

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Шамбатов Мураз Акбар оглы

**Клинико-патогенетические особенности артериальной гипертензии у  
пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани**

3.1.20. Кардиология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, доцент  
Изможерова Надежда Владимировна

Екатеринбург – 2024

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	15
1.1 Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и её роль в развитии артериальной гипертензии .....	15
1.2 Обмен коллагена в соединительной ткани, роль матриксных металлопротеиназ в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин в постменопаузе .....	17
1.3 Особенности антигипертензивной терапии у женщин в постменопаузе .....	24
1.4 Ремоделирование миокарда у женщин в постменопаузальном периоде.....	26
1.5 Диастолическая дисфункция миокарда у женщин в постменопаузальном периоде.	29
1.6 Поражение клапанов у женщин в постменопаузальном периоде .....	30
1.7 Роль генетических факторов в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы и недифференцированной дисплазии соединительной ткани .....	32
ГЛАВА 2 МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1 Общая характеристика исследования .....	35
2.2 Клинические методы обследования больных.....	36
2.3 Клиническая характеристика обследованных больных .....	36
2.4 Лабораторно-биохимическое обследование.....	42
2.5 Молекулярно-генетические методы исследования.....	43
2.6 Инструментальные методы диагностики.....	43
2.7 Методы статистической обработки полученных результатов.....	46
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АГ И НДСТ .....	47
3.1 Морфофункциональные параметры сердца в исследуемых группах .....	47
3.2 Диастолическая функция в исследуемых группах.....	49
3.3 Структурно-геометрическое ремоделирование левого желудочка у пациенток с АГ и НДСТ .....	51
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С АГ И НДСТ.....	53
4.1 Макроангиопатия в исследуемых группах .....	53

4.2 Результаты ультразвукового доплерографического исследования церебрального кровотока в исследуемых группах .....	54
ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЫВОРОТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ММП-9 И ТИМП-1 У ПАЦИЕНТОВ С АГ, АССОЦИИРОВАННОЙ С НДСТ И У ПАЦИЕНТОК С АГ БЕЗ НДСТ.....	57
5.1 Общая характеристика исследуемой группы .....	57
5.2 Сывороточная концентрация ММП-9 и ТИМП-1 у пациенток с АГ и ИБС .....	61
5.3 Сывороточная концентрация ММП-9 и ТИМП-1 у пациенток с ремоделированием миокарда.....	63
5.4 Сывороточная концентрация ММП-9 и ТИМП-1 у пациенток с ДД ЛЖ .....	69
5.5 Клинический случай 1 .....	73
ГЛАВА 6 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИМОРФИЗМОМ <i>RS5918</i> ГЕНА <i>ITGB3</i> .....	79
6.1 Морфофункциональные параметры сердца в исследуемых группах .....	79
6.2 Диастолическая функция в исследуемых группах.....	81
6.3 Структурно-геометрическое ремоделирование левого желудочка у пациенток с различным аллельным вариантом гена <i>ITGB3</i> .....	83
6.4 Клинический случай 2 .....	85
ГЛАВА 7 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	90
ВЫВОДЫ.....	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Один из наиболее значимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и общей смертности – артериальная гипертензия (АГ) [44, 137, 144, 238, 247].

Существуют гендерные различия в эпидемиологии, течении и особенностях медикаментозной терапии артериальной гипертензии [206]. Хорошо известно, что распространенность артериальной гипертензии различается между мужчинами и женщинами в большинстве возрастных групп [137, 247]. Так, молодые мужчины имеют более высокую заболеваемость артериальной гипертензией в сравнении с женщинами сопоставимого возраста [247]. При этом среди женщин старше 60 лет возрастает частота выявления артериальной гипертензии [247]. Персонафицированные рекомендации по лечению артериальной гипертензии у женщин и мужчин до конца не разработаны [60, 86].

Патогенетические различия АГ у мужчин и женщин заключаются в разной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатической нервной системы, половых гормонов, эндотелина-1 и иммунной системы [6, 11, 15, 36, 58, 127, 207]. Имеются данные о том, что изменения в соотношении эстроген/андроген в пользу увеличения андрогенов, а также тревога и депрессия [45], широко распространенные в постменопаузе, значимо определяют развитие артериальной гипертензии у женщин в данном периоде [23, 57, 201, 202]. Описаны особенности эндотелиальной функции у женщин в постменопаузе [49]. Различия в патогенезе обуславливают и особенности медикаментозной терапии [46, 126]. Так, существуют данные о более высокой эффективности блокаторов рецепторов ангиотензина-II 1 типа (БРА-II) и ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов (АРНИ) у женщин в постменопаузе в сравнении с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [126, 206].

Постменопаузальный период занимает значимую часть продолжительности жизни современной женщины [231]. Менопауза устанавливается при отсутствии менструаций в течение 12 месяцев и связана со снижением активности яичников [5]. Возраст наступления менопаузы в западной популяции составляет от 40 до 58 лет, средний возраст - 51 год [79, 227]. Постменопауза ассоциирована с увеличением количества хронических неинфекционных заболеваний, в том числе, существенно возрастает частота выявления сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2, 162, 179, 231].

В постменопаузе АГ приобретает особую значимость, являясь основной причиной смертности [8, 81]. Имеются данные о том, что АГ хуже контролируется у стареющих женщин, чем у стареющих мужчин, однако причины этого не ясны [48, 127].

Несмотря на положительную динамику сокращения количества кардиоваскулярных инцидентов с летальным исходом в некоторых регионах, следует отметить, что снижение уровня летальности от сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин происходит более медленными темпами в сравнении с мужчинами [18, 139, 140]. При этом осведомленность женщин о необходимости профилактики сердечно-сосудистых заболеваний ниже, чем у мужчин сопоставимого возраста [118, 155]. Врачи менее осведомлены о необходимости сердечно-сосудистой профилактики и менее насторожены в отношении сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [68, 187]. У женщин в постменопаузе значительно повышается и риск развития клапанной патологии сердца, в частности, стенозирования клапанов [21].

В группе женщин, переживших естественную или хирургическую менопаузу до 40 лет, было обнаружено умеренное, но статистически значимое увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, которое наблюдалось независимо от обычных факторов риска и являлось постоянной ассоциацией [73]. При этом убедительных данных, полученных в долгосрочных исследованиях, свидетельствующих о различиях в кардиоваскулярном риске между пациентками с естественной и индуцированной/преждевременной менопаузой, не получено [70].

Специфические для пола факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин остаются малоизученными [63, 73]. Существуют данные, подтверждающие гипотезу о том, что активность нейрогуморальных факторов у женщин имеет большее значение в развитии ССЗ в сравнении с мужчинами [12]. К факторам риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы могут быть отнесены и особенности акушерско-гинекологического анамнеза [69, 143].

Высокая частота выявления ССЗ обуславливает необходимость исследования дополнительных факторов риска и терапевтических мишеней [36]. В данном контексте внимание привлекает недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) – часто встречающаяся группа заболеваний, детерминированных генетически и обусловленных нарушением развития коллагеновых и эластических волокон соединительной ткани [31].

Анализ биохимических изменений, возникающих у пациенток с НДСТ, и поиск ассоциаций с заболеваниями сердечно-сосудистой системы может способствовать разработке новых алгоритмов диагностики, профилактики и лечения данной категории пациентов с учётом их индивидуальных особенностей.

В контексте поиска молекулярных маркеров НДСТ весьма интересны матриксные металлопротеиназы (ММП) и их тканевые ингибиторы (ТИМП), являющиеся показателями активности деградации коллагеновых волокон [96, 235, 242].

Среди дополнительных факторов, обуславливающих особенности течения АГ и антигипертензивной терапии, особое значение имеют генетические особенности, определяющие вышеуказанные параметры.

В настоящем исследовании в качестве гена-кандидата, обуславливающего особенности течения артериальной гипертензии, выбран полиморфный вариант *rs5918 ITGB3*.

Полиморфизм T1565C T>C гена *ITGB3 (rs5918)* ассоциирован с увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний [102, 183, 190].

Понимание механизмов, приводящих к ремоделированию миокарда и сосудов, а также их связь с изменениями, характерными для постменопаузального

периода, может способствовать разработке профилактических стратегий и индивидуальных терапевтических подходов для пациенток с артериальной гипертензией в постменопаузе. Это позволит улучшить качество жизни пациенток и предотвратить развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследования, описанные выше, подтверждают важность учета генетических параметров при лечении артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе. Понимание генетических предпосылок развития НДСТ и ССЗ, приведет к возможности оценки дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и разработке индивидуального подхода к их лечению и профилактике.

### **Степень разработанности темы**

Исследования, посвященные оценке клинико-патогенетических особенностей артериальной гипертензии у пациенток в постменопаузе с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, немногочисленны [38, 42].

При изучении научной литературы, посвященной исследуемой теме, установлено, что проводимые исследования касаются в основном пациентов молодого возраста, в то время как исследования по оценке особенностей течения артериальной гипертензии у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в постменопаузе представлены фрагментарно [38, 42].

Доступные в настоящее время данные оказываются неоднозначными, начиная с данных о распространённости НДСТ, так как многие исследования проведены на небольших выборках или ограничены конкретным фенотипом или синдромом дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Кроме того, различные классификационные и диагностические подходы, используемые исследователями для оценки проявлений ДСТ, могут препятствовать объективизации результатов [14, 16, 17].

Все вышеперечисленное послужило основанием для выполнения настоящего диссертационного исследования.

## **Цель исследования**

Оценка особенностей ремоделирования миокарда и брахиоцефальных артерий у женщин с АГ, имеющих НДСТ и различные аллельные варианты гена *ITGB3*.

## **Задачи исследования**

Для достижения цели ставятся задачи:

1. Оценить частоту выявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин, имеющих артериальную гипертензию.
2. Выявить особенности ремоделирования миокарда у женщин с артериальной гипертензией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани.
3. Определить особенности кровотока в брахиоцефальных артериях у пациенток с артериальной гипертензией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани.
4. Установить взаимосвязь между сывороточной концентрацией матриксной металлопротеиназы 9 типа и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа у пациенток с ремоделированием миокарда, заболеваниями сердечно-сосудистой системы и особенностями антигипертензивной терапии.
5. Оценить особенности ремоделирования миокарда у пациенток с артериальной гипертензией и различными полиморфными вариантами аллеля *rs5918* гена *ITGB3*.

## **Объект и предмет исследования**

Объект исследования: женщины с артериальной гипертензией и НДСТ в постменопаузе и женщины с артериальной гипертензией в постменопаузе без НДСТ.



Предмет исследования: клинико-функциональные, лабораторные и инструментально-диагностические показатели пациенток.

### **Научная новизна**

В диссертационной работе изучена частота выявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин, находящихся в постменопаузе и имеющих артериальную гипертензию и постоянно проживающих в городе Екатеринбурге.

Исследованы частоты выявления сердечно-сосудистых заболеваний, эхокардиографические параметры и особенности ремоделирования брахиоцефальных артерий у женщин, находящихся в постменопаузе, установлены ассоциации данных параметров с частотой выявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани, частотой выявления различных аллельных вариантов гена интегрина бета-3 (*ITGB3*). Определены сывороточные концентрации ММП-9 и ТИМП-1, установлены ассоциации с ремоделированием миокарда и структурой антигипертензивной терапии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Определена частота выявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин с артериальной гипертензией, находящихся в поздней постменопаузе, проживающих в городе Екатеринбурге. Данные проведенного исследования свидетельствуют в пользу гипотезы о значимом влиянии недифференцированной дисплазии соединительной ткани на развитие структурно-геометрического ремоделирования левых камер сердца и нарушения диастолической функции у женщин в поздней постменопаузе. В выборке женщин в поздней постменопаузе выявлены преимущественно начальные нарушения диастолической функции. Также получены данные, свидетельствующие о значимом вкладе полиморфного варианта *rs5918* гена *ITGB3* в изменение

геометрии и функции левого желудочка. Полиморфизм *rs5918* ассоциирован с диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) у женщин в постменопаузе и кальцификацией клапанов сердца. Более половины пациенток имели атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий. У пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани по данным ультразвукового доплерографического исследования выявлены изменения, свидетельствующие об участии позвоночных артерий в экстрацеребральной и интрацеребральной циркуляции, обеспечивающие сохранение регионарного кровотока головного мозга на фоне более значимого изменения упруго-эластических свойств артерий.

Оценены сывороточные концентрации матриксной ММП 9 типа и ТИМП-1. Выявлены ассоциации значений ММП-9 и ТИМП-1 с ремоделированием миокарда левого желудочка и диастолической дисфункцией. Определено снижение активности маркеров деградации коллагена у пациенток, принимающих БРА-II.

Результаты исследования позволяют с научных позиций обосновать новые подходы к комплексной диагностике и терапии пациенток с АГ, находящихся в поздней постменопаузе. Выявлены особенности ультразвукового исследования структурно-функционального состояния камер сердца и церебральной гемодинамики.

Внедрение результатов исследования в клиническую практику позволит улучшить результаты диагностики и лечения артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе на основе персонализированного подхода.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа посвящена оценке особенностей ремоделирования камер сердца, церебрального кровотока, концентрации маркеров деградации коллагена у пациенток с артериальной гипертензией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Гипотеза исследования: сочетание АГ с НДСТ, в сравнении с изолированной АГ, предполагает структурно-функциональное ремоделирование миокарда левого желудочка и брахиоцефальных артерий, изменение активности маркеров ремоделирования соединительной ткани миокарда.

