результаты факторного анализа методом главных компонент у пожилых женщин на фоне ИСАГ с НГЛЖ.

Показатели	I	II
COL-1	0,95*	-0,32
TGF β - 1	0,31	-0,95*
GAL-3	0,06	1,0*
ММР-1	0,89*	-0,47
ТИМР-1	-0,13	-0,99*
Возраст	0,64	0,77*
Рост	1,0*	-0,04
Вес	-0,98*	-0,20
ИМТ	-0,99*	-0,13
САД	-0,53	-0,85*
ДАД	-1,0*	0,04
ПАД	0,85*	-0,53
ЧСС	-1,0*	0,04
СГАД	-0,99*	-0,15
КСР ЛЖ	-0,95*	-0,31
КДР ЛЖ	-0,92*	-0,40

Продолжение таблицы 12		
КСО ЛЖ	-0,84*	-0,54
КДО ЛЖ	-0,65	-0,30
КСО ЛЖ/S	-0,87*	-0,34
КДО ЛЖ/S	-0,45	-0,68
ТМЖП	1,0*	-0,04
ТЗСЛЖ	-0,47	0,88*
ОТЗС ЛЖ	-0,01	1,0
ОТМЖП	0,97*	0,26
ОТС ЛЖ	0,49	0,87
ММЛЖ	-0,57	0,23
ИММЛЖ	-0,85*	0,53
УО	-0,73*	0,68
ФВ ЛЖ	0,77*	0,64
ЛЖАС	-0,74*	-0,68
Σ QRS	-0,98*	0,18
ОФИК	-0,83*	0,56
S	-0,96*	-0,26
Общая дисперсия	25,30	18,70

Однако, у пациенток исследуемой группы происходит усиленная продукция коллагена I типа 0,17 [0,12; 0,22] нг/мл, подтверждающаяся ответным увеличением активности MMP-1 0,03 [0,02; 0,03] нг/мл, которая не справляется с блокированием данного процесса из-за включения во второй фактор с дисперсией 18,70 параметров TGF β -1 1,14 [0,89; 1,39;] нг/мл, TIMP-1 120,67 [93,38; 147,95] нг/мл, GAL-3 2,02 [1,65; 2,39] нг/мл, смещающие коллагеносинтез/коллагенодеградация в сторону первого.

Описанные изменения отразились вовлечением ЛЖАС 0,68 [0,36; 0,99] у.е. и ОФИК 4,32 [3,70; 4,94] %, косвенно характеризующих жесткостные модификации миокарда и сосудов. Грубого нарушения гемодинамики при НГЛЖ с дисперсией 25,30 ДАД 66,67 [60,13; 73,20] мм рт.ст, ПАД 80 [74,34; 85,67] мм рт.ст., СГАД 93,33 [88,34; 98,33] мм рт.ст., ЧСС 68 [64,08; 71,92] мм рт.ст. и несколько меньшей дисперсией САД 146,67 [143,40; 149,93] мм рт.ст. не наблюдалось.

Последнее относительно благоприятно сказывалось на функциональных особенностях сердца, о чем свидетельствовали ФВ ЛЖ 63,67 [56,68; 71,66] %, УО 72,33 [65,42; 79,25] мл при общей дисперсии 25,30.

Один из значимых параметров, активно вмешивающихся во взаимоотношения между гемодинамикой и морфометрией – это нарушение композиционной структуры тела [80, 114], о которой помогают судить следующие факторы: рост 169 [161,16; 176,84] см, вес 84,67 [69,90; 99,44] кг, ИМТ 29,97 [22,35; 37,58] мм, S 1,99 [1,86; 2,12] м². Их дисбаланс способствует в дальнейшем развитию метаболических нарушений.

Несколько отличная картина распределения факторных нагрузок значимых параметров наблюдалась при ЭГЛЖ у женщин, страдающих ИСАГ, представленных в таблице 13.

Таблица 13 – Результаты факторного анализа методом главных компонент у пожилых женщин на фоне ИСАГ с ЭГЛЖ.

Показатели	I	II	III	IV	V
COL-1	0,44	-0,27	0,28	-0,558	0,01
TGF β- 1	-0,10	0,84*	-0,18	0,38	0,04
GAL-3	0,07	-0,15	0,70*	-0,62	-0,06
ММР-1	0,12	-0,61	0,61	-0,21	-0,17
ТИМР-1	-0,18	0,06	0,18	-0,77*	0,19
Возраст	-0,64	0,40	0,42	0,12	-0,13
Рост	0,12	0,48	-0,36	-0,24	0,69
Вес	0,68	0,38	-0,56	0,23	0,05
ИМТ	0,56	-0,13	-0,19	0,42	-0,55
САД	0,29	-0,50	-0,56	-0,13	-0,07
ДАД	0,08	-0,63	0,02	0,57	-0,12
ПАД	0,07	0,42	-0,32	-0,68	0,09
ЧСС	-0,16	0,68	-0,21	0,44	-0,09
СГАД	0,14	-0,68	-0,10	0,48	-0,12
КСР ЛЖ	0,69	0,68	0,03	-0,21	0,05
КДР ЛЖ	0,83*	0,30	-0,11	-0,31	-0,28
КСО ЛЖ	0,57	0,72*	0,04	-0,10	-0,28
КДО ЛЖ	0,58	0,25	-0,12	-0,27	-0,23
КСО ЛЖ/S	0,44	0,69	0,09	-0,12	-0,36
КДО ЛЖ/S	0,32	0,31	-0,26	-0,17	-0,03
ТМЖП	0,92*	0,01	0,25	0,09	0,09
ТЗСЛЖ	0,87*	-0,14	0,40	0,22	0,05
ОТС ЛЖ	0,73*	-0,26	0,46	0,36	0,22
ОТЗС ЛЖ	0,70*	-0,29	0,49	0,38	0,17
ОТМЖП	0,70*	-0,18	0,38	0,30	0,29
ММЛЖ	0,96*	0,06	0,24	0,02	-0,07

Продолжение таблицы 13					
ИММЛЖ	0,84*	-0,13	0,47	-0,02	-0,18
УО	0,28	-0,87*	-0,24	-0,21	0,15
ФВ ЛЖ	-0,36	-0,72*	-0,37	0,38	-0,14
ЛЖАС	0,27	0,90*	0,12	0,06	-0,23
Σ QRS	0,92*	-0,19	0,23	0,03	-0,19
ОФИК	0,38	0,51	0,67	0,20	-0,28
S	0,60	0,45	-0,57	0,09	0,30
Общая дисперсия	12,84	9,13	6,29	5,19	3,04

Составляющими первого фактора при ЭГЛЖ были КДР ЛЖ 54,70 [53,18; 56,22] мм, ММЛЖ 262,99 [227,64; 298,33] г, ИММЛЖ 142,66 [124,76; 160,56] г/м², ТЗСЛЖ 9,88 [8,98; 10,78] мм, ОТС ЛЖ 0,36 [0,34; 0,38] мм, ОТЗС ЛЖ 0,36 [0,33; 0,39] мм, Σ QRS 106,20 [93,32; 119,08] мм и отвечали за 12,84% дисперсии. Все переменные главного фактора оказывали непосредственное прямое влияние на данный тип ремоделирования, характеризующегося дилатацией полости ЛЖ, развивающегося вследствие увеличения преднагрузки. При этом значимо не изменялась толщина стенок.

Второй фактор оказался тесно связан с таким показателем как КСО ЛЖ, характеризующий растяжение полости ЛЖ вследствие объемной перегрузки сердца из-за удлинения саркомерных рядов кардиомиоцитов [31]. В результате повреждающей перегрузки объемом начиналась активация TGF β-1 1,06 [0,92; 1,19] нг/мл с объяснением 9,13 дисперсии, способствующая повышению жесткости миокарда, что подтверждалось ЛЖАС 0,77 [0,60; 0,97] у.е. с его тенденцией к увеличению.

Третий фактор, отвечающий за 6,29% дисперсии, составил TIMP-1 114,0 [102,46; 125,54] нг/мл, изменение концентрации которого в плазме крови исследуемой подгруппы несколько замедляло коллагенодеструкцию, что также провоцировало описанные изменения. В поддержку этого выступил и GAL-3 2,0 [1,86; 2,15] нг/мл, ответственный за 5,19 дисперсии.

Особый интерес представляет факторная активность при КГЛЖ у больных с ИСАГ, как наименее благоприятная модификация сердца (Таблица 14).

Таблица 14 – Результаты факторного анализа методом главных компонент у пожилых женщин на фоне ИСАГ с КГЛЖ.

Показатели	I	II	III	IV	V
COL-1	-0,39	0,46	0,61	0,00	0,37
TGF β - 1	0,12	0,65	-0,08	-0,54	-0,26
GAL-3	0,09	-0,32	-0,62	0,14	-0,18
ММР-1	-0,08	0,22	-0,23	-0,37	0,36
ТИМР-1	0,51	0,50	-0,06	-0,44	0,07
Возраст	0,40	0,34	0,30	0,23	-0,04
Рост	0,25	-0,15	0,46	-0,25	-0,30
Вес	0,11	-0,65	0,50	0,02	-0,31
ИМТ	-0,20	-0,56	0,03	0,29	-0,01
САД	0,54	0,41	0,25	0,42	-0,30
ДАД	-0,47	-0,47	-0,62	0,22	-0,25
ПАД	0,57	0,53	0,60	-0,04	0,11
ЧСС	0,40	0,21	0,28	0,33	-0,18
СГАД	-0,38	-0,41	-0,60	0,32	-0,33
КСР ЛЖ	0,66	-0,59	0,03	-0,28	-0,30
КДР ЛЖ	0,04	-0,67	0,47	-0,51	0,00
КСО ЛЖ	0,75*	-0,57	-0,01	-0,17	-0,18
КДО ЛЖ	0,04	-0,69	0,45	-0,51	0,02
КСО ЛЖ/S	0,24	0,59	0,19	-0,11	-0,07
КДО ЛЖ/S	0,35	0,21	-0,55	-0,15	-0,23
ТМЖП	0,93*	-0,15	-0,12	-0,19	0,13
ТЗСЛЖ	0,83*	-0,02	-0,15	0,05	0,32
ОТС ЛЖ	0,86*	0,23	-0,34	0,16	0,19
ОТЗС ЛЖ	0,70*	0,31	-0,35	0,30	0,28
ОТМЖП	0,90*	0,14	-0,31	0,03	0,11
ММЛЖ	0,81*	-0,41	0,08	-0,32	0,19
ИММЛЖ	0,81*	-0,25	-0,07	-0,31	0,31
УО	-0,57	-0,31	0,52	-0,44	0,17
ФВ ЛЖ	-0,73*	0,47	0,24	-0,08	0,22
ЛЖАС	0,86*	-0,13	-0,27	0,26	-0,20
Σ QRS	0,75*	-0,36	-0,05	-0,32	0,19
ОФИК	0,71*	-0,28	0,14	0,04	0,53
S	0,16	-0,52	0,53	-0,08	-0,33
Стаж АГ	0,42	0,13	0,36	0,71*	0,10
Общая дисперсия	12,16	8,05	6,53	4,73	2,91

При изменении конфигурации сердца в концентрическую гипертрофию ЛЖ у пожилых женщин с ИСАГ, наиболее значимыми и практически единственными, выступают параметры, характеризующие геометрию ЛЖ и степень выраженности гипертрофических процессов: КСО ЛЖ 38,15 [32,65; 43,66] мл, ТМЖП 12,56 [11,55; 13,57] мм, ОТМЖП 0,55 [0,50; 0,59] мм, ММЛЖ 256,49 [226,03; 286,95] г, ИММЛЖ 135,06 [120,10; 150,02] г/м², ТЗСЛЖ 11,42 [10,73; 12,10] мм, ОТЗС ЛЖ 0,50 [0,47; 0,53] мм, ОТС ЛЖ 0,52 [0,49; 0,56] мм, Σ QRS 102,77 [93,23; 112,30] мм с вовлечением 12,16 дисперсии. При данном типе ремоделирования отмечается наивысшее значение ОФИК 12,13 [9,97; 14,30] %, увеличение которого косвенно свидетельствует о прогрессировании фиброзных трансформаций в миокарде и подтверждается некоторым увеличением величины ЛЖАС 0,68 [0,50; 0,86] у.е.