Для решения поставленных задач в исследовании были использованы эмпирические методы, такие как наблюдение, измерение и описание, а также универсальные методы научного познания, включая анализ, синтез, индукцию и дедукцию.

### **Положения, выносимые на защиту**

На защиту выносятся следующие новые и содержащие элементы новизны положения:

1. В выборке пациенток, имеющих АГ, НДСТ верифицирована в 22% случаев.

2. Пациенты с НДСТ и АГ характеризуются начальными нарушениями диастолической функции, соответствующими I степени диастолической дисфункции (ДД), гипертрофическим ремоделированием миокарда левого желудочка.

3. У пациентов с АГ и НДСТ выявлены изменения интегральных показателей церебрального кровотока, свидетельствующие об участии средней мозговой артерии в экстрацеребральной и интрацеребральной циркуляции.

4. Повышение активности ММП-9 и снижение активности ТИМП-1 может рассматриваться в качестве биохимических маркеров диастолической дисфункции, ремоделирования ЛЖ и ИБС у пациентов с АГ.

5. Пациенты с АГ и полиморфизмом *rs5918* гена *ITGB3* характеризуются нарушением диастолической функции и гипертрофическим ремоделированием левого желудочка.

## Обоснование структуры диссертации

Текст диссертации изложен на 136 страницах, содержит 18 таблиц и 7 рисунков. Структура диссертации представлена введением, обзором литературы, 4 главами результатов собственного исследования, обсуждением, выводами, практическими рекомендациями. Список литературы насчитывает 248 публикаций, в том числе 59 отечественных и 189 иностранных.

Основная часть научно-квалификационной работы (диссертации) включает в себя следующие главы (разделы):

1. Результаты исследования структурно-геометрических параметров, показателей систолической и диастолической функции у пациентов с АГ и НДСТ.
2. Результаты исследования церебрального кровотока у пациентов с АГ И НДСТ.
3. Результаты исследования сывороточной концентрации ММП-9 и ТИМП-1 у пациентов с АГ, ассоциированной с НДСТ и у пациенток с АГ без НДСТ.
4. Результаты исследования структурно-геометрических параметров, показателей систолической и диастолической функции у пациентов с полиморфизмом *rs5918* гена *ITGB3*.
5. Обсуждение результатов исследования.

## Степень достоверности и апробация работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на Форуме терапевтов СКФО «Диалоги о внутренней медицине VIII (Махачкала, 2023 г.), международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2023 г.), XVII Национальном конгрессе терапевтов (Москва 2022 г.), VII международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2022 г.), Российском национальном конгрессе

кардиологов (Казань, 2022 г.), V Зимней школе молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии (Москва 2022 г.), VI Съезде терапевтов Уральского Федерального округа, (Екатеринбург, 2022 г.), V Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» (Санкт-Петербург 2022 г.), XVI Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва 2021 г.), IV Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» (Санкт-Петербург 2021 г.), VI Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения», (Екатеринбург, 2021 г.), V Съезде терапевтов Уральского Федерального округа, (Екатеринбург, 2020 г.), XIV Национальном конгрессе терапевтов (Москва 2020 г.), а также заседании кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (Протокол № 1 от 29.08.2023).

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 4 в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 2 - в журналах, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus.

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством наблюдений, большим объёмом проанализированной научной литературы и использованием современных методов диагностики и статистического анализа. Научные положения, выводы и практические рекомендации подкреплены графическими данными и таблицами, научно обоснованы.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, внедрены в клиническую практику терапевтов, кардиологов поликлиники ФГБУН Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук и ГБУЗ СО "ЦГКБ № 6" город Екатеринбург.

Основные положения, выносимые на защиту, включены в проводимые на кафедре госпитальной терапии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, лекции и семинары.

### **Личный вклад автора в проведение исследования**

Личный вклад автора заключается в разработке дизайна исследования, включении пациентов в исследование, непосредственном клиническом обследовании пациентов, статистической обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке материалов для публикаций и докладов, внедрении результатов в клиническую практику.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и её роль в развитии артериальной гипертензии

Широкая распространенность АГ и ее значимость как основного фактора развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) обуславливают необходимость дополнительной профилактики и коррекции данного состояния. В связи с этим, актуальным является оценка особенностей АГ в различных половозрастных группах [127, 206].

Также интерес представляет взаимосвязь НДСТ и АГ. Согласно исследованиям, НДСТ ассоциирована с АГ, в частности, у молодых пациентов [3, 42]. НДСТ является распространенным состоянием, объединяющим множество заболеваний, возникающих вследствие нарушения развития соединительной ткани, и морфологически характеризуется генетически детерминированными изменениями коллагеновых и эластических фибрилл, гликопротеидов, протеогликанов и фибробластов [31]. Клинические симптомы, характерные для НДСТ, неспецифичны и могут беспокоить женщин в постменопаузе [30].

Патогенетически связь НДСТ и АГ объясняется несколькими процессами: наличием анатомических аномалий сосудов [40]; эндотелиальной дисфункцией [17]; наличием клапанной патологии и ремоделированием миокарда [38]; изменением эластических свойств сосудистой стенки [3]; гиперсимпатикотонической дисфункцией вегетативной нервной системы [40]. Аномалии позвоночной артерии (ПА) также имеют важное значение в формировании АГ у пациентов с синдромом ДСТ [3].

Существует множество доказательств, свидетельствующих о процессах ремоделирования левого желудочка миокарда при синдромных и несиндромных формах ДСТ. Генетические аномалии, приводящие к НДСТ, обуславливают развитие синдрома поражения клапанов миокарда и сосудов, включающего:

пролапс митрального клапана (ПМК), расширение артерий эластического типа, бифуркационно-гемодинамические аневризмы, патологическую извитость и долихоэктазию артерий мышечного типа [32, 131, 132, 133, 205].

Точечные мутации в генах, кодирующих белки, ответственные за метаболизм соединительной ткани, приводят к нарушению процессов формирования и созревания коллагеновых и эластиновых волокон. Это приводит к уменьшению их устойчивости к механическим нагрузкам и ускоренной деградации. НДСТ, связанная с одиночными полиморфизмами, отличается высокой вариабельностью клинической картины и фенотипических признаков, не соответствующих ни одному синдрому дисплазии с четко определенным генетическим дефектом, типом наследования и клинической картиной [7, 50].

Стигмы дисплазии соединительной ткани сердца, свидетельствующие о наличии недифференцированной дисплазии соединительной ткани, также способствуют развитию диастолической дисфункции [31]. Наличие малых аномалий сердца, входящих в структуру НДСТ, существенно влияет на структурные и функциональные характеристики левого предсердия (ЛП). В первую очередь это проявляется в нарушении его резервуарной функции, вызванной увеличением растяжимости миокарда ЛП [16].

Важное значение в ремоделировании миокарда у больных с НДСТ имеет ПМК, обуславливающий развитие митральной регургитации. Несиндромный ПМК приводит к ДД и ремоделированию ЛЖ, впоследствии обуславливающему развитие ХСНСФВ, желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [91, 99, 159]. Механизмы ремоделирования ЛЖ при ПМК известны частично, точный патофизиологический процесс остается неясным. Основным механизмом ремоделирования ЛЖ при ПМК считается перегрузка объемом, связанная с митральной регургитацией [91].

Тяжелая первичная митральная регургитация приводит к выраженным гемодинамическим нарушениям, особенно в ЛЖ и ЛП [181, 186]. Гемодинамические нарушения приводят к компенсаторному ремоделированию и дилатации ЛП и ЛЖ [181]. В стадию компенсации ФВ ЛЖ может превышать



нормальные значения, при этом давление в левом предсердии обычно находится в пределах нормы. Декомпенсация развивается вследствие снижения ударного объема ЛЖ, повышения давления в ЛП и развития легочной гипертензии. Несмотря на развитие серьезной дисфункции миокарда, ФВ ЛЖ может казаться нормальной из-за низкой нагрузки при тяжелой митральной регургитации [209]. В связи с вышеописанными фактами, объемная перегрузка до сих пор считается основным патофизиологическим механизмом развития ДД у пациентов с ПМК [159].

Следует заключить, что пациентки с АГ, протекающей на фоне ДСТ, подлежат комплексной диагностической оценке с целью выбора адекватной тактики коррекции АГ. Весьма важным является раннее выявление признаков структурно-геометрического ремоделирования, нарушения диастолической функции и аномалий артерий брахиоцефальной зоны, в основе которых лежит нарушение метаболизма коллагена.

## **1.2 Обмен коллагена в соединительной ткани, роль матриксных металлопротеиназ в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин в постменопаузе**

Фибробласты, гладкомышечные клетки и эндотелиоциты являются основными коллаген-продуцирующими клетками [211, 228].

Биосинтез коллагена проходит в несколько стадий [124, 214]:

1. Сборка про-альфа-цепей полипептидных на полирибосомах эндоплазматической сети.

2. Гидроксилирование пролина и лизина с участием кислорода, ионов  $Fe^{2+}$ , аскорбиновой кислоты и  $\alpha$ -кетоглутарата при участии пролил-4-гидроксилазы и лизил-5-гидроксилазы.

3. Отрыв полипептидных цепей от рибосом и образование единой спирали из трех цепей, стабилизация спирали посредством образования водородных и дисульфидных связей.

4. Образовавшаяся спираль – проколлаген, проникает во внеклеточный матрикс.

5. Формирование тропоколлагена путем расщепления концевых фрагментов молекулы проколлагена пептидазами [211, 228].

В тканях тропоколлаген преобразуется в протофибриллы - надмолекулярные структуры, включающие 4-5 молекул. Протофибриллы объединяются, образуя микрофибриллы. Интеграцию микрофибрилл в фибриллы стимулируют протеогликаны. В итоге, фибриллы объединяются в виде волокон, представляющие собой прочные надмолекулярные коллагеновые агрегат [233].

Волокна коллагена также содержат гликозаминогликаны, гликопротеины и разнообразные неколлагеновые пептиды [113, 233]. Структура и механические свойства различных видов соединительной ткани зависят от способа формирования коллагеновых волокон [113, 233]. Коллагеновые волокна - неотъемлемая часть соединительной ткани [214, 240]. Коллаген составляет не менее четверти от общей массы белка [157]. Описано не менее 28 типов коллагена, объединенных в суперсемейство коллагеновых белков [214, 243]. Разнообразные комбинации трех 3- $\alpha$ -цепей формируют разнообразные молекулы коллагены [80]. Различные комбинации этих цепей создают многообразие структур и функций волокон коллагена [80, 116, 157, 214, 243].

В зависимости от структуры и формирующихся из них надмолекулярных образований выделяют два основных семейства коллагеновых белков: фибриллярные и нефибриллярные [116].

Фибриллярные коллагены представлены 5 типами, нефибриллярные коллагены - 23 типами. Коллаген I-го типа, который содержит большое количество оксипролина, лизина и других аминокислот, играет важную роль в определении жесткости ткани [80, 244].

Коллаген I и III типов являются наиболее распространенными типами коллагена, обеспечивающими эластичность и жесткость ткани при механической нагрузке. Распределение подтипов коллагена в тканях сердца и артерий может значительно варьироваться [113, 233].

В норме подтипы коллагена в тканях сердца распределяются следующим образом: коллаген I-го типа – 55%, III-го – 15–40%, IV-го типа – менее 5%. Распределение подтипов коллагена в эндотелии артерий: I-й – 70%, II-й – 25%, V-й – 1–2%. Коллаген I-го типа определяет жесткость ткани из-за большего диаметра волокон [240, 244].

Увеличение жесткости стенок сосудов – ведущий патогенетический фактор, способствующий развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Нарушения в различных структурах соединительной ткани: волокнах коллагена, межклеточном веществе, эндотелии и капиллярах, могут привести к изменению структуры стенок сосудов и возникновению дисплазии соединительной ткани [101, 244].

Жесткость артерий – значимый предиктор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза [101, 185]. Повышение жесткости сосудов является более значимым фактором кардиоваскулярного риска, чем возраст, гипертрофия левого желудочка, повышенный холестерин и глюкоза [164].

Жесткость артерий определяется структурой и механическими свойствами сосудистой стенки. Указанные параметры зависят от взаимодействия клеточных и внеклеточных элементов. Коллагеновые, эластические волокна и гладкомышечные клетки являются основными структурными элементами, обеспечивающими эластические свойства артерий [211].

Процесс деградации коллагена происходит в две стадии [242]. На первой стадии происходит фрагментация волокон и фибрилл коллагена под воздействием ферментов. Однако только коллагеназы, относящиеся к семейству матриксных металлопротеиназ (ММП), могут полностью расщеплять этот [96]. Деградация коллагена является сложным процессом, требующим участия специфических ферментов, таких как ММП [240].

В тканях существуют специфические ингибиторы ММП – тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП), регулирующие катаболизм коллагена [98].

Далее, фрагменты коллагеновых структур фагоцитируются и расщепляются в лизосомах до олигопептидов и аминокислот, которые могут быть подвержены

дальнейшему катаболизму или высвобождены во внеклеточную матрикс, где они становятся становятся сигналом к активации синтеза коллагена [98, 124].