Отдаленное влияние на вышеупомянутые параметры имеет стаж АГ 16,15 [13,63; 18,67] лет с дисперсией 4,73, увеличение которого влечет неуклонное прогрессирование описанных изменений.

Таким образом, установлены особенности ремоделирования сердца у пожилых женщин, страдающих ИСАГ, заключающиеся в формировании морфофункциональных перестроек при ЭГЛЖ, КГЛЖ, отсутствием этих изменений при НГЛЖ и значительной выраженностью интерстициального фиброза во всех морфотипах. Интерстициальный фиброз, возникающий из-за дисбаланса в системе MMP-1/TIMP-1 с патологическим влиянием TGF β -1 и одного из наиболее значимых маркеров GAL-3 можно считать ранним прогностический признаком фиброза миокарда при ИСАГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день артериальная гипертония остается не только самым частым, но и одним из наиболее опасных и прогностически неблагоприятных заболеваний вследствие раннего поражения органов-мишеней и смертельно опасных осложнений [219]. Наиболее часто это происходит на фоне старения, которое считается независимым фактором риска отмеченных изменений. Научные сведения о состоянии сердца, и его структурных модификаций и развитии функциональных нарушений при старении единичны и не прослежены в динамике. Крайне мало сведений о структурных особенностях сердца, его камер при особой форме АГ – ИСАГ, которая считается возраст-ассоциируемой формой АГ [37, 93, 119].

В связи с приведенными аргументами в настоящей работе проведено исследование структурно-геометрических параметров сердца практически здоровых женщин пожилого возраста с нормальным АД, изучено состояние коллагенового метаболизма в интерстициальном матриксе сердца, определена выраженность его фиброзирования и жесткости, их роль в формировании ремоделирования полостей сердца. Установлено, что старение сопровождается особенностями изменений структур сердца и сосудов. Прежде всего, это выражается модификациями соединительной ткани организма и касается всех структур с ее содержанием.

Один из слоев сердца и сосудистой стенки – соединительнотканый матрикс определяет прочность указанных отделов, при развитии патологических изменений участвует в их патогенетических механизмах и видоизменяет структуру камер сердца, сосудистой стенки артериального русла. Новизна настоящей работы заключалась в том, что были изучены структурно-геометрические трансформации сердца у женщин пожилого возраста в комплексе с определением их патогенетических механизмов.

В литературе приведены сведения об изменениях клеточного состава сердца и его интерстициального матрикса при старении [17], отмечается увеличение в нем количества фибробластов, что способствует активации синтеза коллагена,

ведущего к развитию интерстициального фиброза. На этом фоне происходит изменение структурного состояния сердца, прежде всего его левых отделов, что приводит к формированию пресбикардии [111]. В последующем по механизму Франка-Старлинга снижается и сократительная функция. Однако, в разных научных источниках имеются противоречивые сведения о ее изменении [154, 206].

Отмеченные изменения могут приводить к изменению геометрической модели сердца. По данным некоторых авторов наиболее частый тип ремоделирования сердца – КРЛЖ, в результате утолщения стенок ЛЖ с неизменной ММЛЖ [17]. Одновременно растет жесткость сосудистой стенки, увеличивая преднагрузку на миокард, с последующей гипертрофией последнего. Также имеются данные, что в ходе возрастной трансформации часто формируется асимметричное утолщение межжелудочковой перегородки и/или свободной стенки ЛЖ. В результате чего, сердце изменяет конфигурацию с эллиптической на сферическую, что приводит к нарушению его функции. Ряд авторов пришли к выводу, что развитие ГМЛЖ на фоне инволюции у женщин имеет полиэтиологичный характер и зависит также от особенностей композиционной структуры тела, менопаузы, которые способствуют формированию ЭГЛЖ [14, 16, 62, 67, 78, 79, 82]. По некоторым данным литературы отмечается, что при старении рано страдает диастолическая функция миокарда из-за снижения раннего наполнения ЛЖ [110, 151]. С возрастом нарушения диастолической функции сердца описываются как следствие снижения раннего пассивного наполнения желудочков в диастолу и увеличения позднего активного диастолического потока. Однако отмечается, что точный патофизиологический механизм данного процесса до настоящего времени не ясен и требует дальнейших исследований. Предполагается, что одним из факторов может быть снижение эластичности мышцы сердца из-за формирования интерстициального фиброза. Доказательством этого служит дисбаланс в системе коллагенового метаболизма, таких его регуляторов как металлопротеиназы и их ингибиторы. Изучая изменения сердечно-сосудистой системы при старении необходимо помнить об их

динамическом гетерохронном, гетеротопном и гетерокатефтенном развитии модификаций, из-за чего в научных работах по этому вопросу нет единообразия.

У обследованных нами пожилых женщин с нормальным АД и без установленных сердечно-сосудистых заболеваний у 70% найдено увеличение ММЛЖ и его индекса, что отразилось на геометрии сердца. Превалирующим типом ремоделирования была ЭГЛЖ, развитие которой обусловлено не только наличием сердечно-сосудистой патологии, но и рядом других факторов (конституциональными особенностями организма, менопаузой и др.). В нашем исследовании в 100 % случаев эти пациентки имели избыточную массу тела или ожирение. У оставшихся женщин отмечалась НГЛЖ.

Оценку состояния интерстициального матрикса миокарда проводили с помощью определения ОФИК и регуляторов коллагеногенеза (TGF β -1, MMP-1, TIMP-1, COL-1, GAL-3). У пожилых женщин исследуемой группы отмечено изменение биохимического состава матрикса с преобладанием процессов синтеза COL-1, что отражалось увеличением жесткостных свойств миокарда и подтверждалось повышением ОФИК у 40% обследованных.

У больных второй группы с эссенциальной артериальной гипертонией (ЭАГ) обращает на себя внимание, что гипертрофические изменения в миокарде сопровождаются незначительным снижением конечных систолических и диастолических размеров и объемов ЛЖ, что не отразилось на показателях их индексирования. Отмеченные нарушения находят объяснения в некоторых литературных источниках, авторы которых связывают их либо с развитием КГЛЖ [10], либо с отсутствием признаков ХСН и механизма Франка-Старлинга [69]. Преобладающим типом ремоделирования в этой группе была КГЛЖ (86,7%). Также в малом процентном соотношении найдены КРЛЖ и ЭГЛЖ (10%; 3,3%).

Полученные модификации ЛЖ при ЭАГ определяются фиброзированием миокарда. При оценке содержания в нем фиброзной ткани (ОФИК) установлена разная степень выраженности фиброзирования в зависимости от варианта ремоделирования ЛЖ. При КГЛЖ найдены наибольшие значения ОФИК – 16,32%, при ЭГЛЖ -12,45%, КРЛЖ-8,32%. В основе отмеченных изменений лежит

перестройка интерстициального матрикса из-за дисбаланса в системе коллагенового метаболизма. Наиболее интенсивный коллагеносинтез наблюдался при КГЛЖ и был обусловлен увеличением активности трансформирующего фактора роста фибробластов- $\beta 1$ 2,15 (1,93; 2,25) нг/мл и ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 159 (134; 168,75) нг/мл.

Изменения АД с возрастом часто характеризуются преобладанием ее систолического компонента, в результате артериальная гипертензия приобретает характер изолированной.

33,33% обследованных нами пожилых женщин имели ИСАГ и составили третью группу. Структурно-геометрические модификации сердца найдены у большинства лиц отмеченной группы и выражались либо ГМЛЖ, либо изменением толщины стенок ЛЖ, либо их сочетанием. Это определило многообразие типов ремоделирования миокарда с преобладанием КГЛЖ и ЭГЛЖ. НГЛЖ наблюдалась только в 10% случаев. Интенсивность фиброзных изменений подтверждалась определением ОФИК и проведенным анализом полученных плазменных концентраций маркеров метаболизма коллагена. Значимое увеличение ОФИК найдено при КГЛЖ и ЭГЛЖ. Единообразие в изменениях показателей коллагена не найдено, что, по-видимому, обусловлено гетерогенностью, гетерокатефтенностью и индивидуальным темпом развития пресбикардии.

Особый научный интерес имеет взаимодействие артериальной системы с работой ЛЖ, получивший термин левожелудочково-артериального сопряжения (ЛЖАС).

В настоящей работе проведена оценка соотношения артериального и желудочкового эластансов пожилых женщин с нормальным уровнем АД, ЭАГ и ИСАГ и его ассоциирования с концентрациями плазменных маркеров метаболизма коллагена. Расчет ЛЖАС осуществлен по упрощенной формуле $ЛЖАС = E_a / E_{es} = KCO / УО$. Оптимальным считался диапазон 0,6-1,2 у.е.

Наибольшие значения ЛЖАС найдены у пациентов с ЭАГ, что обусловлено изменением левожелудочкового эластанса. Обратная картина, свидетельствующая

о увеличении жесткости сосудистой стенки за счет патологического увеличения артериального эластанса отмечалась при ИСАГ.

У женщин на фоне инволюции ЛЖАС имел среднее значение среди двух других групп, что объяснялось плавным содружественным изменением обоих эластансов, характеризующим эффективное взаимодействие сердца с артериальной системой. Установленные прямые и обратные корреляционные связи разной силы между ЛЖАС, ОФИК и показателями обмена коллагена свидетельствуют о значимой роли левожелудочково-артериального эластанса при коллагеногенезе.

В дальнейшем, чтобы выделить параметры, прямо или косвенно участвующие в формировании морфотипов сердечной мышцы, выполнен факторный анализ методом главных компонент. Статистическое значение маркеры приобретали при факторной нагрузке $\pm|0,7-1,0|$. У женщин пожилого возраста без сердечно-сосудистых заболеваний и с нормальным уровнем АД анализ главных компонент отразил вовлечение параметров, характеризующих структурную перестройку миокарда: КСР ЛЖ 36,63[35,36; 37,90] мм, КДР ЛЖ 51,67 [50,60; 52,76] мм, КСО ЛЖ 56,6 [51,59; 61,61] мл, ММЛЖ 226,85[215,26; 238,44] г. и ее индекс ИММЛЖ 119,07[112,50; 125,64] г/м² в результате его фиброзирования – ОФИК 5,69 [4,95; 6,42] %. Однако, в связи с невозможностью определения патофизиологических механизмов описанных изменений, решено рассмотреть каждый тип ремоделирования отдельно.

У женщин с нормальным АД и НГЛЖ определены начальные перестройки геометрии сердечной мышцы, связанные с гипертрофией в межжелудочковой перегородке. Они находились в прямой зависимости от концентрации COL-1 в плазме. TGF β -1 0,91 [0,83; 1,0] нг/мл не оказывал стимулирующего патологического влияния на COL-1 в указанной группе пациентов. Это можно объяснить тем, что у исследуемых женщин с нормальной геометрией левого желудочка TGF β -1 представлен неактивной формой ввиду отсутствия активности сывороточных протеиназ. Обратную связь продемонстрировало ЛЖАС 0,70 [0,60; 0,81] у.е., что подтверждало увеличение жесткости миокарда.

При анализе параметров, оказывающих значимое влияние при формировании ЭГЛЖ у пациенток с нормальным АД, на первое место выступили КСР ЛЖ 37,48 [35,94; 39,01] мм, КДР ЛЖ 52,19 [50,90; 53,49] мм с прогрессирующим увеличением ММЛЖ 236,19 [223,14; 249,24], г) и ее индекса 126,03 [119,40; 132,67], г/м², что объяснялось ростом интерстициального коллагена в миокарде – ОФИК 6,39 [5,53; 7,25] %. Развивалась физиологическая гипертрофия, объясняющаяся не количественным изменением кардиомиоцитов, а нарушением их формы и конфигурации. Описанные нарушения сопровождались повышением функциональных возможностей сердца – насосной функции – УО 73,05 [67,83; 78,27] мл, что созвучно данным других авторов [10]. Установленные особенности структурно-геометрических перестроек сердца, умеренная выраженность интерстициального фиброза миокарда у обследованных пациенток, дают основание интерпретировать их как один из вариантов возрастной нормы у пожилых женщин.

Несколько отличная картина при определении факторных нагрузок маркеров наблюдалась у женщин с ЭАГ. Изменение гемодинамических и геометрических параметров сердца подтверждалось появлением прямого воздействия ЛЖАС 0,95 [0,77; 1,13] у.е., показавшего увеличение жесткостного компонента левожелудочкового эластанса и отражалось незначительным ухудшением насосной функции сердца при 5,2% дисперсии.

При отдельном рассмотрении параметров, влияющих на образование морфотипов ЛЖ, у женщин с ЭАГ установлены как универсальные составляющие главных факторов, так и ранние маркеры структурно-геометрических трансформаций.

У пациенток с КРЛЖ на значимые изменения морфометрии прямое воздействие оказывали также изменения ЛЖАС 0,65 [0,37; 0,93] у.е. и ОФИК 5,95 [3,53; 8,37] %, подтверждающие возрастание миокардиальной жесткости на фоне интенсивного коллагеногенеза. Дисбаланс в системе MMPs при этом индуцировал процесс образования COL-1 0,17 [0,16; 0,19] нг/мл. На фоне хронической перегрузки давлением на миокард СГАД 109,22 [106,66; 111,79] мм рт.ст.,

прогрессирования гипертрофических процессов в активную форму переходит TGF β -1 и возрастает концентрация GAL-3, приводящие к избыточному образованию соединительной ткани.

Лабораторные биомаркеры утрачивали свои факторные нагрузки при КГЛЖ, в которой более значимыми становились параметры, характеризующие структурные изменения: ОТС ЛЖ 0,54 [0,51; 0,57] мм, ОТЗС ЛЖ 0,52 [0,49; 0,55] мм, ОТМЖП 0,55 [0,52; 0,59] мм, ММЛЖ 279,3 [258,02; 300,76] г, ИММЛЖ 143,89 [133,67; 154,11] г/м², Σ QRS 115,24 [107,80; 122,68] мм. В подтверждение геометрической трансформации и повышения жесткостных свойств миокарда в результате интенсивного коллагеногенеза выступило и увеличение ЛЖАС 0,98 [0,78; 1,18] у.е. Средовые факторы также предстали с отрицательной стороны в формировании морфофункциональных изменений при эссенциальной артериальной гипертонии.

Особый научно-практический интерес имели результаты, проведенного факторного анализа у пожилых женщин с ИСАГ. При статистической обработке данных всех пациенток, включенных в исследование, наблюдалась похожая картина с результатами женщин с ЭАГ, с той лишь разницей, что морфофункциональные изменения протекали с большим вовлечением в патологический процесс ТМЖП 11,1 [10,40; 11,80] мм, а не свободной стенки ЛЖ 10,42 [9,85; 10,99] мм или их сочетанием как в предыдущей группе. Эти изменения провоцировал показатель ПАД 83,14 [78,90; 87,38] мм рт.ст. без отрицательного влияния ДАД 66,55 [62,94; 70,17] мм рт.ст.

При выполнении анализа с учетом распределения пациенток на морфотипы получена более полная картина формирования патологических изменений. Модификация сердца в НГЛЖ обусловлена интенсивным образованием коллагена I типа 0,17 [0,12; 0,22] нг/мл, дисбалансом в системе MMP-1/TIMP-1 (MMP-1 0,03 [0,02; 0,03] нг/мл, TIMP-1 120,67 [93,38; 147,95] нг/мл) и увеличением активности TGF- β 1 1,14 [0,89; 1,39;] нг/мл, GAL-3 2,02 [1,65; 2,39] нг/мл с последующим повышением жесткости миокарда, но отсутствием компенсаторной гипертрофии мышечных клеток. Грубого нарушения гемодинамики при этом не наблюдалось.

Процесс усугублялся отрицательным воздействием средовых факторов: роста 169 [161,16; 176,84] см, веса 84,67 [69,90; 99,44] кг, ИМТ 29,97 [22,35; 37,58] мм, S 1,99 [1,86; 2,12] м². Их дисбаланс способствовал развитию метаболических нарушений.

Индукция выработки жесткого коллагена биомаркерами – TGF β -1, GAL-3 и TIMP-1, с повышением его активности приводила к морфометрическим перестройкам миокарда ЛЖ, уступая значимость по тем факторным нагрузкам, изменения которых расценивались как компенсаторные. В результате, происходила трансформация в ЭГЛЖ с прогрессирующим увеличением ММЛЖ 262,99 [227,64; 298,33] и растяжением полости ЛЖ из-за объемной перегрузки сердца на фоне удлинения саркомерных рядов кардиомиоцитов.

Формирование КГЛЖ происходило по двум путям. Первый из КРЛЖ в его одноименную гипертрофию вследствие длительной перегрузки АД и второй, вследствие формирования последней при повышении жесткости крупных сосудов, в частности аорты, по разным причинам, что подтверждало значение ЛЖАС 0,68 [0,50; 0,86] у.е. и неуклонно растущая ОФИК 12,13 [9,97; 14,30] %.

Таким образом, интерстициальный фиброз при ИСАГ, вызванный дисбалансом в системе коллагеносинтез/коллагенодеградация можно считать ранним прогностическим признаком последующих фиброзных модификаций сердца.

ВЫВОДЫ

1. У пожилых женщин без верифицированной сердечно-сосудистой патологии установлено наличие изменений биохимического состава интерстициального матрикса миокарда с преобладанием процессов коллагеносинтеза, увеличением жесткости миокарда и формированием ЭГЛЖ.
2. Из общего числа обследованных женщин, страдающих ЭАГ со структурно-геометрическими модификациями левого желудочка, у 86,7% развивалась КГЛЖ. Отмечен дисбаланс в системе коллагеногенеза в виде повышения TGF- β 1 почти в 3 раза, GAL-3 в 2 раза и COL-1 в 1,2 раза, снижения отношения матриксных энзимов в 3 раза по сравнению с женщинами с нормальным АД.
3. У женщин с ИСАГ отмечено снижение MMP-1 в 16 раз в сравнении с пациентками с ЭАГ и более, чем в 4 раза с таковой у нормотензивных лиц. Высокое значение ОФИК, в 2 раза превышающее показатели женщин с нормальным АД, свидетельствовало об интенсификации процесса коллагеносинтеза. Структурная организация сердца при ИСАГ гетерогенна и представлена КГЛЖ в 43% случаев, ЭГЛЖ – 37%, НГЛЖ – 10%, ИГМЖП – 7%, КРЛЖ – 3%.
4. На основе факторного анализа методом главных компонент установлены наиболее информативные ранние маркеры фиброзной трансформации миокарда: у пожилых женщин с нормальным АД – TGF β -1, COL-1; у пожилых пациенток с ЭАГ – TGF β -1, GAL-3, MMP-1/TIMP-1, TIMP-1 и у женщин с ИСАГ – TGF β -1, GAL-3, TIMP-1, увеличение активности которых стимулировало коллагеногенез и нарушение соотношения артериального и левожелудочкового эластансов (ЛЖАС с TGF β -1 $r=-0,334$ ($p<0,001$); ЛЖАС с GAL-3 $r=0,302$ ($p<0,001$); ЛЖАС с MMP-1/TIMP-1 $r=-0,465$ ($p<0,001$); ЛЖАС с COL-1 $r=-0,524$ ($p<0,001$)).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для установления степени интерстициального фиброза миокарда и сердечно-сосудистой жесткости у пожилых женщин без верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний с нормальным АД и пациенток с ЭАГ или ИСАГ рекомендовано оценивать объемную фракцию интерстициального коллагена и левожелудочково-артериальное сопряжение по результатам электрокардиографии и эхокардиографии с доплерографическим анализом.

2. С целью верификации процессов фиброобразования во внеклеточном матриксе сердца у пожилых женщин без ССЗ и нормальным АД рекомендуется определять TGF β -1, COL-1.