Изучение взаимосвязи между уровнем ММП-9, ТИМП-1 и ССЗ подтвердило гипотезу об ассоциации повышенного уровня ММП-9 и снижения активности ТИМП-1 с развитием ремоделирования миокарда и патологией сердечно-сосудистой системы [174, 176, 198, 199, 222, 242]. Активность ММП связана с прочими факторами кардиоваскулярного риска: возрастом, курением, артериальной гипертензией и гиперхолестеринемией [222, 235].

ММП-9 является ключевым ферментом в процессах роста, регенерации и ремоделирования тканей, поскольку он способен разрушать коллаген, один из основных компонентов внеклеточного матрикса [96, 242]. Исследования показали, что уровень ММП-9 напрямую связан со структурой [52, 171]. Если уровень фермента слишком высок, это может привести к нарушению структуры и функции коллагена, что, в свою очередь, может способствовать развитию и усугублению различных заболеваний, таких как остеоартрит, атеросклероз и стеноз аорты [174, 216]. ММП-9 является одним из наиболее важных ферментов в ремоделировании, деградации и протеолизе коллагеновых волокон [216].

Секреция ММП индуцируется фактором роста тромбоцитов (ФРТ), фактором роста фибробластов (ФРФ), цитокинами (интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактором некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), фагоцитозом, а тормозится ФНО- $\beta$  и кортикостероидами [112]. Индуцируя экспрессию фибробластами ММП-1 и стромелизина-1 (ММП-3) ФНО- $\alpha$  стимулирует деградацию внеклеточного матрикса [96, 177].

Воздействие ФНО- $\alpha$  на экспрессию ММП-1, -3 и коллагена I типа в дермальных фибробластах преимущественно опосредуется через ФНО-R55. Интересно отметить, что связывание ФНО- $\alpha$  с ФНО-R55 активирует нейтральную сфингомиелиназу, которая является частью клеточной мембраны. Этот процесс приводит к гидролизу структурного фосфолипида сфингомиелина в мембране клетки до фосфохолина и церамида, липидных вторичных мессенджеров [215]. Церамид - важный стимулятор экспрессии генов ММП-1 и -3, который активирует сигнальные пути и индуцирует AP-1 зависимую транскрипцию генов ММП. Кроме

того, керамидный путь в кератиноцитах человека вызывает сверхэкспрессию ММП-9, что подчеркивает его значимость в регуляции процессов деградации матрикса [223]. Основным ингибитором ММП является трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [223].

В значительном количестве исследований установлена взаимосвязь дефицита магния с развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы [78, 97, 107, 165, 220]. Патогенез заболеваний сердечно-сосудистой системы при дефиците магния связан с нарушением структуры и функции соединительной ткани [39, 211]. Патология соединительной ткани, ассоциированная с дефицитом магния, вероятно объясняется тем, что ионы  $Mg^{2+}$  играют ключевую роль в регуляции активности ряда ферментов [39, 211, 220].

Роль дефицита магния в развитии сердечно-сосудистых заболеваний заключается как в непрямом влиянии на липидный профиль, так и прямым повреждающим действием на сердечно-сосудистую систему [169]. Дефицит магния ассоциирован с патологией митрального клапана [17]. Описана и роль дефицита магния в развитии пролапса митрального клапана [78, 107]. Некоторые заболевания костной ткани, например, остеопения или остеопороз, также могут быть ассоциированы с дефицитом магния [17, 232].

Дефицит магния в соединительной ткани приведет к замедлению синтеза всех структурных молекул и далее процессов восстановления, приводящему к ухудшению механических характеристик ткани [50]. Магний является важным фактором контроля пролиферации клеток за счет существенного влияния на синтез РНК, ДНК и белка. Митоз в большой степени зависит от синтеза белка, чем от синтеза ДНК или РНК [97]. Кроме того, повышенные уровни цитозольного  $Mg^{2+}$  способствуют рибосомной активности и синтезу белка, что в конечном итоге приводит к репликации ДНК и митозу [97]. Катион магния, связанный с эластическими волокнами, играет защитную роль в поддержании растяжимости эластина. С другой стороны, сообщалось, что магний увеличивает ферментативный гидролиз аортального эластина [50].

Устойчивый дефицит ионов магния приводит к синтезу неполноценного

коллагена фибробластами. В частности, дефицит магния снижает активность  $Mg^{2+}$ -зависимой аденилатциклазы, удаляющей дефектный коллаген. Это обуславливает беспорядочное расположение волокон коллагена и ведет к нарушению формирования соединительной ткани [66]. Отмечены структурные изменения коллагеновых и эластических волокон в стенке аорты у подопытных животных с дефицитом магния, связанные с экспрессией ММП-2 и -9 [109]. Сообщалось также о специфической локализации интегринов, функционирующих как трансмембранные рецепторы, и ММП, в связи с чем можно сделать предположение об их взаимосвязи и влиянии на функциональную активность ММП [167]. Также адгезия кератиноцитов и фибробластов к коллагену I типа и к гликопротеинам-ламинином базальной мембраны усиливалась магнием и снижалась катионами кальция [166].

ММП участвуют в ремоделировании сосудов и неоангиогенезе. ММП индуцируются под влиянием ангиотензина II, окислительного стресса и воспалительных молекул [142]. Кроме того, ММП участвуют в деградации эндотелина, вследствие чего образуются мелкие вазоактивные молекулы [170]. У пациентов с АГ и атеросклерозом выявлено повышение сывороточной концентрации ММП-9 и снижением активности ТИМП-1 [161, 163]. Полиморфные аллельные варианты генов ММП-9 и ТИМП-1 ассоциированы с артериальной гипертензией [173].

Существуют данные об изменении уровня ТИМП-1 и ММП-9 у пациентов со структурно-геометрическим ремоделированием миокарда ЛЖ [171]. Продемонстрирована корреляция уровня ММП-9 и ТИМП-1 с толщиной задней стенки левого желудочка и показателями диастолической дисфункции [93]. Повышение уровня ММП-9 и ТИМП-1 отмечено и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНСФВ) [178]. Уровень ТИМП-1 коррелирует с толщиной межжелудочковой перегородки и интегральным показателем диастолической функции - E/A [72, 161, 178]. Возможным механизмом, объясняющим развитие артериальной гипертензии при изменении соотношения ММП-9 и ТИМП-1, является снижение активности

протеолиза коллагена, которое приводит к накоплению белков внеклеточного матрикса и повышению жесткости сосудистой стенки [74, 173].

Многочисленные исследования свидетельствуют об изменении активности ММП и ТИМП при назначении антигипертензивной терапии. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) обладают антиоксидантным эффектом [189, 193, 200]. Использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецептора ангиотензина-II 1 типа (БРА-II) ассоциировано с ингибированием протеолитической активности ММП-9, что продемонстрировано в том числе и в исследованиях на культивируемых гладкомышечных клетках и макрофагах [76]. Применение лизиноприла или валсартана в монотерапии или в комбинации снижало экспрессию мРНК ТИМП-1 и ММП-9 [122]. Лозартан также ингибировал экспрессию ММП-9, усиливая экспрессию ТИМП-1 с последующим снижением отношения ММП-9/ТИМП-1 [103, 146]. Применение алискирена также снижало экспрессию ММП-9 и ТИМП-1 после перенесенного инфаркта миокарда [105]. Отмечено снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца, получавших ирбесартан или эналаприл [219]. В доклинических исследованиях отмечено снижение экспрессии ММП-9 в зонах бляшек у крыс, получавших ирбесартан [77].

Отмечено, что терапия амлодипином и аторвастатином подавляла активность ММП-2 в аорте мышей [90, 104]. Снижение активности ММП-9 получено в доклиническом исследовании нифедипина и лерканидипина также на лабораторных крысах [158]. Получены данные и о снижении экспрессии ММП-9 при использовании блокатора кальциевых каналов (БКК) в клеточной культуре фибробластов [160].

Проведено и сравнительное исследование влияния БКК и БРА на активность ММП-9 у пациентов с артериальной гипертензией, в котором БРА продемонстрировали более высокую эффективность [92]. Продемонстрировано снижение активности ММП-9 и при использовании диуретиков [114]. Применение антагонистов альдостерона у пациентов с хронической сердечной

недостаточностью (XCH) приводит к значительному снижению уровня ММП-1 и ММП-9 в плазме, а также соотношение ММП-9/ТИМП-1 [237].

На основе вышеуказанных фактов можно сделать вывод о том, что изучение активности ММП и ТИМП может быть полезным инструментом в диагностике и лечении артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе. В частности, блокаторы РААС могут оказать положительное влияние на активность ММП-9 и ТИМП-1, что может привести к снижению жесткости сосудистой стенки и улучшению функции сердечно-сосудистой системы. Оценка активности ММП и ТИМП, о которой можно судить по сывороточной концентрации данных ферментов, может способствовать выбору оптимальной терапии артериальной гипертензии у пациенток в постменопаузе.

### **1.3 Особенности антигипертензивной терапии у женщин в постменопаузе**

В данном разделе рассмотрены особенности терапии АГ у женщин в поздней постменопаузе. Существуют значимые различия в эффективности и безопасности антигипертензивной терапии между мужчинами и женщинами [26, 230]. Мужчины и женщины отличаются по распространенности АГ и степени контроля артериальной гипертензии в зависимости от возраста [130]. Различия антигипертензивной терапии особенно очевидны в период беременности [56]. Патогенетические различия заключаются в том, что у женщин чаще чем у мужчин развивается низкорениновая объемзависимая АГ, в основе которой лежит задержка натрия и воды [11]. Обращает на себя внимание и более высокая частота метаболического синдрома у женщин в постменопаузе в сравнении с мужчинами сопоставимого возраста [10, 24]. Вышеописанные особенности патогенеза находят отражение в клинической практике: согласно клиническим регистрам, женщинам чаще назначаются диуретики, мужчинам – иАПФ [125, 130]. Исследование MADAM (Moexipril as Antihypertensive Drug After Menopause), посвященное оценке эффективности основных групп антигипертензивных средств у женщин в поздней постменопаузе показало схожую эффективность нитрендипина,



атенолола, гидрохлортиазида и моэксиприла [229]. Продемонстрирована и эффективность препаратов центрального действия у женщин в постменопаузе [34], в частности, у пациенток с метаболическим синдромом [29].

Данные об эффективности антигипертензивной терапии у мужчин и женщин противоречивы, а пожилые женщины недостаточно представлены в крупных клинических исследованиях [127].

Гендерные различия антигипертензивной терапии возникают на разных этапах, фармакокинетические различия заключаются в активности ферментов, влияющих на метаболизм и клиренс лекарственных препаратов (например, цитохрома р450), белков - переносчиков и всасывания лекарственных препаратов [129].

В нескольких субанализах клинических исследований антигипертензивных препаратов сообщается о различиях в эффективности терапии между мужчинами и женщинами в определенных возрастных группах [110, 111, 129, 148, 154, 192].

По данным метаанализа, включавшего 31 рандомизированное клиническое исследование, общее количество пациентов в которых составило 103 268 мужчин и 87 349 женщин, обнаружено сопоставимое снижение АД и частоты сердечно-сосудистых событий у мужчин и женщин вне зависимости от структуры антигипертензивной терапии [127]. Другой метаанализ, включивший 40 исследований, подтвердил, что ни один класс лекарств не превосходит тиазиды в качестве первой линии терапии при любом исходе у женщин и мужчин, проанализированных в исследованиях.

В целом, женщины чаще сообщают о побочных эффектах антигипертензивных препаратов, чем мужчины. В частности, женщины чаще испытывают гипонатриемию, гипокалиемию и аритмию при лечении диуретиками, отеки при приеме дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БКК) и кашель при приеме ингибиторов АПФ, в то время как у мужчин чаще возникает подагра во время лечения диуретиками [129, 192].

По данным метаанализа комбинированные препараты, содержащие БРА-II/БКК, БРА-II/тиазидные диуретики, БКК/БАБ и БРА-II/тиазидные диуретики,

показали лучшие результаты в снижении кровяного давления (более 20 мм рт.ст.), при этом наиболее значительное снижение давления выявлено среди женщин с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> [236].

Текущий раздел подтверждает целесообразность поиска факторов, определяющих особенности антигипертензивной терапии, и ранних маркеров эффективности антигипертензивной терапии, в качестве которых предлагается рассмотреть ремоделирование миокарда, ДД ЛЖ и кальциноз клапанов.

#### **1.4 Ремоделирование миокарда у женщин в постменопаузальном периоде**

Артериальная гипертензия является основным фактором в постменопаузе, определяющим ремоделирование миокарда левого желудочка [83, 226]. У женщин в постменопаузе нередко наблюдается стойкая артериальная гипертензия, а также более выраженное увеличение жесткости сосудистой стенки, приводящие к более тяжелым вариантам ремоделирования миокарда [26, 27, 46, 84].

Изменения геометрии левого желудочка в процессе старения имеют свою специфику в зависимости от пола: у мужчин чаще выявляется выраженная эксцентрическая гипертрофия, тогда как у женщин гипертрофия чаще развивается по концентрическому типу [224]. Это было также подтверждено исследованиями хронической перегрузки давлением при аортальном [33]; более того, концентрическое ремоделирование ЛЖ при условии наличия аортального стеноза у женщин ассоциируется с менее благоприятным клиническим прогнозом [224].