3. Для оценки интенсификации фиброобразования интерстициального матрикса миокарда у женщин пожилого возраста с ЭАГ рекомендовано определять TGF β -1, GAL-3, MMP-1/TIMP-1, TIMP-1, а пациенток с ИСАГ – TGF β -1, GAL-3, TIMP-1.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Тема настоящей научной работы многогранна и не исчерпывает возможностей научного поиска. Остаются неисследованными такие аспекты как роль фиброзирования для прогнозирования течения, осложнений АГ, ее исходов. Актуальна разработка биомаркерной панели для определения эффективности коррекции и контроля фиброзирования различными антигипертензивными и другими препаратами. Для определения специфичности и чувствительности с целью прогнозирования отдельных маркеров коллагенового метаболизма методом Рос-анализа. В перспективе для практического здравоохранения необходимы новые методы в диагностике фиброзирования и жесткости сосудистой стенки и миокарда.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИГМЖП – изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки

КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка

КСО – конечный систолический объем

КСР – конечный систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

ММР-1 – матриксная металлопротеиназа 1 типа

ММРs – матриксные металлопротеиназы

НГЛЖ – нормальная геометрия левого желудочка

ОТС ЛЖ – относительная толщина стенок левого желудочка

ОФИК – объемная фракция интерстициального коллагена

ПАД – пульсовое артериальное давление

САД – систолическое артериальное давление

СГАД – среднее гемодинамическое артериальное давление

СН – сердечная недостаточность

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ЛЖАС – левожелудочково-артериальное сопряжение

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

УО – ударный объем ЛЖ

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка

ЭАГ – эссенциальная артериальная гипертония

COL-1 – коллаген 1 типа

GAL-3 – галектин-3

TGF β -1 – трансформирующий фактор роста фибробластов beta 1

TIMP-1 – тканевой ингибитор матричной металлопротеиназы 1 типа

Σ QRS – сумма амплитуд зубца R в 12 электрокардиографических отведениях

S – площадь поверхности тела

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией / Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH) // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 12. – С. 143–228.
2. Агеев, Ф. Т. Новые рекомендации по диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (диастолической сердечной недостаточности) / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников // Журнал Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 79, № 5. – С. 297–299.
3. Агеев, Ф. Т. Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка: существует ли клиническая необходимость выделения ее в отдельную подгруппу? / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 12S. – С. 4–10.
4. Андриянова, А. В. Клинические особенности и нейрогуморальные механизмы развития манифестной сердечной недостаточности: инновационные аспекты диагностики и вторичной профилактики : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.01.05 / А. В. Андриянова. – Томск, 2015. – 22 с.
5. Артериальная гипертензия у взрослых : Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российское кардиологическое общество. – [Москва], 2020. – 167 с.
6. Артериальная жесткость и «сосудистое старение» во взаимосвязи с коагулологическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, показателями липидного и углеводного обмена в популяции взрослого населения Томска по данным исследования ЭССЕ-РФ / А. Р. Заирова, А. Н. Рогоза, А. Б. Добровольский [и др.] // Кардиологический вестник. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 5–15
7. Артериальная жесткость и хроническая болезнь почек: причины и последствия / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, С. В. Виллевальде [и др.] //

- Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 83–91.
8. Базылев, В. В. Роль матриксных металлопротеиназ в ремоделировании миокарда / В. В. Базылев, Т. В. Канаева // CardioСоматика. – 2020. – Т. 11, № 3. – С. 22–28.
9. Вашакидзе, З. С. Галектин-3 – новый биомаркер сердечной недостаточности, воспаления и фиброза / З. С. Вашакидзе, В. И. Целуйко, Т. Р. Брегвадзе // Сердечная недостаточность (Украина). – 2011. – № 3. – С. 73–76.
10. Вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы у здоровых лиц и больных артериальной гипертонией I степени / С. Р. Гиляревский, И. Г. Андреева, Н. В. Балашова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 2. – С. 18–23.
11. Верещагина, Г. Н. Изолированная систолическая артериальная гипертензия и сопутствующая патология у мужчин пожилого и старческого возраста / Г. Н. Верещагина, Е. А. Вихман // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – Т. 26, № 1, вып. 1. – С. 34–40.
12. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и сердечно-сосудистого ремоделирования при развитии артериальной гипертонии в пожилом возрасте / А. А. Кастанаян, Е. И. Железняк, А. К. Хагуш [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 389–400.
13. Взаимосвязь эндотоксемии, факторов системного воспаления и компонентов системы матриксных металлопротеиназ – тканевых ингибиторов металлопротеиназ при хронической сердечной недостаточности / Е. Н. Егорова, В. В. Мазур, М. Н. Калинин, Е. С. Мазур // Журнал Сердечная недостаточность. – 2012. – Т. 13, № 4. – С. 233–236.
14. Влияние абдоминального ожирения на ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией / Н. П. Потехин, К. А. Саркисов, Ф. А. Орлов [и др.] // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 7. – С. 67–70.

15. Влияние артериального давления на смертность мужчин и женщин среднего и пожилого возраста: когортное исследование / А. Э. Имаева, Ю. А. Баланова, А. В. Капустина [и др.] // Экология человека. – 2020. – № 9. – С. 49–56.
16. Влияние метаболического синдрома на поражение сердца у больных артериальной гипертонией / Г. Х. Шарипова, М. А. Саидова, Ю. В. Жернакова, И. Е. Чазова // Альманах клинической медицины. – 2015. – Спецвып. 1. – С. 102–110.
17. Возрастное ремоделирование миокарда левого желудочка: есть ли связь с клеточным старением? / Е. В. Плохова, Д. У. Акашева, О. Н. Ткачева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 52–57.
18. Галектин-3 – новый биомаркер хронической сердечной недостаточности / М. Л. Максимов, К. А. Гямджян, В. Г. Кукес, О. А. Горошко // Инновационные технологии. – 2014. – № 3. – С. 17–21.
19. Галектин-3 у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий / В. А. Ионин, О. В. Листопад, С. Е. Нифонтов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 5. – С. 462–469.
20. Гаус, О. В. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 как индикатор прогрессирующего течения неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом / О. В. Гаус, В. А. Ахмедов // Клиническая гастроэнтерология. – 2016. – №7, вып. 131. – С. 32–37.
21. Геронтология и гериатрия в общей врачебной практике : учебное пособие для участковых терапевтов и врачей общей практики / под ред. Н. К. Горшуновой. – Курск, 2009. – 198 с.
22. Гипертрофия левого желудочка при эссенциальной гипертензии: актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения / А. В. Барсуков, З. В. Багаева, Е. В. Пронина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 4. – С. 436–439.
23. Глобальное резюме по гипертонии. – 2013. – Текст : электронный // Всемирная организация здравоохранения : [сайт]. – URL:

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79059/WHO_DCO_WHD_2013_2_rus.pdf (дата обращения: 10.05.2017)

24. Гольцяпин, В. В. Использование метода главных компонент и латентного анализа в диагностике артериальной гипертензии / В. В. Гольцяпин, А. И. Лобачев // Современные научные технологии. – 2012. – № 11. – С. 59–62.
25. Гольцяпин, В. В. Косоугольная факторная модель артериальной гипертензии первой стадии / В. В. Гольцяпин, В. А. Шовин // Вестник Омского университета. – 2010. – № 4. – С. 120–128.
26. Гольцяпин, В. В. Факторные и латентные модели в диагностике артериальной гипертензии / В. В. Гольцяпин, В. А. Лобачев. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3. – URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9519> (дата обращения: 10.05.2017).
27. Горшунова, Н. К. Инволютивная дисфункция миокарда как плацдарм для формирования структурных изменений сердца и нарушений кровообращения. / Н. К. Горшунова, Н. В. Медведев. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24750> (дата обращения: 18.05.2017).
28. Гржибовский, А. Н. Использование статистики в российской биомедицинской литературе // Экология человека. – 2008. – № 2. – С. 21–22.
29. Гурман, В. Е. Теория вероятностей и математическая статистика / В. Е. Гурман. – 9-е изд., стер. – Москва : Высшая школа, 2003. – 479 с.
30. Гуров, А. Н. Применения информационной системы для оценки эффективности внедрения достижений медицинской науки в работу практического здравоохранения / А. Н. Гуров, И. Л. Андреева // Информационно-измерительные и управляющие системы. – 2010. – Т. 8, № 12. – С. 47–53.
31. Гямджян, К. А. Галектин-3: клиническая и прогностическая ценность

- определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / К. А. Гямджян, О. М. Драпкина, М. Л. Максимов // Журнал Сердечная недостаточность. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 51–56.
32. Гямджян, К. А. Клиническая ценность определения галектина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / К. А. Гямджян, В. Г. Кулес, М. Л. Максимов // Медицинский совет. – 2017. – № 7. – С. 63–68.
33. Дисфункция левого желудочка при гипертоническом сердце: современный взгляд на патогенез и лечение / А. Г. Овчинников, А. В. Потехина, М. В. Ожерельева, Ф. Т. Агеев // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 2S. – 367–382.
34. Драпкина, О. М. Диастолическая сердечная недостаточность: механизмы развития и перспективы воздействия на них / О. М. Драпкина, А. Н. Кабурова // Журнал Сердечная недостаточность. – 2012. – Т. 13, № 5. – С. 310–316.
35. Драпкина, О. М. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности / О. М. Драпкина, Ю. В. Дуболазова // Журнал Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12, № 6. – С. 364–372.
36. Драпкина, О. М. Галектин-3 биомаркер фиброза у пациентов с метаболическим синдромом / О. М. Драпкина, Т. А. Деева // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 9. – С. 96–102.
37. Драпкина, О. М. Изолированная систолическая гипертензия – удел пожилого гипертоника // Трудный пациент. – 2012. – Т. 10, № 12. – С. 10–13.
38. Драпкина, О. М. Матриксные металлопротеиназы в кардиологической практике / О. М. Драпкина, Б. Б. Гегенава // Журнал Сердечная недостаточность. – 2014. – Т. 15, № 6. – С. 397–404.
39. Драпкина, О. М. Оценка нарушений сократительной функции предсердий и фиброза как предикторов развития хронической сердечной недостаточности / О. М. Драпкина, Е. В. Черкунова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 231–237.
40. Драпкина, О. М. Предсердный фиброз – морфологическая основа фибрилляции предсердий / О. М. Драпкина, А. В. Емельянов //

- Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 4. – С. 417–419.
41. Драпкина, О. М. Роль диеты и физической активности в терапии пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / О. М. Драпкина, Ю. В. Дуболазова, С. О. Елиашевич // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 73–80.
42. Драпкина, О. М. Сложности клинической диагностики и лечения диастолической хронической сердечной недостаточности у пациентов с артериальной гипертензией / О. М. Драпкина, Я. И. Ашихмин, В. Т. Ивашкин // Журнал Сердечная недостаточность. – 2009. – Т. 10, № 4. – С. 208–216.
43. Драпкина, О. М. Теломеры и хроническая сердечная недостаточность / О. М. Драпкина, Р. Н. Шепель // Кардиология. – 2014. – № 4. – С. 60–67.
44. Драпкина, О. М. Толщина эпикардального жира – «визитная карточка» метаболического синдрома / О. М. Драпкина, Р. Н. Шепель, Т. А. Деева // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 29–34.
45. Драпкина, О. М. Фиброз и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Реалии и перспективы / О. М. Драпкина, Ю. С. Драпкина // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, № 3. – С. 449–458.
46. Драпкина, О. М. Фиброз миокарда у больных сахарным диабетом / О. М. Драпкина, Б. Б. Гегенава // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 62–65.
47. Драпкина, О. М. Фиброз сердца и печени: составляющие одного уравнения / О. М. Драпкина, Ю. С. Драпкина // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 9. – С. 57–62.
48. Дуболазова, Ю. В. Оценка клинического течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.01.05 / Ю. В. Дуболазова. – Москва, 2012. – 24 с.
49. Елисеев, О. М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний //

- Терапевтический архив. – 2003. – Т. 75, № 9. – С. 40–45.
50. Жарикова, Е.С. Левожелудочково-артериальное сопряжение как ранний маркер неблагоприятного ремоделирования сердца у пациентов, перенесших инфаркт / Е. С. Жарикова, С. В. Виллевальде, Ж. Д. Кобалава / Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26, № 3. – С. 26–30.
 51. Задорожная, М. П. Непропорционально высокая масса миокарда левого желудочка у лиц с артериальной гипертонией / М. П. Задорожная, В. В. Разумов // Медицина в Кузбассе. – 2016. Т. 16, № 3. – С. 50–56.
 52. Задорожная, М. П. Спорные вопросы эхокардиографического определения массы миокарда левого желудочка и его гипертрофии (аналитический обзор и собственные наблюдения) / М. П. Задорожная, В. В. Разумов. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23603> (дата обращения: 23.05.2017).
 53. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика : учебное пособие для студентов медицинских вузов / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2006. – 432 с.
 54. Закирова, А. Н. Маркеры фиброза миокарда и ремоделирование левого желудочка у женщин с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом / А. Н. Закирова, Е. З. Фаткуллина, Н. Э. Закирова // Проблемы женского здоровья – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 43–49.
 55. Закирова, А. Н. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии гипертрофии левого желудочка у пациенток с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом / А. Н. Закирова, Е. З. Фаткуллина, Н. Э. Закирова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 37–42.
 56. Захаров, А. А. Социальная статистика : учебно-методическое пособие / А. А. Захаров. – Томск : ТУСУР, 2012. – 14 с. – URL: <https://edu.tusur.ru/publications/1863>. – Текст : электронный (дата обращения: 17.04.2018).

57. Изучение долгожительства: современный статус проблемы и перспективы.
Часть 1 / Ю. В. Котовская, О. Н. Ткачева, Н. К. Рунихина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 75–80.
58. Кандилова, В. Н. Ремоделирование сердца и сосудов в различных возрастных группах больных с артериальной гипертензией // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № 4. – С. 86–96.
59. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / Российское кардиологическое общество, Национальное общество профилактической кардиологии, Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 6. – С. 7–122.
60. Клишо, Е. В. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе / Е. В. Клишо, И. В. Кондакова, Е. Л. Чойнзонов // Сибирский онкологический журнал. – 2003. – № 2. – С. 63–70.
61. Кобалава, Ж. Д. Изолированная систолическая артериальная гипертензия в разных возрастных группах / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 9. – С. 84–90.
62. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, В. С. Моисеева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 864 с.
63. Кобалава, Ж. Д. Новые методы оценки субклинических изменений сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии последствия / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, А. В. Богомаз // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 317–324.
64. Комбинированная терапия хронической сердечной недостаточности с использованием блокады АТ1-рецепторов ангиотензина II вальсакором и альдостероновых рецепторов спиронолактоном / А. В. Андриянова, А. Т. Тепляков, Е. Ю. Пушникова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2014. – Т. 29, № 3. – С. 40–45.

65. Комиссаренко, И. А. Изолированная систолическая гипертония особенности диагностики и лечения / И. А. Комиссаренко, О. М. Милюкова, Л. Б. Лазебник // Клиническая геронтология. – 2001. – № 1. – С. 36–41.
66. Крюков, Е. В. Клиническая оценка факторов риска сердечно-сосудистых осложнений методом математического моделирования у пациентов с разными геометрическими моделями сердца / Е. В. Крюков, Ф. А. Орлов, И. А. Алаторцева // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 3. – С. 1–15.
67. Ларева, Н. В. Структурно-функциональные изменения левого желудочка у женщин в постменопаузе / Н. В. Ларева, А. В. Говорин, Н. Г. Перевалова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 13–16.
68. Лечение артериальной гипертонии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией / О. Н. Ткачева, Н. К. Рунихина, Ю. В. Котовская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 8–21.
69. Малов, Ю. С. Диагностика хронической сердечной недостаточности с использованием ультразвукового исследования сердца: все ли мы применяем в практической деятельности / Ю. С. Малов, А. Г. Обрезан, М. М. Косарев // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 23–31.
70. Матриксные металлопротеиназы в первичной культуре кардиомиоцитов / Н. Б. Бильдюг, И. В. Воронкина, Л. В. Смагина [и др.] // Биохимия. – 2015. – Т. 80, № 10. – С. 1595–1604.
71. Матриксные металлопротеиназы при диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом I типа / В. И. Просяник, О. В. Серебрякова, Д. М. Серкин [и др.]. – Текст : электронный // Забайкальский медицинский вестник. – 2019. – № 4. – С. 97–104. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2019-god/matriksnye-metalloproteiny-pri-diabeticheskoy-kardiomiopatii-u-bolnyh-saharnym-diabetom-1-tipa> (дата обращения: 12.08.2020).

72. Медведева, Е. А. Галектин-3, маркеры окислительного стресса и дисфункции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е. А. Медведева, И. И. Березин, Ю. В. Щукин // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 3. – С. 46–50.
73. Методы статистической обработки медицинских данных : методические рекомендации для ординаторов, аспирантов мед. учеб. заведений, науч. работников / сост.: А. Г. Кочетов [и др.]. – Москва : РКНПК, 2012. – 42 с.
74. Миклишанская, С. В. Механизмы формирования миокардиального фиброза / С. В. Миклишанская, Н. А. Мазур, Н. В. Шестакова // Медицинский совет. – 2017. – № 12. – С. 75–81.
75. Миронова, Е. Д. Гендерные особенности поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов старческого возраста / Е. Д. Миронова, А. А. Жилинский, И. Н. Васильева // Западские чтения : материалы XIII межрегиональной научно-практической конференции молодых учёных с международным участием по актуальным вопросам внутренней патологии (24 марта 2018 года). – Ростов-на-Дону, 2018. – С. 108–110.
76. Михайлов, Г. В. Сердечно-сосудистое сопряжение: клиническое значение, методы оценки и возможности медикаментозной коррекции / Г. В. Михайлов, Я. А. Орлова, Ф. Т. Агеев // Журнал Сердечная недостаточность. – 2012. – № 2. – С. 111–117.
77. Морфометрическое исследование ультраструктуры митохондрий кардиомиоцитов при старении / Ч. М. Эльдаров, В. Б. Вайс, И. М. Вангели [и др.] // Биохимия. – 2015. – № 5. – С. 716–722.
78. Морфофункциональные особенности левого желудочка и левожелудочково-артериальное взаимодействие у молодых людей с сахарным диабетом 1 типа / Й. К. Махамат, Д. А. Медведев, В. П. Ефимова [и др.] // Трудный пациент. – 2017. – Т. 15, № 4-5. – С. 12–17.
79. Мясоедова, Е. Е. Гендерные особенности гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью / Е. Е. Мясоедова, С. Е. Мясоедова, Т. М. Ндоуми // Гипертоническая болезнь и вторичные

- артериальные гипертонии : тезисы IV Всероссийская научно-практической конференции. – Москва, 2008. – С. 15.
80. Начкина, Э. И. Ремоделирование сердца у больных артериальной гипертонией без нарушения углеводного обмена и при сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 39–45.
81. Непропорционально высокая масса миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией: клинические ассоциации и особенности ремоделирования / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, А. Ф. Сафарова [и др.] // Кардиология. – 2008. – Т. 48, № 11. – С. 19–28.
82. Никогосян, К. Г. Влияние ожирения на ремоделирование левого желудочка у женщин с артериальной гипертонией в постменопаузе и эффективность антигипертензивной терапии / К. Г. Никогосян, С. Х. Ватинян, С. В. Гургенян // Медицинская наука Армении. – 2010. – № 4. – С. 93–100.
83. О значении галектина-3 как маркера и медиатора эндогенного воспаления и окислительно-нитрозилирующего стресса у больных хронической сердечной недостаточностью / Ю. В. Щукин, И. И. Березин, Е. А. Медведева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 18, № 2. – С. 45–49.
84. Орлова, Я. А. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции / Я. А. Орлова, Ф. Т. Агеев // Сердце. – 2006. – № 2. – С. 65–66.
85. Основы медицинской статистики : учебно-методическое пособие / под ред. В. С. Лучкевича. – Санкт-Петербург : Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2014. – 32 с.
86. Остроумова, О. Д. Изолированная систолическая артериальная гипертензия / О. Д. Остроумова, В. И. Мамаев, Ю. Е. Абакумов // Consilium Medicum. – 2003. – № 5. – С. 255–258.
87. Оценка показателей гемодинамики у больных артериальной гипертензией при различных типах ремоделирования левого желудочка / Ю. Э. Терегулов,

- С. Д. Маянская, З. К. Латипова [и др.] // Практическая медицина. – 2014. – № 6. – С. 88–94.
88. Параметры левожелудочково-артериального сопряжения и их влияние на прогноз у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности / Ж. Д. Кобалава, О. И. Лукина, И. Мерай, С. В. Виллевальде // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 39–45.
89. Перспективы использования галектина-3 как маркера неблагоприятного прогноза у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Н.В. Федорова, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш // Сибирское медицинское обозрение. – 2016. – № 4 (97). – С. 5–15.
90. Подпряткова, Т. В. Оценка степени интерстициального миокардиального фиброза у больных артериальной гипертонией пожилого возраста // Материалы VII Международной научной конференции молодых ученых-медиков (1–2 марта 2013 г.). – Курск, 2013. – Т. 2. – С. 58–61.
91. Показатели левожелудочково-артериального взаимодействия при хронических формах ишемической болезни сердца: связь с уровнями проадреномедулина и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида типа В / Е. И. Мясоедова, Л. П. Воронина, О. С. Полунина, Ю. Г. Шварц // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 6S. – С. 41–50.
92. Потешкина, Н. Г. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда и прогнозирование аритмий у больных артериальной гипертонией / Н. Г. Потешкина, П. Х. Джанашия // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 249–251.
93. Преображенский, Д. В. Артериальная гипертония у пожилых. Особенности патогенеза и лечения // Клиническая геронтология. – 2006. – № 10. – С. 3–13.
94. Прохорович, Е. А. Особенности клинического течения и лечения артериальной гипертонии у женщин / Е. А. Прохорович, О. Н. Ткачева, А. Н. Адаменко // Трудный пациент. – 2016. – № 8. – С. 13–17.
95. Прудников, А. Р. Матриксные металлопротеиназы: роль в развитии постинфарктного ремоделирования миокарда / А. Р. Прудников, А. Н.

- Щупакова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 13–24.
96. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 4–11.
97. Ребров, А. П. Гендерные особенности ремоделирования сердца у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / А. П. Ребров, С. Н. Толстов // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т. 4, № 2. – С. 22–24.
98. Рекомендации европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012 // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 4, прил. 3. – 68 с.
99. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Прил. 4, № 4 (96). – С. 1–27.
100. Ремоделирование левого желудочка: геометрические и электрокардиографические сопоставления / Ю. Э. Терегулов, Е. Т. Терегулова, С. Д. Маянская, З. К. Латипова // Практическая медицина. – 2014. – Т. 3, № 79. – С. 149–154.
101. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? / В. В. Калюжин, А. Т. Тепляков, М. А. Соловцов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 120–139.
102. Ремоделирование миокарда и риск сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией / И. Ю. Евтюхин, Д. В. Дедов, В. П. Мазаев [и др.]. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. – URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27173> (дата обращения: 24.05.2020).
103. Роль галектина-3 в формировании различных гемодинамических фенотипов хронической сердечной недостаточности и его взаимодействие с

- некоторыми нейрогуморальными факторами / А. К. Курбонов, А. Г. Гадаев, Н. М. Нуриллаева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 7. – С. 95–103.
104. Саламатина, Л. В. Факторный анализ и индивидуальный прогноз пациентов с впервые выявленной артериальной гипертонией / Л. В. Саламатина, Л. С. Зорина, С. А. Токарев // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 6. – С. 19–23.
 105. Сергиенко, В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – Москва : ГЕОТАР-МЕД, 2001. – 256 с.
 106. Сердечно-сосудистое сопряжение: современные методы оценки, прогностическая значимость и возможности клинического применения при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности / О. А. Николаева, И. В. Жиров, Т. М. Ускач, С. Н. Терещенко // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 443–451.
 107. Сердце и возраст (часть II): клинические проявления старения / Д. У. Акашева, Е. В. Плохова, И. Д. Стражеско [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 86–90.
 108. Система матриксных металлопротеиназ у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа: связь с состоянием почечного кровотока и функцией почек / А. Ю. Фальковская, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 34–45.
 109. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю. А. Васюк, С. В. Иванова, Е. Л. Школьник [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 4–19.
 110. Соломахина, Н. И. Систолическая и диастолическая ХСН: взаимосвязь NT-proBNP с тяжестью клинических проявлений и нарушениями кардиогемодинамики // Журнал Сердечная недостаточность. – 2009. – № 1. –

С. 16–21.

111. Старение. Профессиональный врачебный подход / Л. Б. Лазебник, А. Л. Верткин, Е. Д. Ли [и др.]. – Москва : Эксмо, 2014. – 320 с.
112. Структурное и функциональное ремоделирование сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертонии / С. В. Гургенян, К. Г. Адамян, С. Х. Ватинян [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 17–20.
113. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью / Е. В. Шляхто, А. О. Конради, Д. В. Захаров, О. Г. Рудоманов // Кардиология. – 1999. – № 2. – С. 49–55.
114. Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипертонической болезнью в зависимости от массы тела, типа ожирения и состояния углеводного обмена / А. О. Конради, А. В. Жукова, Т. А. Винник [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т. 8, № 1. – С. 12–16.
115. Типы структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка и анализ систоло-диастолических показателей внутрисердечной гемодинамики при изолированном ожирении / С. Ю. Дашутина, С. Ю. Перетолчина, С. С. Барац, В. А. Серебренников // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 4. – С. 42–46.
116. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP-1) как независимый маркер ишемического ремоделирования миокарда при хронической сердечной недостаточности / А. Т. Тепляков, А. В. Андриянова, Е. Ю. Пушникова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2014. – Т. 29, № 2. – С. 28–34.
117. Турна, А. А. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания / А. А. Турна, Р. Т. Тугузов // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 5. – С. 532–538.
118. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы / В. Н. Каретникова, В. В. Кашталап, С. Н. Косарева, О. Л. Барбараш // Терапевтический архив. – 2017. – № 1. – С. 88–93.

119. Хамидов, Х. Н. Структурно-функциональное состояние миокарда у больных изолированной систолической гипертонией пожилого возраста с коморбидной депрессией / Х. Н. Хамидович, С. А. Умарова, Н. М. Шаропова // Здравоохранение Таджикистана. – 2014. – № 4 (323). – С. 61–68.
120. Хидирова, Л. Д. Роль биохимических показателей в стратификации риска прогрессирования фибрилляции предсердий и развития ХСН у пациентов с артериальной гипертонией и экстракардиальной коморбидной патологии / Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28413> (дата обращения: 10.08.2020).
121. Хозяинова, Н. Ю. Структурно-геометрическое ремоделирование и структурно-функциональная перестройка миокарда у больных артериальной гипертонией в зависимости от пола и возраста / Н. Ю. Хозяинова, В. М. Царева // Российский кардиологический журнал. – 2005. – Т. 10, № 3. – С. 20–24.
122. Хорошинина, Л. П. Особенности атеросклеротического поражения аорты и коронарных артерий у людей старших возрастных групп, переживших в детстве длительные периоды голодания (2-я часть) // Вопросы детской диетологии. – 2015. – № 4. – С. 7–13.
123. Царенок, С. Ю. Структурно-функциональные изменения миокарда у женщин с остеопорозом в сочетании с ишемической болезнью сердца // Клиницист. – 2017. – Т. 11, № 3-4. – С. 50–58.
124. Чазова, И. Е. Артериальная гипертония в свете современных рекомендаций // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 9. – С. 4–7.
125. Шепель, Р. Н. Ангиогенез у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: фокус на эндотелиальный фактор роста сосудов, пентраксин-3 и трансформирующий фактор роста бета / Р. Н. Шепель, О. М. Драпкина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 439–448.

126. Шиллер, Н. Б. Клиническая эхокардиография : руководство / Н. Б. Шиллер, М. А. Осипов. – 2-е изд. – Москва : Практика, 2005. – 663 с.
127. Шляхто, Е. В. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии / Е. В. Шляхто, О. М. Моисеева // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т. 8, № 2. – С. 45–49.
128. Шляхто, Е. В. Основные результаты Российского исследования «АЛЬТАИР» / Е. В. Шляхто, А. О. Конради, Ю. В. Свиричев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 21–30.
129. Шляхто, Е. В. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни / Е. В. Шляхто, А. О. Конради // Сердце. – 2002. – Т. 1, № 5. – С. 232–234.
130. Шовин, В. А. Факторный анализ для восстановления пробелов данных артериальной гипертензии // Математические структуры и моделирование. – 2019. – № 1. – С. 65–72.
131. Эффекты сакубитрил/валсартана на параметры артериальной ригидности и левожелудочково-артериального сопряжения у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевальде, И. А. Мерай [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 210–216.
132. Юдин, В. Долго ли, коротко ли..., или Нобелевская премия за будущее бессмертие. – Текст : электронный // Аптека : еженедельное онлайн-издание Украины. – 2009. – № 49. – URL: <https://www.apteka.ua/article/21044> (дата обращения: 04.03.2017).
133. Юлдашева, Д. Ю. Роль матричных металлопротеиназ и их ингибиторов при развитии гиперплазии эндометрия // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 845–847.
134. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // Journal of hypertension. – 2007. – Vol. 25, Iss. 6. – P. 1105–1187.

135. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: ESC/ESH Task Force for the Management of Arterial Hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2018. – Vol. 36, Iss. 12. – P. 2284–2309.
136. Aging of cardiac myocytes in culture: oxidative stress, lipofuscin accumulation, and mitochondrial turnover / A. Terman, H. Dalen, J. W. Eaton [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2004. – Vol. 1019, Iss. 1. – P. 70–75.
137. Angiotensin II is mitogenic in neonatal rat cardiac fibroblasts / W. Schorb, G. W. Booz, D. E. Dostal [et al.] // *Circulation research*. – 1993. – Vol. 72, No 6. – P. 1245–1254.
138. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent, P. Boutouyrie, R. Asmar [et al.] // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37, Iss. 5. – P. 1236–1241.
139. Arterial stiffness and ventricular stiffness: a couple of diseases or a coupling disease? A review from the cardiologist's point of view / F. Antonini-Canterini, S. Carerj, V. Di Bello [et al.] // *European journal of echocardiography*. – 2009. – Vol. 10, Iss. 1. – P. 36–43.
140. Arterial stiffness as determinant of increased amino terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in individuals with and without cardiovascular disease – the Rotterdam Study / J. H. Rutten, F. U. S. Mattace-Raso, G. C. Verwoert [et al.] // *Journal of hypertension*. – 2010. – Vol. 28, Iss. 10. – P. 2061–2067.
141. Asanoi, H. Ventriculoarterial coupling in normal and failing heart in humans / H. Asanoi, S. Sasayama, T. Kameyama // *Circulation research*. – 1989. – Vol. 65, N 2. – P. 483–493.
142. Assessment of arterial ventricular coupling changes in patients under therapy with various antihypertensive agents by a non-invasive echocardiographic method / I. Iakovou, E. A. Karpanou, G. P. Vyssoulis [et al.] // *International journal of cardiology*. – 2004. – Vol. 96, Iss. 3. – P. 355–360.