Патогенез ремоделирования миокарда тесно связан с влиянием эстрогенов [64]. Статистические данные подтверждают, что эстрогены обладают кардиопротективным эффектом, так как у женщин в среднем на 7-12 лет позже развиваются сердечно-сосудистые заболевания, [203], а стенокардия и инфаркт миокарда дебютируют на 12 лет позже, чем у мужчин [84]. Таким образом считается, что по сравнению с мужчинами из тех же возрастных групп, женщины, находящиеся в пременопаузе, в меньшей степени подвержены ССЗ. Однако после наступления постменопаузы и, как следствие, утраты защитного действия

эстрогенов, риск возникновения ССЗ и их осложнений существенно возрастает – примерно в 2,6 раза по сравнению с женщинами того же возраста, у которых менопауза еще не наступила [203, 212, 234].

Влияние эстрогенов на ремоделирование миокарда связано с регулированием гомеостаза миоцеллюлярного кальция: связываясь с ER-рецепторами кардиомиоцитов, эстрогены способны ингибировать протеинкиназу А (ПК А) [150, 217, 225], которая также активируется посредством стимуляции бета-1-адренергических рецепторов, локализованных на поверхности мембраны клеток. Подавление активности ПК А ведет к дефосфорилированию и закрытию кальциевых каналов L-типа, в результате чего концентрация внутриклеточного кальция снижается и дополнительное выделение кальция из саркоплазматического ретикулума не происходит [156]. Таким образом, эффект стимуляции эстрогеновых рецепторов заключается в снижении концентрации внутриклеточного кальция, что, в свою очередь, приводит к снижению возбудимости и расслаблению кардиомиоцита в фазу диастолы. Дефицит эстрогенов приводит к нарушению гомеостатических процессов и избыточному накоплению кальция в цитоплазме кардиомиоцитов, что в конечном счете ведет к невозможности нормального расслабления сердца в диастолу и, как следствие, к появлению и прогрессированию диастолической дисфункции [150].

Кроме того, существует гипотеза, что эстрогены могут прямо или опосредованно влиять на активность  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы сарко/эндоплазматического ретикулума (SERCA), точнее, его 2а-изоформы (SERCA2а), которая закачивает  $\text{Ca}^{2+}$  в люмен ЭПР, предположительно повышая его экспрессию путем активации мембранных рецепторов к эстрогену GPER, связанных с G-белком. Отмечено, что овариэктомия у нормотензивных крыс среднего и пожилого возраста снижает уровень фосфорилированного фосфоламбана, ответственного за усиление активности SERCA2а, что приводит к увеличению цитозольного кальция кардиомиоцитов и к повышению сократительной способности миокарда с одновременным снижением способности к релаксации [33].

Также эстрогены снижают фиброзирование и гипертрофию посредством множества различных молекулярно-генетических механизмов. В частности, эстрогены блокируют эффекты ангиотензина II на клеточном уровне, а также тормозят секрецию тучными клетками миокарда фермента химазы, который способствует превращению ангиотензина I в ангиотензин II, а также модулирует внутриклеточную экспрессию генов предсердного натрий-уретического фактора, являющегося эндогенным ингибитором РААС [150]. Доказаны системные эффекты эстрогенов: посредством как геномных, так и негеномных механизмов они могут влиять на концентрацию липидов в сыворотке крови, свертывающую систему и систему фибринолиза, антиоксидантные системы и выработку вазоактивных молекул, таких, как оксид азота и простагландины [203].

Таким образом, широкая распространенность артериальной гипертензии и ее значимая роль в риске развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и смертности у женщин в постменопаузе, обуславливает необходимость улучшения качества диагностики и лечения данного состояния. Один из путей повышения эффективности терапии – персонафикация лечебно-диагностических мероприятий с учётом пола пациента. Вышеописанные особенности геометрии левого желудочка у женщин в постменопаузе могут быть использованы в качестве терапевтической мишени.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что понимание механизмов ремоделирования миокарда и его связи с АГ позволяет более эффективно выбирать лечебные методы, направленные на предотвращение и замедление прогрессирования этого процесса. Поиск дополнительных факторов, коррекция которых поспособствует замедлению ремоделирования миокарда, является важным. Учет пола и возрастных особенностей при выборе лечебной тактики позволит достичь более высокой эффективности лечения артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе.

### 1.5 Диастолическая дисфункция миокарда у женщин в постменопаузальном периоде

Изменения миокарда в постменопаузе характеризуются ухудшением сократительной функции миокарда, диастолической дисфункцией (ДД) и выраженным концентрическим ремоделированием ЛЖ, что предрасполагает к более высокому риску развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) [71]. Этот факт подтверждается статистикой: у женщин почти в два раза чаще, чем у мужчин, наблюдается ХСНСФВ [150], при этом в период постменопаузы частота выявления ХСНСФВ резко возрастает [84]. Данный факт может объясняться и тем, что ведущим звеном в патогенезе ХСНСФВ, наряду с концентрической гипертрофией ЛЖ, является прогрессирующая диастолическая дисфункция [188, 225], в патогенез которой значительный вклад вносит дисбаланс половых гормонов. Эта форма ХСН является доминирующей среди женщин и составляет более 50% всех случаев [204].

Несмотря на то, что у пациентов с ХСНСФВ и сниженной ФВ есть патогенетические и клинические отличия, кардиоваскулярные риски для этих групп пациентов сопоставимы [54, 141]. Основное патогенетическое звено сердечной недостаточности с сохранённой (более 50%) и промежуточной (более 40%) ФВ – нарушение диастолической функции (ДФ) [1, 53, 54]. ДД может встречаться и у пациентов со снижением ФВ левого желудочка, но чаще всего, самостоятельно обуславливает развитие сердечной недостаточности и других кардиоваскулярных событий [151, 196]. ДД возникает по разным причинам: ишемия миокарда, нарушение ритма сердца, артериальная гипертензия, кардиомиопатия. Каждая из этих причин может вызывать ДД как самостоятельно, так и в сочетании с другими факторами [85, 141, 188, 204].

Возникновение и прогрессирование ДД ЛЖ у женщин в постменопаузе связывают с дефицитом эстрогенов и потерей их остаточного кардиопротективного действия [204]. Согласно многочисленным клиническим исследованиям, тяжесть ДД увеличивается в основном после 6 лет менопаузы [62, 196]. Примечательно, что

у пациентов с ХСНСФВ обнаруживаются более высокие показатели жесткости миокарда, связанные с избыточным отложением коллагена [150]. Патологические механизмы, приводящие к ДД ЛЖ, в основном связаны с нарушением регуляции и усилением активации фибробластов [150, 204]. Установлено, что у пациенток после овариэктомии возрастает активность миофибробластов и синтез фибриллярного коллагена; при этом усиливается и синтез тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа, что, в свою очередь, снижает активность матриксных металлопротеиназ, тем самым усугубляя фиброз [115].

АГ является одной из основных причин возникновения ДД и ХСНСФВ. Таким образом, для улучшения результатов лечения артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе необходимо учитывать возможность развития ХСНСФВ, связанной с ДД. Оценка ДФ миокарда у женщин в постменопаузе может помочь в выборе наиболее эффективной терапии АГ, что может привести к улучшению прогноза и снижению риска сердечно-сосудистых событий.

## **1.6 Поражение клапанов у женщин в постменопаузальном периоде**

Наиболее часто встречающимся приобретенным пороком клапанных структур у женщин в постменопаузе является кальцифицирующий аортальный стеноз (КАС), характеризующийся повреждением эндотелия и активацией иммунных клеток с приобретением клетками клапанного интерстиция миофибробластической или остеобластической дифференцировки и последующей кальцификацией [67]. Данная патология возникает у женщин примерно на 6 лет позже, чем у мужчин [94]. По некоторым данным, распространенность кальцификации клапанных структур без формирования порока у женщин в постменопаузе составляет 37,9% [21]; при этом КАС у женщин до наступления менопаузы обычно не развивается [212]. У женщин наблюдается склонность к развитию фиброза аортальных клапанов, в то время как у мужчин преобладает кальцификация клапанов. Однако у женщин старшего возраста кальцификация

клапанов выражена сильнее, чем у более молодых пациенток. Это может свидетельствовать о влиянии гормонального статуса на данный процесс [64].

Дефицит эстрогенов в постменопаузальном периоде имеет непосредственное влияние на развитие сердечно-сосудистой кальцификации. Исследования подтверждают, что отложение соединений кальция в стенках кровеносных сосудов и сердечных клапанов не является пассивным процессом старения организма, а связано с дефицитом эстрогенов [100, 128, 168, 246]. Установлено, что кальцификация структур, относящихся к сердечно-сосудистой системе, является активно регулируемым процессом, имеющим много сходств с физиологическими процессами остеогенеза [82]: кальцификаты содержат соли кальция и фосфора, связанные с гидроксипатитом, остеопонтин, остеокальцин, коллаген 1-го типа и другие элементы, характерные для костной ткани [21], а в 15% случаев в кальцифицировавшихся артериях могут обнаруживаться островки зрелой пластинчатой костной ткани [100, 212]. В патогенезе кальцификации клапанных структур и сосудов ключевым событием является изменение фенотипа гладкомышечных клеток сосудов и клеток клапанного интерстиция. Приобретение ими остеобластической дифференцировки происходит под воздействием определенных пусковых факторов, что в конечном итоге приводит к формированию отложений кальция в клапанных структурах [82].

Известны некоторые механизмы, которые гипотетически могут объяснить наличие у эстрогенов определенных защитных свойств, тормозящих развитие кальцинирующих патологий сердечно-сосудистой системы. Цитозольные рецепторы к эстрогенам ER $\alpha$  и ER $\beta$  в большом количестве экспрессируются в гладкомышечных клетках сосудов, причем ER $\alpha$  подтип в значительной степени преобладает [212]. Эстрогены связываются с данными рецепторами и через цепочку молекулярно-генетических каскадов подавляют экспрессию Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), ингибируя NF- $\kappa$ B сигнальный путь, что препятствует приобретению гладкомышечными клетками остеобластического фенотипа и, как следствие, не дает развиваться кальцификации [212, 246]. Влияние эстрогена на данный сигнальный путь является одним из

важнейших его эффектов, с чем может быть связано развитие и прогрессирование патологических процессов кальцификации, происходящих в женском организме в условиях его дефицита. Кроме того, эстрогены обладают множеством других эффектов, которые могут быть реализованы за счет связывания не только с цитозольными, но и с мембранными рецепторами на поверхности гладкомышечных клеток, связанными с G-белком (GPR30). Данные эффекты включают в себя ингибирование НАДФН-оксидазы, повышение экспрессии цитозольных, лизосомальных, митохондриальных ферментов антиоксидантной защиты и снижение продукции активных форм кислорода, а также рецептор-опосредованная активация эндотелиальной NO-синтетазы, что ассоциируется с пониженным риском сердечно-сосудистой кальцификации [33, 246].

Можно заключить, что оценка кальциноза клапанов сердца у женщин в постменопаузе может способствовать выбору оптимальной тактики лечения и предотвращению сердечно-сосудистых осложнений.

### **1.7 Роль генетических факторов в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы и недифференцированной дисплазии соединительной ткани**

Генетические варианты, обуславливающие развитие НДСТ, гетерогенны и зачастую могут самостоятельно определять развитие хронических неинфекционных заболеваний [13]. Наличие однонуклеотидных полиморфизмов генов, ответственных за метаболизм соединительной ткани, приводит к нарушению процессов формирования и созревания структуры волокон коллагена и эластина. Это, в свою очередь, снижает устойчивость тканей к механическим нагрузкам и ускоряет их дезорганизацию и деградацию. НДСТ, связанная с этими полиморфизмами, отличается вариабельной клинической картиной и комплексом фенотипических признаков, не соответствующих ни одной из синдромных форм. В отличие от дифференцированных форм дисплазии, которые имеют чётко установленные генные дефекты, тип наследования и клиническую картину



заболевания, эта группа представляет собой более сложную проблему для диагностики и лечения [7, 50].

В качестве генов-кандидатов, опосредующих развитие НДСТ, рассматривается огромное количество различных нуклеотидных последовательностей. Существуют данные о том, что один из фенов НДСТ – ПМК ассоциирован с несколькими десятками однонуклеотидных полиморфизмов [32, 131, 132, 133, 205]. Несмотря на то, что данные однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) ассоциированы с ПМК, в настоящее время неясно, являются ли они генетическим субстратом развития ССЗ.

Однонуклеотидные полиморфизмы генов, вызывающие НДСТ, приводят к существенным нарушениям в процессе сборки коллагена и эластина, что негативно сказывается на прочности сосудистой стенки. Это, в свою очередь, может привести к развитию серьезных сосудистых заболеваний: расширение артерий, возникновение бифуркационно-гемодинамических аневризм, патологической извитости и долихоэктазии [32].

В качестве гена-кандидата, обуславливающего НДСТ и ССЗ, в текущем исследовании рассматривается *rs5918 ITGB3*. Обнаружено, что экспрессия *ITGB3* связана с дифференцировкой остеобластов [108, 194]. Также изучена и патогенетическая взаимосвязь продукта гена *ITGB3* с интерлейкином-1 и  $\beta$ -катенином, в свою очередь, ассоциированными с патологией соединительной ткани [145]. В 25-летнем когортном исследовании, проведенном в Дании, выявлено, что минорный гомозиготный генотип по полиморфизму *rs5918 ITGB3* ассоциирован с увеличением риска перелома проксимального отдела бедра [149]. В контексте наличия значимых доказательств ассоциации остеопоротических переломов и полиморфного варианта *ITGB3* интерес представляет дальнейший поиск ассоциации данного полиморфизма с патологией соединительной ткани.

Показано, что экзоны и интроны гена *ITGB3* содержат множество полиморфных участков, один из которых ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Полиморфизм T1565C T>C гена *ITGB3 (rs5918)* ассоциирован с увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний. Сообщалось, что данный

полиморфизм является фактором риска инфаркта миокарда [119], ишемической болезни сердца [102, 183, 190]. У носительниц аллеля С в гене *ITGB3* повышена агрегационная способность тромбоцитов, что представляет интерес в поиске ассоциаций с заболеваниями, патогенетически связанными с артериальным тромбозом. При этом данные об ассоциации полиморфного маркера гена *ITGB3* с артериальными и венозными тромбозами в различных этнических группах противоречивы [183]. В ряде исследований частота аллеля С была значительно выше у пациентов с ИБС, чем в контрольной группе [152].

Понимание патогенетических механизмов формирования и прогрессирования дегенеративных изменений со стороны сердца, сосудов и клапанных структур, а также их ассоциации с метаболическими изменениями, характерными для периода постменопаузы, в будущем может послужить основой для разработки и совершенствования профилактических стратегий и индивидуальных терапевтических подходов в отношении пациенток данной возрастной группы с ХСНСФВ.

Исследования, описанные выше, подтверждают важность учета генетических параметров при лечении артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе. Понимание генетических предпосылок развития НДСТ и ССЗ, будет способствовать определению дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и разработке индивидуального подхода к их лечению и профилактике.

## ГЛАВА 2

### МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Общая характеристика исследования

Настоящее исследование выполнено на кафедре фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России в период с 2020 по 2022 гг. Набор клинического материала, лабораторные и инструментальные исследования осуществлялись на базе поликлиники ФГБУН Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук.

Дизайн исследования: одномоментное. В выборку включены 123 женщины, находящиеся в поздней постменопаузе. Медиана возраста пациенток, включенных в исследование, составила 67 лет (65÷70 лет), продолжительность менопаузы – 18 лет (16÷21 год).

Критерии включения: продолжительность периода постменопаузы не менее 5 лет, наличие артериальной гипертензии наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: психические и когнитивные расстройства, затрудняющие контакт, необходимость в постороннем уходе.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании.

Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом (ФГБОУ ВО УГМУ на заседании №6 от 18.09.2020 г). Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Дополнительно одобрены протокол исследования полиморфизма гена *ITGB3* и форма информированного добровольного согласия на проведение молекулярно-генетического исследования (ФГБОУ ВО УГМУ, протокол № 2 от 18.02.2022г).

## 2.2 Клинические методы обследования больных

Сбор анамнеза произведен по специально подготовленной оригинальной карте исследования.

Диагноз АГ устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества (РКО) [4].

Верификация НДСТ проводилась согласно клиническим рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) [32]. Для установления диагноза НДСТ требовалось определить клинические признаки поражения не менее, чем двух систем органов: опорно-двигательной, сердечно-сосудистой, бронхо-легочной, пищеварительной, нервной или органов зрения. Диагноз определялся с помощью процедуры последовательного распознавания, основанной на диагностических коэффициентах и коэффициентах информативности каждого признака для определения его «диагностического вклада». Если сумма коэффициентов достигала диагностического порога +17, то НДСТ подтверждался [32]. НДСТ выявлена у 27 пациенток.

## 2.3 Клиническая характеристика обследованных больных

Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование

Показатель	Вся выборка (n=123)	Пациентки с АГ и НДСТ (n=27)	Пациентки с АГ без НДСТ (n=96)	p
Возраст, лет	67 (65÷70)	67 (64÷70)	68 (65÷70)	0,45

Продолжительность постменопаузы, лет	18 (16÷21)	18 (14÷20)	18 (16÷21,5)	0,24
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,08 (26,20÷32,40)	27,40 (25,17÷31,70)	30,34 (26,67÷33,66)	<0,01
Дефицит массы тела (ИМТ<18,5 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Нормальная масса тела (18,5 кг/м <sup>2</sup> ≤ИМТ<25,0 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	16 (13%)	6 (22%)	10 (10%)	$\chi^2=1,66$ df=2 p=0,20
Избыточная масса тела (25,0 кг/м <sup>2</sup> ≤ИМТ<30,0 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	49 (40%)	14 (52%)	35 (43%)	$\chi^2=1,49$ df=2 p=0,22
Ожирение I степени (30,0 кг/м <sup>2</sup> ≤ИМТ<35,0 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	37 (30%)	5 (19%)	32 (33%)	$\chi^2=1,55$ df=2 p=0,21
Ожирение II степени (35,0 кг/м <sup>2</sup> ≤ИМТ<40,0 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	14 (11%)	1 (4%)	13 (14%)	$\chi^2=1,16$ df=2 p=0,28

Ожирение III степени (ИМТ $\geq$ 40,0 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	7 (6%)	1 (4%)	6 (6%)	$\chi^2=0,28$ df=2 p=0,60
Стадия гипертонической болезни, n (%)				
1 стадия	7 (6%)	3 (11%)	4 (4%)	$\chi^2=0,82$ df=2 p=0,36
2 стадия	56 (45%)	11 (41%)	45 (47%)	$\chi^2=0,12$ df=2 p=0,73
3 стадия	60 (49%)	13 (48%)	47 (49%)	$\chi^2=0,02$ df=2 p=0,89
Степень артериальной гипертензии, n (%)				
1 степень	26 (21%)	5 (19%)	21 (22%)	$\chi^2=0,15$ df=2 p=0,70
2 степень	36 (29%)	10 (37%)	26 (27%)	$\chi^2=0,98$ df=2 p=0,32
3 степень	61 (50%)	12 (44%)	49 (51%)	$\chi^2=0,37$ df=2 p=0,54

Транзиторная ишемическая атака в анамнезе, n (%)	3 (3%)	2 (7%)	1 (1%)	$\chi^2=2,83$ df=2 p=0,09
Ишемический инсульт в анамнезе, n (%)	3 (2%)	1 (4%)	2 (2%)	$\chi^2=0,21$ df=2 p=0,65
ИБС, n (%)	28 (23%)	6 (22%)	22 (23%)	$\chi^2=0,03$ df=2 p=0,85
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	3 (2%)	0 (0%)	3 (3%)	$\chi^2=0,05$ df=2 p=0,82
Стенокардия напряжения, n (%)	26 (21%)	6 (22%)	20 (21%)	$\chi^2=0,02$ df=2 p=0,88
Пароксизмальная фибрилляция предсердий, n (%)	12 (10%)	1 (4%)	11 (11%)	$\chi^2=1,74$ df=2 p=0,19
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	52 (41%)	10 (37%)	42 (44%)	$\chi^2=0,16$ df=2 p=0,69
Стадия ХСН, n (%)				
1 стадия	28 (23%)	7 (26%)	21 (22%)	$\chi^2=0,19$ df=2 p=0,66
2А стадия	24 (20%)	3 (11%)	21 (22%)	$\chi^2=0,94$ df=2

				p=0,33
2Б стадия	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
3 стадия	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Функциональный класс ХСН, n (%)				
I ФК	10 (8%)	4 (15%)	6 (6%)	$\chi^2=1,08$ df=2 p=0,30
II ФК	31 (25%)	3 (11%)	28 (29%)	$\chi^2=4,15$ df=2 p<0,01
III ФК	11 (9%)	3 (11%)	8 (8%)	$\chi^2=0,19$ df=2 p=0,66
IV ФК	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Нарушение углеводного обмена, n (%)	40 (33%)	8 (30%)	32 (33%)	$\chi^2=0,13$ df=2 p=0,72
Гипергликемия натощак, n (%)	11 (9%)	2 (7%)	9 (9%)	$\chi^2=0,10$ df=2 p=0,75
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	5 (4%)	1 (4%)	8 (8%)	$\chi^2=0,84$ df=2 p=0,36
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	19 (15%)	5 (19%)	15 (16%)	$\chi^2=0,13$ df=2 p=0,72
Общий холестерин	5,30 (4,70÷6,21)	5,84 (4,90÷6,89)	5,13 (4,30÷6,08)	0,04



Триглицериды	1,17 (0,90÷1,62)	0,96 (0,71÷1,58)	1,19 (0,91÷1,63)	0,18
ХС ЛПВП	1,52 (1,31÷1,77)	1,69 (1,46÷1,92)	1,47 (1,26÷1,72)	0,03
ХС ЛПНП	3,32 (2,60÷3,93)	3,55 (2,81÷4,43)	3,00 (2,29÷3,67)	0,15

Таблица 2 – Структура антигипертензивной терапии пациенток, включенных в исследование

Показатель	Вся выборка (n=123)	Пациентки с АГ и НДСТ (n=27)	Пациентки с АГ без НДСТ (n=96)	p
иАПФ, n (%)	29 (30%)	5 (18%)	24 (25%)	$\chi^2=0,20$ p=0,66
БРА-II, n (%)	57 (59%)	10 (37%)	47 (49%)	$\chi^2=0,77$ p=0,38
БАБ, n (%)	39 (41%)	5 (18%)	34 (35%)	$\chi^2=2,05$ p=0,15
Тиазидные диуретики, n (%)	44 (46%)	10 (37%)	34 (35%)	$\chi^2=0,05$ p=0,94
Препараты центрального действия, n (%)	3 (3%)	0 (0%)	3 (3%)	$\chi^2=0,05$ p=0,82
Петлевые диуретики, n (%)	3 (3%)	0 (0%)	3 (3%)	$\chi^2=0,05$ p=0,82
Антагонисты альдостерона, n (%)	2 (2%)	0 (0%)	2 (3%)	$\chi^2=0,01$ p=0,92
Ингибиторы 3-ГМГ-КоА-редуктазы, n (%)	59 (61%)	11 (41%)	48 (50%)	$\chi^2=0,40$ p=0,53
Эзетемиб, n (%)	3 (3%)	0 (0%)	3 (3%)	$\chi^2=0,05$

Показатель	Вся выборка (n=123)	Пациентки с АГ и НДСТ (n=27)	Пациентки с АГ без НДСТ (n=96)	p
				p=0,82
Антиагреганты, n (%)	28 (29%)	7 (26%)	21 (22%)	$\chi^2=0,09$ p=0,76

В структуре медикаментозной терапии у пациенток с АГ, ассоциированной с НДСТ и АГ без НДСТ статистически значимых различий не установлено (таблица 2). При анализе частоты назначения антигипертензивных препаратов установлено, что в 30% случаев пациенты получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), в 59% случаях пациенты получали блокаторы рецепторов ангиотензина-II 1 типа (БРА-II), бета-адреноблокаторы (БАБ) получали 41% пациентов, 46% принимали тиазидные диуретики, 61% пациенток получали гиполипидемическую терапию, 29% пациенток получали антиагрегантную терапию.

#### 2.4 Лабораторно-биохимическое обследование

Иммунохимический анализ сыворотки проведён методом твердофазного гетерогенного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест-систем «RayBio» (США); для определения ММП-9 и ТИМП-1 применен комплекс, включающий планшетный иммуноферментный анализатор «Thermo Scientific» Multiskan GO (Япония), вошер Thermo Scientific Wellwash (Япония) и шейкер-термостат Elmi (ST-3L), Латвия. Стоит отметить, что данные параметры являются исследовательскими и референтные значения для них не установлены.

Оценка липидного обмена включала определение общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) с помощью

ферментативного колориметрического метода (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария).

## 2.5 Молекулярно-генетические методы исследования

Для проведения молекулярно-генетического анализа использованы образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Полиморфизмы rs5918 (T1565C, T>C) гена *ITGB3* оценивались методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РТ). Геномная ДНК из цельной венозной крови (пробирки с ЭДТА) выделена с помощью набора РеалБест ГенМаг (Вектор-Бест, Россия). Амплификация выполнялась на амплификаторе детектирующем ДТпрайм («ДНК-Технология», Россия). В результате исследования генетического полиморфизма T1565C определялись 3 варианта генотипов: ТТ, ТС, СС. Распределение аллелей соответствовало равновесию Харди–Вайнберга.

## 2.6 Инструментальные методы диагностики

Проведено стандартное трансторакальное эхокардиосканирование в 2D, доплеровском и цветном M-режимах на аппарате Mindray M7 в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии, Европейской ассоциации визуализации сердечно-сосудистых заболеваний и Российского кардиологического общества, 2020 г. [54, 87, 210]. По методу Simpson оценивали мультисегментарную функцию миокарда ЛЖ оценивали в четырех и двухкамерной апикальных позициях в В-режиме [87, 210].

Структурно-геометрические варианты ремоделирования левого желудочка оценивали в соответствии с методикой Ganau [195].

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали по формуле (1).

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ тела} \text{ (г/м}^2\text{)} \quad (1)$$

где ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка;

ППТ – площадь поверхности тела, рассчитанная по формуле Dubois (du Bois D and du Bois EF 1989).

Нормальные значения ИММЛЖ для женщин —  $\leq 95$  г/м<sup>2</sup>.

Относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ) определялась по формуле (2).

$$\text{ОТС} = (\text{ТМЖПд} + \text{ТЗСд}) / \text{КДР ЛЖ} \quad (2)$$

где ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки, измеренная в диастолу;

ТЗС – толщина задней стенки левого желудочка, измеренная в диастолу;

КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка.

Наибольшее распространение в клинической практике получило выделение четырех морфометрических вариантов ремоделирования левого желудочка: нормальная геометрия, концентрическое ремоделирование, эксцентрическая гипертрофия и концентрическая гипертрофия левого желудочка.