143. Association of a 4-tiered classification of left ventricular hypertrophy with adverse cardiovascular outcomes in the general population / S. Garg, J. A. de Lemos, C. Ayers [et al.] // JACC. Cardiovascular imaging. – 2015. – Vol. 8, Iss. 9. – P. 1034–1041.
144. Association between MMP-1 and MMP-9 activities and ICAM-1 cleavage induced by tumor necrosis factor in stromal cell cultures from eutopic endometria of women with endometriosis / M. Pino, C. Galleguillos, M. Torres [et al.] // Reproduction. – 2009. – Vol. 138, Iss. 5. – P. 837–847.
145. Borlaug, B. A. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment / B. A. Borlaug, W. J. Paulus // European heart journal. – 2011. – Vol. 32, Iss. 6. – P. 670–679.
146. Borlaug, B. A. Ventricular–vascular interaction in heart failure / B. A. Borlaug, D. A. Kass // Cardiology clinics. – 2011. – Vol. 29, Iss. 3. – P. 447–459.
147. Bosnjak, I. Prognostic value of galectin-3 in patients with heart failure / I. Bosnjak, K. Selthofer-Relatic, A. Včev // Disease markers. – 2015. – Vol. 2015. – Art. ID 690205. – 6 p. – URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/690205> (дата обращения: 10.05.2017).
148. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction / D. J. van Veldhuisen, G. C. M. Linssen, T. Jaarsma [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 61, Iss. 14. – P. 1498–1506.
149. B-type natriuretic peptide exerts broad functional opposition to transforming growth factor-beta in primary human cardiac fibroblasts: fibrosis, myofibroblast conversion, proliferation, and inflammation / A. M. Kapoun, F. Liang, G. O'Young [et al.] // Circulation research. – 2004. – Vol. 94, Iss. 4. – P. 453–461.
150. Burchfield, J. S. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2 / J. S. Burchfield, M. Xie, J. A. Hill // Circulation. – 2013. – Vol. 128, Iss. 4. – P. 388–400.
151. Burlew, B. S. Diastolic dysfunction in the elderly – the interstitial issue //

- The American journal of geriatric cardiology. – 2004. – Vol. 13, Iss. 1. – P. 29–38.
152. Cardiac Structure and Ventricular-Vascular Function in Persons With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction From Olmsted County, Minnesota / C. S. Lam, V. L. Roger, R. J. Rodeheffer [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115, No 15. – P. 1982–1990.
 153. Cardiac-deleterious role of galectin-3 in chronic angiotensin II-induced hypertension / G. E. González, N. E. Rhaleb, M. A. D'Ambrosio [et al.] // American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. – 2016. – Vol. 311, Iss. 5. – P. H1287–H1296.
 154. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy / G. Olivetti, M. Melissari, J. M. Capasso, P. Anversa // Circulation research. – 1991. – Vol. 68, No 6. – P. 1560–1568.
 155. Cardio-pulmonary-renal interactions: A Multidisciplinary Approach / F. Husain-Syed, P. A. McCullough, H.-W. Birk [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – Vol. 65, Iss. 22. – P. 2433–2448.
 156. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction / V. Melenovsky, B. A. Borlaug, B. Rosen [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – Vol. 49, Iss. 2. – P. 198–207.
 157. CD36 is a matrix metalloproteinase-9 substrate that stimulates neutrophil apoptosis and removal during cardiac remodeling / K. Y. DeLeon-Pennell, Y. Tian, B. Zhang [et al.] // Circulation. Cardiovascular genetics. – 2016. – Vol. 9, Iss. 1. – P. 14–25.
 158. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid / V. Leroy, F. Monier, S. Bottari [et al.] // The American journal of gastroenterology. – 2004. – Vol. 99, Iss. 2. – P. 271–279.

159. Classification and prognostic evaluation of left ventricular remodeling in patients with asymptomatic heart failure / N. R. Pugliese, I. Fabiani, S. La Carrubba [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2017. – Vol. 119, Iss. 1. – P. 71–77.
160. Clinical characteristics and outcomes of patients with acute aortic dissection: impact of hypertension / Z. R. Chen, B. Huang, X. H. Fan [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. – 2016. – Vol. 44, Iss. 3. – P. 220–225.
161. Cohn, J. N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling / J. N. Cohn, R. Ferrari, N. Sharpe // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – Vol. 35, Iss. 3. – P. 569–582.
162. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations / M. Kawaguchi, I. Hay, B. Fetcs, D. A. Kass // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, No 5. – P. 714–720.
163. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction / B. A. Borlaug, C. S. P. Lam, V. L. Roger [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 54, Iss. 5. – P. 410–418.
164. De Boer, R. A. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure / R. A. de Boer, L. Yu, D. J. van Veldhuisen // *Current heart failure reports*. – 2010. – Vol. 7, № 1. – P. 1–8.
165. Decreased circulating Klotho levels in patients undergoing dialysis and relationship to oxidative stress and inflammation / H. J. Oh, B. Y. Nam, M. J. Lee [et al.] // *Peritoneal dialysis international*. – 2015. – Vol. 35, Iss. 1. – P. 43–51.
166. Devereux, R. B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method / R. B. Devereux, N. Reichek // *Circulation*. – 1977. – Vol. 55, No. 4. – P. 613–618.
167. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver

- fibrosis in patients with chronic hepatitis C / K. H. Boeker, C. I. Haberkorn, D. Michels [et al.] // *Clinica chimica acta*. – 2002. – Vol. 316, Iss. 1–2. – P. 71–81.
168. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans / R. P. Kelly, C. T. Ting, T. M. Yang [et al.] // *Circulation*. – 1992. – Vol. 86, No 2. – P. 513–521.
169. Effects of a cardiac rehabilitation programme on plasma cardiac biomarkers in patients with chronic heart failure / G. Billebeau, N. Vodovar, M. Sadoune [et al.] // *European journal of preventive cardiology*. – 2017. – Vol. 24, Iss. 11. – P. 1127–1135.
170. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors / A. P. Maggioni, I. Anand, S. O. Gottlieb [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – Vol. 40, Iss. 8. – P. 1414–1421.
171. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. J. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker [et al.] // *European heart journal*. – 2012. – Vol. 33, Iss. 14. – P. 1787–1847.
172. Estimate of ischemic stroke prevalence according to a novel 4-tiered classification of left ventricular hypertrophy: insights from the general Chinese population / H. Wang, S. Wang, X. Yi [et al.] // *Annals of medicine*. – 2018. – Vol. 50, Iss. 6. – P. 519–528.
173. Expression of neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase-8) in human atheroma: A novel collagenolytic pathway suggested by transcriptional profiling / M. P. Herman, G. K. Sukhova, P. Libby [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104, No 16. – P. 1899–1904.
174. Extracellular superoxide dismutase is a major antioxidant in human fibroblasts and slows telomere shortening / V. Serra, T. von Zglinicki, M. Lorenz, G. Saretzki // *The Journal of biological chemistry*. – 2003. – Vol. 278, Iss. 8. –

- P. 6824–6830.
175. Frangogiannis, N. G. Galectin-3 in the fibrotic response: Cellular targets and molecular mechanisms // *International journal of cardiology*. – 2018. – Vol. 258. – P. 226–227.
 176. From hypertension to heart failure / K. Magyar, R. Gal, A. Riba [et al.] // *World Journal Hypertension*. – 2015. – Vol. 5, No. 2. – P. 85–92. – URL: <https://www.wjgnet.com/2220-3168/full/v5/i2/85.htm> (дата обращения: 14.04.2017).
 177. Galectin 3 and incident atrial fibrillation in community / J. E. Ho, X. Yin, D. Levy [et al.] // *American heart journal*. – 2014. – Vol. 167, Iss. 5. – P. 729–734.
 178. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction / U. C. Sharma, S. Pokharel, T. J. van Brakel [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, No. 19. – P. 3121–3128.
 179. Galectin-3 participates in cardiovascular remodeling associated with obesity / E. Martínez-Martínez, N. López-Ándres, R. Jurado-López [et al.] // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 66, Iss. 5. – P. 961–969.
 180. Galectin-3 Promotes Vascular Remodeling and Contributes to Pulmonary Hypertension / S. A. Barman, F. Chen, X. Li [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2018. – Vol. 197, Iss. 11. – P. 488–1492.
 181. Galectin-3 Reflects the Echocardiographic Grades of Left Ventricular Diastolic Dysfunction / U. Ansari, M. Behnes, J. Hoffmann [et al.] // *Annals of laboratory medicine*. – 2018. – Vol. 38, Iss. 4. – P. 306–315.
 182. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community / J. E. Ho, C. Liu, A. Lyass [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60, Iss. 14. – P. 1249–1256.
 183. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries / K. T. Mills, J. D. Bundy, T. N. Kelly [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134, Iss. 6. – P. 441–450.
 184. Gogiraju, R. Angiogenic Endothelial Cell Signaling in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure / R. Gogiraju, M. L. Bochenek, K. Schäfer. – DOI

- 10.3389/fcvm.2019.00020 // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2019. – Vol. 6. – Art. 20.
185. Grossman, W. Myocardial stress and hypertrophy: a complex interface between biophysics and cardiac remodeling / W. Grossman, W. J. Paulus // *The Journal of clinical investigation*. – 2013. – Vol. 123, No. 9. – P. 3701–3703.
186. Hemodynamic effects of unloading the old heart / A. Nussbacher, G. Gerstenblith, F. C. O'Connor [et al.] // *The American journal of physiology*. – 1999. – Vol. 277, Iss. 5. – P. H1863–H1871
187. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: results of the New-York Heart Failure Registry / M. Klapholz, M. Maurer, A. M. Lowe [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 43, Iss. 8. – P. 1432–1438.
188. Human MMP-28 expression is unresponsive to inflammatory stimuli and does not correlate to the grade of intervertebral disc degeneration / M. Klawitter, L. Quero, A. Bertolo [et al.] // *Journal of negative results in biomedicine*. – 2011. – Vol. 10, Art. 9. – 7 p. – URL: <https://jnrbm.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-5751-10-9> (дата обращения: 10.05.2017).
189. Imbalance between matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in hypertensive vascular remodeling / M. M. Castro, E. Rizzi, C. M. Prado [et al.] // *Matrix biology*. – 2010. – Vol. 29, Iss. 3. – P. 194–201.
190. Impact of arterial elastance as a measure of vascular load on left ventricular geometry in hypertension / P. S. Saba, A. Ganau, R. B. Devereux [et al.] // *Journal of hypertension*. – 1999. – Vol. 17, Iss. 7. – P. 1007–1015.
191. Impact of Arterial Load on Left Ventricular Diastolic Function in Patients Undergoing Cardiac Catheterization for Coronary Artery Disease / H. Fukuta, N. Ohte, K. Wakami [et al.] // *Circulation Journal*. – 2010. – Vol. 74, Iss. 9. – P. 1900–1905.
192. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction / B. A. Borlaug, V. Melenovsky, S. D. Russell [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114, No. 20. –

- P. 2138–2147.
193. In vitro senescence occurring in normal human endothelial cells can be rescued by ectopic telomerase activity / A. T. Young, J. R. T. Lakey, A. G. Murray [et al.] // Transplantation proceedings. – 2003. – Vol. 35, Iss. 7. – P. 2483–2485.
 194. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND / F. P. Brouwers, R. A. de Boer, P. van der Harst [et al.] // European heart journal. – 2013. – Vol. 34, Iss. 19. – P. 1424–1431.
 195. Kannel, W. B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension // European heart journal. – 1992. – Vol. 13, Suppl. D. – P. 82–88.
 196. Kannel, W. B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience // Journal of hypertension. Supplement. – 1991. – Vol. 9, Suppl. 2. – P. S8–9.
 197. Kass, D. A. Age-related changes in ventricular-arterial coupling: pathophysiologic implications // Heart failure reviews. – 2002. – Vol. 7, Iss. 1. – P. 51–62.
 198. Kass, D. A. Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology // Hypertension. – 2005. – Vol. 46, No 1. – P. 185–193.
 199. Khouri, M. G. Assessment of age-related changes in left ventricular structure and function by freehand three-dimensional echocardiography / M. G. Khouri, M. S. Maurer, L. El-Khoury Rumbarger // The American journal of geriatric cardiology. – 2005. – Vol. 14, Iss. 3. – P. 118–125.
 200. Kimmenade, van R. R. Emerging biomarkers in heart failure / R. R. van Kimmenade, J. L. Januzzi // Clinical chemistry. – 2012. – Vol. 58, Iss. 1. – P. 127–138.
 201. Klotho and phosphate are modulators of pathologic uremic cardiac remodeling / M. C. Hu, M. Shi, H. J. Cho [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. – 2015. – Vol. 26, Iss. 6. – P. 1290–1302.
 202. Komajda, M. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma / M. Komajda, C. S. Lam // European heart journal. – 2014. – Vol. 35,

Iss. 16. – P. 1022–1032.

203. Komamura, K. Similarities and Differences between the Pathogenesis and Pathophysiology of Diastolic and Systolic Heart Failure // Cardiology research and practice. – 2013. – Vol. 2013, Art. ID 824135. – 6 p. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3891535/> (дата обращения: 10.05.2017).
204. Labeling galectin-3 for the assessment of myocardial infarction in rats / T. Arias, A. Petrov, J. Chen [et al.] // EJNMMI research. – 2014. – No. 4. – Art. 75. – URL: <https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-014-0075-x> (дата обращения: 12.04.2017).
205. Left ventricular deformation in relation to the geometric pattern in hypertensive patients / T. Y. Xu, Y. Yang, J. J. Li [et al.] // Medicine. – 2019. – Vol. 98, Iss. 4. – P. e14257.
206. Left ventricular morphology, global and longitudinal function in normal older individuals: a cardiac magnetic resonance study / N. P. Nikitin, P. H. Loh, R. de Silva [et al.] // International journal of cardiology. – 2006. – Vol. 108, Iss. 1. – P. 76–83.
207. Left ventricular-arterial system coupling at peak exercise in dilated nonischemic cardiomyopathy / A. Cohen-Solal, M. Faraggi, D. Czitrom [et al.] // Chest. – 1998. – Vol. 113, Iss. 4. – P. 870–877.
208. Liu, X. Prevalence and trends of isolated systolic hypertension among untreated adults in the United States / X. Liu, C. J. Rodriguez, K. Wang // Journal of the American Society of Hypertension. – 2015. – Vol. 9, Iss. 3. – P. 197–205.
209. Maeder, M. T. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction / M. T. Maeder, D. M. Kaye // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – Vol. 53, Iss. 11. – P. 905–918.
210. Matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor, TIMP-1, in systolic heart failure: relation to functional data and prognosis / A. Jordán, V. Roldán, M. García [et al.] // Journal of internal medicine. – 2007. – Vol. 262, Iss. 3. – P. 385–392.

211. Matrix Metalloproteinases: Inflammatory Regulators of Cell Behaviors in Vascular Formation and Remodeling / Q. Chen, M. Jin, F. Yang [et al.] // Mediators of Inflammation. – 2013. – Vol. 2013. – Article ID 928315. – URL: <https://doi.org/10.1155/2013/928315>.
212. Mineralocorticoid receptor antagonism ameliorates left ventricular diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a pilot study / H. Izawa, T. Murohara, K. Nagata [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112, Iss. 19. – P. 2940–2945.
213. Molecular genetics of essential hypertension / M. Singh, A. K. Singh, P. Pandey [et al.] // Clinical and experimental hypertension. – 2016. – Vol. 38, Iss. 3. – P. 268–277.
214. Mosterd, A. Clinical epidemiology of heart failure / A. Mosterd, A. W. Hoes // Heart. – 2007. – Vol. 93, Iss. 9. – P. 1137–1146.
215. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / C. Franssen, S. Chen, A. Unger [et al.] // JACC. Heart failure. – 2016. – Vol. 4, № 4. – P. 312–324.
216. Myocardial stiffness is an important determinant of the plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with both diastolic and systolic heart failure / S. Watanabe, J. Shite, H. Takaoka [et al.] // European heart journal. – 2006. – Vol. 27, Iss. 7. – P. 832–838.
217. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion growth-regulatory lectin / Y. H. Liu, M. D'Ambrosio, Tang-dong Liao [et al.] // American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. – 2009. – Vol. 296, Iss. 2. – P. H404–H412.
218. Nadruz, W. Myocardial remodeling in hypertension (review) // Journal of human hypertension. – 2015. – Vol. 29, Iss. 1. – P. 1–6.
219. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology

- Council on Hypertension and the European Society of Hypertension / P. Perrone-Filardi, A. Coca, M. Galderisi [et al.] // *Journal of hypertension*. – 2017. – Vol. 35, Iss. 9. – P. 1727–1741.
220. Noninvasive estimation of liver fibrosis and response to interferon therapy by a serum fibrogenesis marker, YKL-40, in patients with HCV-associated liver disease / Y. Saitou, K. Shiraki, Y. Yamanaka [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2005. – Vol. 11, Iss. 4. – P. 476–481.
221. Novel anti-inflammatory mechanisms of N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro in hypertension-induced target organ damage / U. Sharma, N.-E. Rhaleb, S. Pokharel [et al.] // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. – 2008. – Vol. 294, No. 3. – P. 1226–1232.
222. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women / A. M. Valdes, T. Andrew, J. P. Gardner [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366, Iss. 9486. – P. 662–664.
223. Oikawa, S. Site-specific DNA damage at the GGG sequence by UVA involves acceleration of telomere shortening / S. Oikawa, S. Tada-Oikawa, S. Kawanishi // *Biochemistry*. – 2001. – Vol. 40, No 15. – P. 4763–4768.
224. Owan, T. E. Epidemiology of diastolic heart failure / T. E. Owan, M. M. Redfield // *Progress in cardiovascular diseases*. – 2005. – Vol. 47, No 5. – P. 320–332.
225. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1992. – Vol. 19, Iss. 7. – P. 1550–1558.
226. Predictive value of galectin-3 for incident cardiovascular disease and heart failure in the population-based FINRISK 1997 cohort / A. Jagodzinski, A. S. Havulinna S. Appelbaum [et al.] // *International journal of cardiology*. – 2015. – Vol. 192. – P. 33–39.
227. Preparing for an aging world: engaging biogerontologists, geriatricians, and the society / J. Nikolic-Zugich, D. P. Goldman, P. R. Cohen [et al.] // *The journals*

- of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences. – 2016, – Vol. 71, Iss. 4. – P. 435–444.
228. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study / D. J. A. Lok, P. Van Der Meer, P. W. B.-A. de la Porte [et al.] // *Clinical research in cardiology*. – 2010. – Vol. 99, Iss. 5. – P. 323–328.
 229. Prognostic value of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 for cardiovascular death among patients with cardiovascular disease: results from the AtheroGene study / E. Lubos, R. Schnabel, H. J. Rupprecht [et al.] // *European heart journal*. – 2006. – Vol. 27, Iss. 2. – P. 150–156.
 230. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert [et al.] // *European journal of echocardiography*. – 2009. – Vol. 10, Iss. 2. – P. 165–193.
 231. Rockey, D. C. Fibrosis – a common pathway to organ injury and failure / D. C. Rockey, P. D. Bell, J. A. Hill // *The New England journal of medicine*. – 2015. – Vol. 372, No12. – P. 1138–1149.
 232. Saunders, W. B. MMP-1 activation by serine proteases and MMP-10 induces human capillary tubular network collapse and regression in 3D collagen matrices / W. B. Saunders, K. J. Bayless, G. E. Davis // *Journal of cell science*. – 2005. – Vol. 118, Pt. 10. – P. 2325–2340.
 233. Soluble Klotho protects against uremic cardiomyopathy independently of fibroblast growth factor 23 and phosphate / J. Xie, J. Yoon, Sung-Wan An [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2015. – Vol. 26, Iss. 5. – P. 1150–1160.
 234. Suarez, G. Heart failure and galectin 3 / G. Suarez, G. Meyerrose. – DOI 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.09.10 // *Annals of translational medicine*. – 2014. – Vol. 2, Iss. 9. – Art. 86.
 235. Telomere length is associated with left ventricular function in the oldest old: the Newcastle 85+ study / J. Collerton, C. Martin-Ruiz, A. Kenny [et al.] // *European heart journal*. – 2007. – Vol. 28, Iss. 2. – P.172–176.

236. Terman, A. Autophagy in cardiac myocyte homeostasis, aging, and pathology / A. Terman, U. T. Brunk // Cardiovascular research. – 2005. – Vol. 68, Iss. 3. – P. 355–365.
237. The aging process of the heart: obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging the MONICA/KORA (monitoring of trends and determinations in cardiovascular disease/cooperative research in the region of Augsburg) study / J. Stritzke, M. R. P. Markus, S. Duderstadt [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – Vol. 54, No 21. –P. 1982–1989.
238. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in general population / R. A. de Boer, D. J. van Veldhuisen, R. T. Gansevoort [et al.] // Journal of internal medicine. – 2012. – Vol. 272, Iss. 1. – P. 55–64.
239. Tissue inhibitor of metalloproteinase–1 (TIMP-1) is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction / E. Cavusoglu, C. Ruwende, V. Chopra [et al.] // American heart journal. – 2006. – Vol. 151, Iss. 5. – P. 1101–1108.
240. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction / T. E. Owan, D. O. Hodge, R. M. Herges [et al.] // The New England journal of medicine. – 2006. – Vol. 355, No 3. – P. 251–259.
241. Udelson, J. E. Heart failure with preserved ejection fraction // Circulation. – 2011. – Vol. 124, No 21. – P. 540–543.
242. Value of ventricular stiffness index and ventriculoarterial interaction in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy / A. Y. Her, J.-Y. Kim, E.-Y. Choi [et al.] // Circulation Journal. – 2009. – Vol. 73, Iss. 9. – P. 1683–1690.
243. Visse, R. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases: Structure, Function, and Biochemistry / R. Visse, H. Nagase // Circulation research. – 2003. – Vol. 92, No 8. – P. 827–839.
244. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19,1 million participants / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) // The Lancet. – 2017. – Vol. 389, Iss. 10064. – P. 37–55.