С учетом значений ИММЛЖ, у пациентов с нормальными значениями показателя ИММЛЖ определялись следующие типы ремоделирования левого желудочка: нормальная геометрия (НГ) ЛЖ – при ОТС  $\leq 0,42$ ; концентрическое ремоделирование (КР) ЛЖ – при ОТС более 0,42. У пациентов с критическим или превышающим нормальное значением показателя ИММЛЖ проводилось распределение на концентрический и эксцентрический тип гипертрофии левого желудочка. Если значение ОТС превышало 0,42, то верифицировали концентрическую гипертрофию (КГ) ЛЖ, если значение ОТС было менее 0,42 – эксцентрическую гипертрофию (ЭГ) ЛЖ [195].

Диастолическую функцию (ДФ) ЛЖ оценивали по трансмитральному потоку с использованием показателей максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е) и предсердной систолы (А), времени замедления раннего диастолического наполнения (DT) [188, 208].

Диастолическую дисфункцию (ДД) определяли при наличии трех любых критериев из четырех: скорость движения медиальной части митрального кольца в раннюю диастолу  $e'$  (септальная)  $< 7$  см/с и/или  $e'$  (боковая)  $< 10$  см/с;  $E/e' > 14$ ;

индексированный объем ЛП > 34 мл/м<sup>2</sup>; скорость трикуспидальной регургитации > 2,8 см/с [54, 87, 210].

ДД I степени (или замедленная релаксация) определяли при  $E / A \leq 0,8$  и скорости  $E \leq 50$  см/с. При наличии, как минимум, двух критериев из перечисленных:  $E / e' > 14$ ; объемный индекс левого предсердия  $\geq 34$  мл/м<sup>2</sup>; скорость трикуспидальной регургитации > 2,8 м/с, - определяли II степень ДД (псевдонормальный тип) [54, 87, 188, 208, 210]. III степень ДД (рестриктивный тип ДД) устанавливали при наличии структурных изменений сердца и  $E/A$  более 2 [188, 210].

120 пациенткам проведено ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных отделов артерий брахиоцефальной зоны с цветным доплеровским картированием (УЗДС БЦА) в поперечном и продольном сечениях передним, латеральным и заднелатеральным доступами на аппарате SAMSUNG H60 по стандартному протоколу. 3 пациентки, перенесшие острые нарушения мозгового кровообращения, исследованию БЦА не подвергались. Нормальной толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) признавалась при значениях < 0,9 мм, увеличение ТКИМ более 1,3 мм трактовалось как наличие атеросклеротической бляшки (АБ) [61, 121]. Показатели периферического сопротивления артерий оценивали с помощью расчёта индекса сопротивления (индекс Пурсело) и пульсационного индекса (индекс Гослинга).

Индекс сопротивления (Resistivity Index, RI), отражающий циркуляторное сопротивление дистальнее места измерения, рассчитывали по формуле (3).

$$RI = (V_{\text{systolic}} - V_{\text{diastolic}}) / V_{\text{systolic}} \quad (3)$$

где  $V_{\text{systolic}}$  – пиковая систолическая скорость;

$V_{\text{diastolic}}$  – конечная диастолическая скорость.

Пульсационный индекс (PI — Pulsatility Index), отражающий сопротивление кровотоку рассчитывали по формуле (4).

$$PI = (V_{\text{systolic}} - V_{\text{diastolic}}) / V_{\text{mean}}. \quad (4)$$

где  $V_{\text{systolic}}$  – пиковая систолическая скорость;

$V_{\text{diastolic}}$  – конечная диастолическая скорость;

$V_{mean}$  – средняя скорость.

Также у 79 пациенток (19 пациенток с НДСТ и 60 пациенток без НДСТ) были доступны линейные показатели кровотока в средней мозговой артерии (СМА).

## 2.7 Методы статистической обработки полученных результатов

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета «STATISTICA 13.0» (StatSoft Incorporation, США) (№ лицензии JPZ904I805602ARCN25ACD-6). Нормальность распределения для каждого ряда экспериментальных данных предварительно оценивали с помощью W-теста Шапиро – Уилка. В случае подтверждения нормальности распределения сравниваемых показателей использовали параметрические методы оценки: дисперсионный анализ по однофакторной схеме. Если нормальность распределения показателей не была подтверждена для всех без исключения групп данных, применяли непараметрические методы, в частности U-критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test) (z) или H-тест Краскела – Уоллиса (Kruskal – Wallis ANOVA) при сравнении двух или нескольких независимых выборок соответственно. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали с помощью откорректированного метода вальда в пакете Epicalcs (Eclipse Digital Imaging, 1997) при использовании четырехпольных таблиц. Различия считались значимыми, если 95% доверительный интервал (ДИ) не включал значение 1.0. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке гипотез принималось равным 0,05.

Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ( $Q1 \div Q3$ ). Значимость различий оценивали с помощью критериев Манна – Уитни и Краскела-Уоллиса. Статистически значимыми различия признавались при уровне  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК С АГ И НДСТ

Проведено сравнение морфофункциональных показателей камер сердца, систолической и диастолической функций у пациенток с АГ и НДСТ с показателями пациенток с АГ без НДСТ.

### 3.1 Морфофункциональные параметры сердца в исследуемых группах

Основные морфофункциональные показатели миокарда представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Морфофункциональные параметры диастолической функции ЛЖ у больных с ДД и сохранной ФВ ЛЖ на фоне АГ и НДСТ

Показатель	АГ с НДСТ (n=27)	АГ без НДСТ (n=96)	P, Манна-Уитни
ПЗР ЛП, мм	46,50 (43,0÷51,0)	45,00 (38,00÷54,00)	0,59
Индексированный объем ЛП, мл/м <sup>2</sup>	45,00 (40,00÷59,00)	43,5 (36,50÷49,00)	0,01
Индексированный объем ПП, мл	24,43 (16,71÷27,62)	23,10 (17,34÷28,15)	0,75
КДО, мл	95,00 (84,50 ÷103,50)	100,50 (91,00 ÷110,00)	0,04
КСО, мл	29,50 (24,50÷ 35,00)	32,00 (28,00 ÷37,00)	0,09
Толщина МЖП, мм	10,25 (9,35 ÷11,00)	10,00 (9,50 ÷11,00)	0,99

Показатель	АГ с НДСТ (n=27)	АГ без НДСТ (n=96)	P, Манна-Уитни
ОТЗСЛЖ, мм	0,40 (0,37÷0,44)	0,40 (0,36÷0,44)	0,53
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	100,00 (91,00÷114,00)	103,50 (94,00 ÷115,00)	0,69
УО, мл	65,00 (58,00÷73,00)	70,50 (63,00÷76,00)	0,04
ФВ, %	69,00 (60,00÷70,00)	67,50 (63,00÷70,00)	0,93
ФУ, %	39,00 (37,50÷42,00)	38,25 (36,00÷40,50)	0,15
Е, см/с	69,50 (59,50÷77,50)	62,50 (55,00÷74,00)	0,39
А, см/с	73,50 (69,00÷89,50)	74,00 (66,00÷90,00)	0,71
Е/А	0,91 (0,70÷1,05)	0,84 (0,68÷1,11)	0,98
е'	6,90 (5,80÷7,30)	8,10 (7,70÷9,60)	0,01
Е/е'	11,10 (9,80÷12,30)	8,7 (6,80÷9,10)	0,01
DT, мс	200,00 (160,00÷225,00)	210,00 (190,00 ÷234,00)	0,30
КДД, мм рт.ст	8,33 (5,78÷9,01)	7,86 (6,67; 9,12)	0,61
КДНС, дин/см <sup>2</sup>	7,20 (6,11÷9,97)	6,71 (4,73÷8,81)	0,19

Примечание: значения представлены в виде Медианы [Q25÷Q75]

Сокращения: ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, КДД – конечно-диастолическое давление, КДНС – конечное диастолическое напряжение стенки левого желудочка, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ОТ ЗСЛЖ – относительная толщина задней стенки левого желудочка, ПЗР – передне-задний размер, ПП – правой предсердие, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса, ФУ – фракция укорочения, А - пиковая скорость поздне-диастолического наполнения левого желудочка, DT – deceleration time (время



замедления раннего диастолического наполнения),  $E$  - пиковая скорость ранне-диастолического наполнения левого желудочка,  $e'$  — ранняя диастолическая скорость движения митрального кольца,  $E/A$  - отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости поздне-диастолического наполнения левого желудочка,  $E/e'$  - показатель давления наполнения левого желудочка.

Пациентки с АГ и НДСТ имели статистически значимое увеличение индексированного объема ЛП: 45,00 (40,00÷59,00) мл/м<sup>2</sup>, против 43,5 (36,50÷49,00) мл/м<sup>2</sup> у пациенток с АГ без НДСТ ( $p=0,01$ ).

Показатели, отражающие позднее диастолическое наполнение ЛЖ, у пациенток с АГ без НДСТ и у пациенток с НДСТ, статистически значимо различались.

Пациентки с АГ и НДСТ имели статистически значимое снижение КДО 95,00 (84,50÷103,50) мл против 100,50 (91,00÷110,00) мл у пациенток с АГ без НДСТ ( $p=0,048$ ).

Таким образом, текущий раздел позволяет предположить значимое влияние НДСТ на изменение структурных и функциональных параметров левых камер сердца у женщин в постменопаузе с АГ.

### 3.2 Диастолическая функция в исследуемых группах

Пациентки с АГ и НДСТ имели изменения параметров ДФ, которые свидетельствует о нарушении процессов активной релаксации и повышении жесткости миокарда ЛЖ (таблица 3).

Параметры, отражающие позднее диастолическое наполнение ЛЖ, оказались у пациенток с АГ и НДСТ статистически значимо выше в сравнении с пациентками с АГ без НДСТ. Увеличение КДНС ЛЖ в конце диастолы у пациенток с АГ, ассоциированной с НДСТ, косвенно свидетельствует о более выраженном нарушении ДФ ЛЖ в сравнении с пациентками, имеющими только АГ.

Пациентки с АГ и НДСТ имели статистически значимое снижение ранней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального

кольца (скорость  $e'$ ), так, скорость  $e'$  у пациенток с НДСТ - 6,9 (5,8÷7,3), у пациенток без НДСТ - 8,1 (7,7÷9,6), ( $p < 0,01$ ).

$E/e'$  статистически значимо выше в группе пациенток с АГ без НДСТ, 8,7 (6,8÷9,1) против 11,1 (9,8÷12,3) у пациенток с НДСТ ( $p < 0,01$ ).

При проведении сравнительного анализа частоты встречаемости степеней диастолической дисфункции (ДД) у 122 пациенток (99%) были выявлены нарушения функции левого желудочка (ЛЖ). Среди пациенток с АГ и НДСТ у 16 пациенток (59%) была обнаружена ДД 1 степени, а у 11 пациенток (41%), была выявлена ДД 2 степени. ДД 3 степени, соответствующая рестриктивному нарушению ДФ, не была выявлена ни в одном случае (рисунок 1).

У одной пациентки (1%), страдающей АГ без НДСТ, была обнаружена нормальная ДФ. У 69 пациенток с АГ без НДСТ (72%) была обнаружена ДД I степени, а у 26 пациенток (27%) была выявлена ДД II степени. Статистически значимых различий в частоте выявления различных степеней ДД между группами с НДСТ и без нее не было обнаружено ( $\chi^2 = 1,72$ ;  $p = 0,19$ ).

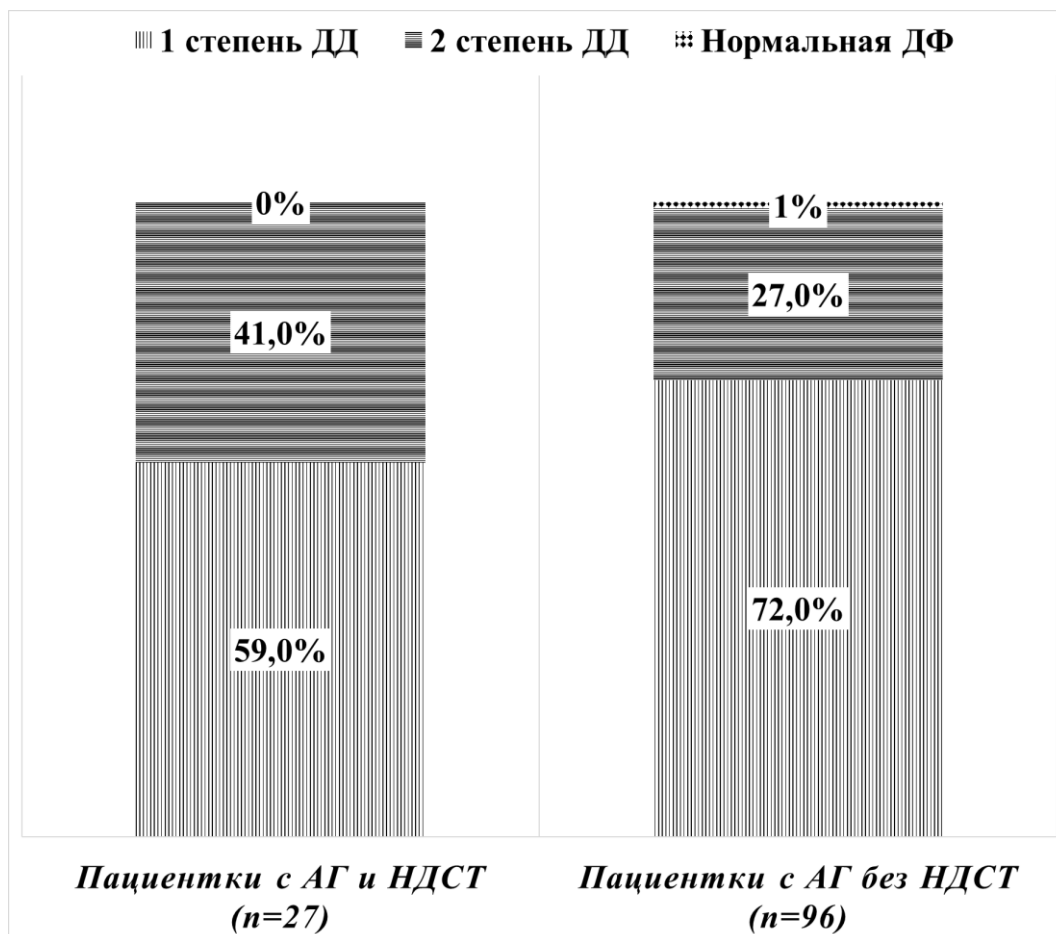


Рисунок 1 - Частота выявления различных степеней диастолической дисфункции у пациенток с АГ с НДСТ и без нее.

Несмотря на сходство в клинической картине и частоте выявления разных степеней дисфункции диастолы, при условии нормальной фракции выброса ЛЖ, рассчитанной по стандартной методике Simpson, было обнаружено, что больные с АГ и НДСТ имели более выраженное нарушение диастолической функции левого желудочка, в сравнении с пациентами с АГ, не имеющими НДСТ.

### 3.3 Структурно-геометрическое ремоделирование левого желудочка у пациенток с АГ и НДСТ

При оценке частоты выявления различных морфометрических вариантов ремоделирования миокарда ЛЖ у пациенток с НДСТ установлено, что 8 (30%) пациенток имели НГ ЛЖ, в 3 (10%) случаях установлено КР ЛЖ, в 8 (30%) случаях установлена КГ ЛЖ, в 8 (30%) случаях выявлена ЭГ ЛЖ. Среди пациенток с артериальной гипертензией, не имеющих НДСТ, НГ ЛЖ выявлена в 26 (27%) случаях, в 6 (6%) случаях выявлено КР ЛЖ, в 26 (27%) случаях выявлена КГ ЛЖ и в 38 (40%) случаях верифицирована ЭГ ЛЖ, различия между группами незначимы (таблица 4).

Таблица 4 - Частота выявления различных морфометрических вариантов ремоделирования миокарда левого желудочка

Вариант ремоделирования	Вся выборка (n=123)	АГ с НДСТ (n=27)	АГ без НДСТ (n=96)	$\chi^2$ ; p
НГ ЛЖ, n (%)	34 (28%)	8 (30%)	26 (27%)	0,07;0,79
КР ЛЖ, n (%)	9 (7%)	3 (10%)	6 (6%)	0,67;0,41
КГ ЛЖ, n (%)	34 (28%)	8 (30%)	26 (27%)	0,07;0,79

ЭГ ЛЖ, n (%)	46 (37%)	8 (30%)	38 (40%)	0,91;0,34
--------------	----------	---------	----------	-----------

Примечание: значения представлены в виде абсолютных чисел, (%)

Сокращения: КР – концентрическое ремоделирование, КГ – концентрическая гипертрофия, ЛЖ – левый желудочек, НГ – нормальная геометрия, ЭГ – эксцентрическая гипертрофия.

Исследование, проведенное на группе пациенток с АГ, ассоциированной с НДСТ, показало, что кальцификация створок митрального и аортального клапанов была обнаружена в 7 (26%) случаях. В группе пациенток с АГ без НДСТ это число составило 16 (17%). Дополнительно было выявлено, что кальцинаты в фиброзных кольцах были обнаружены в 19 (70%) случаях у пациенток с АГ и НДСТ и в 85 (89%) случаях у пациенток без НДСТ ( $\chi^2=4,71$ ;  $p=0,03$ ), различия статистически значимы (таблица 5).

Таблица 5 - Кальцификация клапанов и фиброзных колец сердца у пациенток с АГ и НДСТ

Показатель	АГ с НДСТ (n=27)	АГ без НДСТ (n=96)	$\chi^2$ ; p
Кальцинаты клапанов сердца, n (%)	7 (26%)	16 (17%)	1,12; 0,29
Кальцинаты клапанных колец сердца, n (%)	19 (70%)	85 (89%)	4,71; 0,03

Примечание: значения представлены в виде абсолютных чисел, (%)

Текущий раздел подтверждает связь между наличием АГ и НДСТ с кальцификацией створок митрального и аортального клапанов. При этом наличие НДСТ увеличивает риск развития кальциноза клапанов, но не влияет на распределение кальцинов в фиброзных кольцах.

## ГЛАВА 4

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С АГ И НДСТ

Для оценки особенностей церебрального кровотока у пациенток с НДСТ проведена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) артерий брахиоцефальной зоны, из исследования на данном этапе были исключены 3 пациентки, перенесшие ОНМК. Увеличение ТКИМ установлено в 18 (67%) случаях у пациенток с АГ, ассоциированной с НДСТ, и в 63 (65%) случаях у больных с АГ без НДСТ, различия незначимы. Атеросклеротические бляшки выявлены у 17 (68%) пациенток с АГ, ассоциированной с НДСТ, и у 62 (67%) пациенток с АГ без НДСТ.

#### 4.1 Макроангиопатия в исследуемых группах

В исследуемых группах выявлены макрососудистые изменения в виде С- и S-образной извитости внутренней сонной артерии (ВСА), общей сонной артерии (ОСА) и извитости позвоночной артерии (ПА) (таблица 6), что указывает на ремоделирование сосудистой стенки, направленное на поддержание необходимого внутрипросветного давления крови и сохранение системы ауторегуляции кровотока у пациенток исследуемых групп.

Таблица 6 - Наличие макроангиопатий БЦА у пациенток с НДСТ и без НДСТ

Сосуд	Пациенты с нДСТ (n=27)	Пациентки без нДСТ (n=93)	p
ОСА	2 (7%)	4 (4%)	$\chi^2=0,88$ , df=1, p=0,35
ВСА	3 (11%)	8 (8%)	$\chi^2=0,20$ , df=1, p=0,65
ПА	8 (30%)	9 (9 %)	$\chi^2=5,77$ , df=1, p=0,02

Примечание: значения представлены в виде абсолютных чисел, (%)

Однако более высокая частота регистрируемой извитости позвоночной артерии - в 8 (30%) случаях у пациенток с АГ и НДСТ против 9 (9%) случаев у пациенток с АГ без НДСТ ( $\chi^2=5,77$ ,  $df=1$ ,  $p=0,02$ ) - позволяет предположить более значимое снижение упруго-эластических свойств артерий у последних.

#### 4.2 Результаты ультразвукового доплерографического исследования церебрального кровотока в исследуемых группах

При оценке скоростных характеристик кровотока на экстракраниальном уровне в бассейнах ОСА и ВСА установлено сохранение адекватного кровотока в исследуемом бассейне среди пациенток как с НДСТ, так и без нее. Аналогичные результаты получены и в отношении кровотока в СМА, на что указывает повышение показателей напряжения стенки СМА (PI) в ответ на снижение кровотока на интракраниальном уровне. Представленные данные свидетельствуют о ремоделировании сосудистой стенки и сохранении миогенного механизма ауторегуляции сосудистого тонуса на экстракраниальном уровне в бассейне ОСА и ВСА. На интракраниальном уровне каротидного бассейна у пациентов исследуемых групп наблюдались компенсаторные реакции, направленные на поддержание стабильности перфузии головного мозга (таблица 7).

Таблица 7 - Показатели УЗДГ БЦА в исследуемых группах.

Сосуд	Параметр	Пациенты с НДСТ (n=27)		Пациентки без НДСТ (n=93)		p	
		Слева	Справа	Слева	Справа	Слева	Справа
ОСА	Vs, см/с	70,0 (60,0÷74, 0)	64,0 (58,0÷76 ,0)	66,0 (58,0÷76 ,0)	68,0 (54,0÷7 8,0)	0,942	0,951
	Vd, см/с	21,0	20,00	20,00	19,04	0,684	0,793

		(17,0÷23,0)	(16,82÷23,80)	(17,3÷22,0)	(17,0÷23,00)		
	RI	0,70 (0,67÷0,73)	0,70 (0,67÷0,74)	0,69 (0,66÷0,73)	19,0 (17,0÷23,0)	0,670	0,350
	PI	1,08 (1,01÷1,15)	1,08 (1,01÷1,17)	1,05 (0,99÷1,15)	1,03 (1,00÷1,13)	0,614	0,357
BCA	Vs, cm/c	60,0 (56,0÷75,0)	61,00 (50,0÷80,00)	63,0 (54,0÷74,0)	60,0 (50,0÷74,0)	0,990	0,594
	Vd, cm/c	26,5 (23,7÷31,6)	25,0 (20,7÷32,0)	24,5 (21,9÷29,0)	24,0 (20,1÷25,9)	0,314	0,367
	RI	0,60 (0,58÷0,63)	0,59 (0,57÷0,62)	0,60 (0,57÷0,69)	0,60 (0,57÷0,63)	0,902	0,645
	PI	0,86 (0,82÷0,88)	0,84 (0,80÷0,90)	0,86 (0,80÷0,92)	0,86 (0,80÷0,91)	0,991	0,674
IIA	Vs, cm/c	40,0 (32,0÷49,0)	40,0 (36,0÷46,0)	40,0 (36,0÷49,00)	40,0 (35,0÷46,00)	0,301	0,912
	Vd, cm/c	14,0 (10,2÷16,0)	17,0 (14,0÷19,0)	15,0 (13,0÷17,0)	14,0 (11,0÷18,0)	0,237	0,049
	RI	0,65	0,62	0,66	0,67	0,497	0,154

		(0,55÷0,69)	(0,53÷0,68)	(0,63÷0,70)	(0,60÷0,71)		
	PI	0,96 (0,75÷1,05)	0,91 (0,77÷0,99)	1,14 (1,07÷1,16)	0,98 (0,92÷1,08)	0,493	0,001
СМА (n=79)	Vs, см/с	69,0 (62,0÷74,0)	71,0 (59,0÷75,0)	66,0 (58,0÷70,5)	68,0 (60,0÷75,5)	0,343	0,241
СМА (n=79)	Vd, см/с	33,0 (28,00÷35,5)	34,0 (26,00÷36,0)	29,0 (23,50÷32,0)	27,5 (25,00÷33,0)	0,029	0,037
	RI	0,52 (0,45÷0,64)	0,55 (0,46÷0,69)	0,66 (0,51÷0,73)	0,63 (0,55÷0,79)	0,102	0,234
	PI	0,79 (0,71÷0,87)	0,77 (0,70÷0,90)	0,86 (0,81÷0,97)	0,92 (0,84÷1,03)	0,033	0,001

Примечание: значения представлены в виде Медианы (Q1÷Q3)

Оценка скоростных характеристик кровотока в ПА выявила статистически значимое снижение Vd на фоне низких значений пульсационного индекса правой позвоночной артерии у пациенток с НДСТ, что может являться следствием участия позвоночных артерий в экстрацеребральной и интрацеребральной циркуляции на фоне более значимого снижения упруго-эластических свойств артерий. В условиях сниженного кровотока по СМА позвоночные артерии у пациенток с НДСТ в качестве шунта обеспечивают сохранение регионарного кровотока головного мозга на достаточном уровне.



## ГЛАВА 5

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЫВОРОТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ММП-9 И ТИМП-1 У ПАЦИЕНТОВ С АГ, АССОЦИИРОВАННОЙ С НДСТ И У ПАЦИЕНТОК С АГ БЕЗ НДСТ

#### 5.1 Общая характеристика исследуемой группы

Следующим этапом в исследовании стал поиск биохимических маркеров, отражающих состояние сердечно-сосудистой системы у женщин в постменопаузальном периоде, имеющих АГ, ассоциированную с НДСТ. С этой целью выбраны маркеры деградации коллагена сердечно-сосудистой системы: ММП-9 и ТИМП-1. Сывороточная концентрация ММП-9 и ТИМП-1 была доступна у 84 пациенток. Сформированы 2 группы сравнения: 22 пациентки с АГ, ассоциированной с НДСТ, и 62 пациентки с АГ без НДСТ. Клиническая характеристика пациенток, включенных в данное исследование представлена в таблице 8.

Таблица 8 - Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование

Показатель	Вся выборка (n=84)	АГ и НДСТ (n=22)	АГ без НДСТ (n=62)	p
Возраст, лет	67 (65÷70)	67 (64÷70)	67 (65÷71)	0,24
Продолжительность постменопаузы, лет	18 (16÷21)	18 (16÷21)	18 (15÷22)	0,74
Стадия гипертонической болезни, n (%)				
1 стадия	3 (3%)	1 (4%)	2 (4%)	$\chi^2=0,15$ p=0,70

2 стадия	32 (38%)	7 (32%)	25 (40%)	$\chi^2=0,20$ $p=0,65$
3 стадия	49 (58%)	14 (64%)	35 (56%)	$\chi^2=0,11$ $p=0,74$
Степень артериальной гипертензии, n (%)				
1 степень	16 (19%)	4 (18%)	12 (19%)	$\chi^2=0,04$ $p=0,84$
2 степень	24 (29%)	9 (51%)	15 (24%)	$\chi^2=1,48$ $p=0,22$
3 степень	44 (52%)	9 (32%)	35 (56%)	$\chi^2=1,01$ $p=0,31$
ИБС, n (%)	19 (22%)	6 (27%)	13 (21%)	$\chi^2=0,10$ $p=0,76$
ТИА, n (%)	3 (3%)	2 (9%)	1 (2%)	$\chi^2=0,15$ $p=0,70$
Пароксизмальная фибрилляция предсердий, n (%)	8 (10%)	1 (4%)	7 (11%)	$\chi^2=0,25$ $p=0,61$
ХСН, n (%)	26 (31%)	6 (27%)	20 (32%)	$\chi^2=0,03$ $p=0,87$
Стадия ХСН, n (%)				
1 стадия	11 (13%)	3 (14%)	8 (13%)	$\chi^2=0,08$ $p=0,78$
2А стадия	15 (18%)	3 (14%)	12 (19%)	$\chi^2=0,08$ $p=0,78$
2Б стадия	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

3 стадия	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Функциональный класс ХСН, n (%)				
I ФК	6 (7%)	3 (14%)	3 (5%)	$\chi^2=0,80$ $p=0,37$
II ФК	18 (21%)	3 (14%)	15 (24%)	$\chi^2=0,54$ $p=0,46$
III ФК	2 (2%)	0 (0%)	2 (3%)	$\chi^2=0,002$ $p=0,97$
IV ФК	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс.

Структура медикаментозной терапии у пациенток, включенных в данный этап исследования, представлена в таблице 9.

Таблица 9 - Структура медикаментозной терапии в исследуемых группах

Препараты	Вся выборка (n=84)	АГ и НДСТ (n=22)	АГ без НДСТ (n=62)	P, df=2
иАПФ, n (%)	25 (30%)	5 (23%)	20 (32%)	$\chi^2=0,78$ $p=0,38$
БРА-II, n (%)	34 (40%)	8 (36%)	26 (42%)	$\chi^2=0,04$ $p=0,84$
БАБ, n (%)	29 (35%)	4 (18%)	25 (40%)	$\chi^2=2,61$ $p=0,11$

Препараты	Вся выборка (n=84)	АГ и НДСТ (n=22)	АГ без НДСТ (n=62)	P, df=2
Тиазидные диуретики, n (%)	30 (36%)	8 (36%)	22 (35%)	$\chi^2=0,03$ p=0,85
Препараты центрального действия, n (%)	3 (4%)	0 (0%)	3 (5%)	$\chi^2=0,15$ p=0,70
Петлевые диуретики, n (%)	3 (4%)	0 (0%)	3 (5%)	$\chi^2=0,15$ p=0,70
Антагонисты альдостерона, n (%)	2 (2%)	0 (0%)	2 (3%)	$\chi^2=0,02$ p=0,97
Ингибиторы 3-ГМГ-КоА-редуктазы, n (%)	39 (46%)	9 (41%)	30 (48%)	$\chi^2=0,13$ p=0,72
Эзетемиб, n (%)	2 (2%)	0 (0%)	2 (3%)	$\chi^2=0,02$ p=0,97
Антиагреганты, n (%)	22 (26%)	7 (32%)	15 (24%)	$\chi^2=0,17$ p=0,68

Сокращения: БАБ – бетаадреноблокаторы, БРА-II – блокаторы рецепторов ангиотензина-II 1 типа, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Медиана сывороточной концентрации ММП-9 - 2295,00 (923,60÷4114,00) нг/мл, концентрация ТИМП-1 составила - 17010,00 (16780,00÷17170,00) нг/мл, отношение ММП-9/ТИМП-1 - 0,14 (0,05÷0,24) (таблица 10).

Таблица 10 – Сывороточная концентрация ММП-9 и ТИМП-1 у пациенток с НДСТ и без нее

Показатель	Вся выборка (n=84)	АГ и НДСТ (n=22)	АГ без НДСТ (n=62)	p
ММП-9, нг/мл	2295,00 (923,60÷4114,00)	2295,00 (923,60÷4114,00)	2370,00 (1303,00÷3154,00)	0, 63
ТИМП-1, нг/мл	17010,00 (16780,00÷17170, 00)	17010,00 (16780,00÷17170,0 0)	16990,00 (16740,00÷17100,00)	0, 42
ММП- 9/ТИМП-1, усл.ед.	0,14 (0,05÷0,24)	0,14 (0,05÷0,24)	0,15 (0,08÷0,20)	0, 93

Сокращение: ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9 типа, ТИМП-1 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа.

Статистически значимых различий сывороточной концентрации ММП-9 у пациенток с АГ и НДСТ и пациенток с АГ без НДСТ не установлено.

## 5.2 Сывороточная концентрация ММП-9 и ТИМП-1 у пациенток с АГ и ИБС

Данное исследование проведено с целью выявления связи между уровнем маркеров деградации коллагена и хроническими неинфекционными заболеваниями. У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) обнаружены более высокие значения ММП-9 в сыворотке крови и соотношения ММП-9/ТИМП-1 ( $p=0,02$ ). Эти изменения указывают на увеличение активности маркеров деградации коллагена у пациентов с артериальной гипертензией и ИБС. Таблица 11 содержит данные о сывороточных уровнях ММП-9 и ТИМП-1.

Таблица 11 – Сывороточная концентрация ММП-9 и ТИМП-1 у пациенток с АГ и ИБС и пациенток с АГ без ИБС

Показатель	АГ и ИБС (n=19)	АГ без ИБС (n=65)	p
ММП-9, нг/мл	3019,00 (1941,00÷4604,00)	2192,00 (993,40÷3143,00)	0,02
ТИМП-1, нг/мл	17020,00 (16780,00÷17050,00)	16990,00 (16750,00÷17130,00)	0,88
ММП-9/ТИМП-1, усл.ед.	0,19 (0,11÷0,29)	0,14 (0,06÷0,19)	0,04

Сокращение: ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9 типа, ТИМП-1 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа.

Посредством однофакторного ANOVA анализа выявлено значимое снижение концентрации ММП-9 у пациенток с ИБС, получающих БРА – II 1 типа (рисунок 2<sub>[ДМБ1]</sub>).

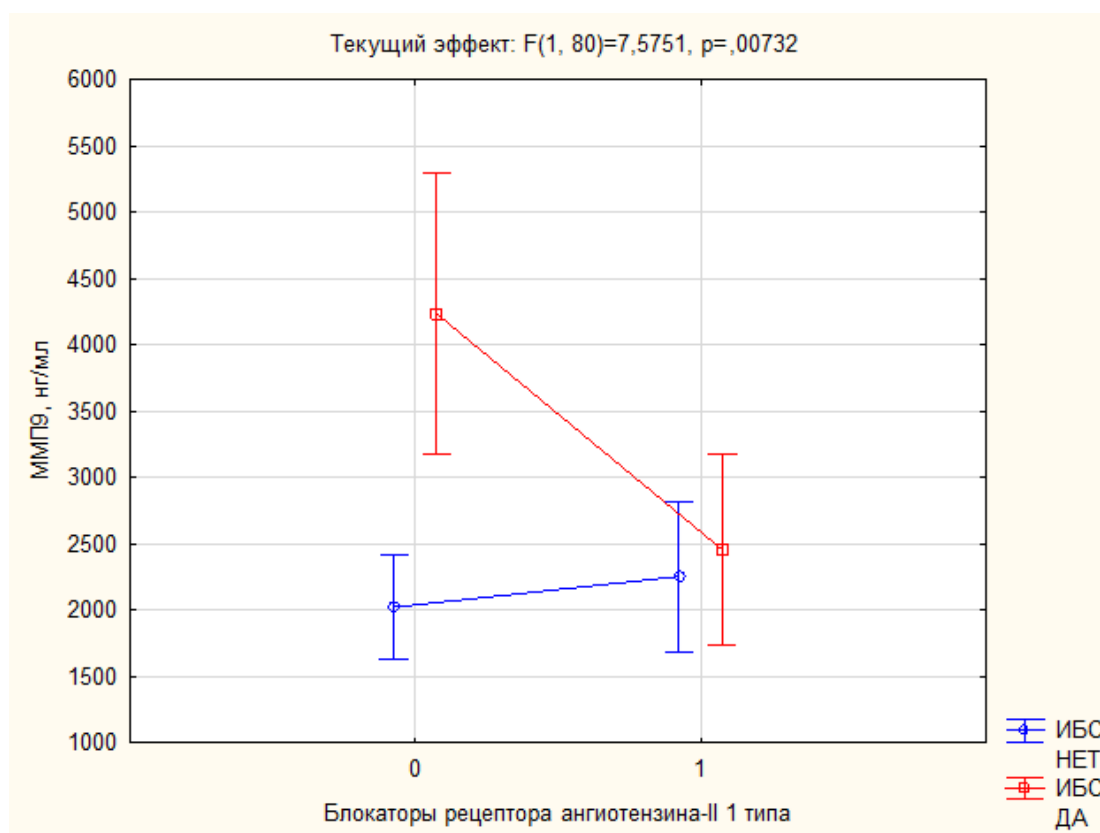


Рисунок 2 – Сывороточная концентрация ММП-9 у пациенток с ИБС и без ИБС в зависимости от наличия терапии БРА-II.

Данная ассоциация может свидетельствовать в пользу гипотезы о том, что БРА-II значимо влияют на активность процессов деградации коллагена сосудистой стенки.

### 5.3 Сывороточная концентрация ММП-9 и ТИМП-1 у пациенток с ремоделированием миокарда

При оценке показателей эхокардиографии пациенток, включенных в исследование, выявлены изменения, свидетельствующие о структурно-функциональном ремоделировании ЛЖ и ДД (таблица 12).

Таблица 12 - Морфофункциональные параметры миокарда ЛЖ у пациенток, включенных в исследование

Показатель	Вся выборка (n=84)
ПЗР ЛП, мм	45,0 (36,0 ÷ 51,0)
Индексированный объем ЛП, мл/м <sup>2</sup>	32,00 (25,4 ÷ 38,2)
Индексированный объем ПП, мл	23,00 (17,0 ÷ 29,0)
КДО, мл	100,0 (89,0 ÷ 110,0)
КСО, мл	32,0 (25,5 ÷ 36,0)
Толщина МЖП, мм	10,0 (9,25 ÷ 11,0)
ОТЗСЛЖ, мм	0,40 (0,36 ÷ 0,44)
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	101,0 (91,0 ÷ 114,0)
УО, мл	68,5 (59,5 ÷ 74,0)
ФВ, %	67,0 (62,0 ÷ 70,0)
ФУ, %	39,0 (36,5 ÷ 40,5)
Е, см/с	65,0 (55,5 ÷ 74,5)
А, см/с	74,0 (64,0 ÷ 91,0)
Е/А	0,83 (0,68 ÷ 1,09)
е'	6,4 (5,2 ÷ 7,1)
Е/е'	9,8 (6,9 ÷ 11,4)

DT, мс	200,0 (174,5÷226,5)
КДД, мм рт.ст	7,00 (6,11÷9,35)
КДНС, дин/см <sup>2</sup>	7,14 (6,28÷10,00)

Примечание: значения представлены в виде Медианы [Q25÷Q75]

Сокращения: ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, КДД – конечно-диастолическое давление, КДНС – конечное диастолическое напряжение стенки левого желудочка, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ОТ ЗСЛЖ – относительная толщина задней стенки левого желудочка, ПЗР – передне-задний размер, ПП – правой предсердие, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса, ФУ – фракция укорочения, А – пиковая скорость поздне-диастолического наполнения левого желудочка, DT – deceleration time (время замедления раннего диастолического наполнения), Е – пиковая скорость ранне-диастолического наполнения левого желудочка, е' — ранняя диастолическая скорость движения митрального кольца, Е/А – отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости поздне-диастолического наполнения левого желудочка, Е/е' – показатель давления наполнения левого желудочка.

При оценке морфометрических вариантов ремоделирования миокарда левого желудочка установлено, что нормальную геометрию имели 29 (35%) пациенток, у 6 (7%) пациенток выявлено концентрическое ремоделирование миокарда, в 21 (25%) случае выявлена концентрическая гипертрофия миокарда, в 28 (33%) случаях установлена эксцентрическая гипертрофия миокарда.

Структура сердечно-сосудистых заболеваний и медикаментозной терапии статистически значимых различий у пациенток с различными вариантами ремоделирования миокарда не имела (таблица 13).

Таблица 13. - Клиническая характеристика пациенток с различными вариантами ремоделирования миокарда

Показатель	НГ (n=29)	КР (n=6)	КГ (n=21)	ЭГ (n=28)	p
Возраст, лет	68,0 (65,0÷70,0)	66,5 (63,0÷70,0)	68,0 (67,0÷70,0)	67,0 (64,5 ÷70,0)	0,68



Продолжительность постменопаузы, лет	20,0 (17,0 ÷22,0)		17,0 (16,0 ÷23,0)		17,0 (15,0 ÷20,0)		17,5 (15,5 ÷22,0)		0,19
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Стадия гипертонической болезни									
1 стадия	1	3	0	0	1	5	1	4	0,69
2 стадия	11	38	2	33	9	43	10	36	
3 стадия	17	59	4	67	11	52	17	61	
Степень артериальной гипертензии									
1 степень	10	34	0	0	3	14	3	11	0,20
2 степень	8	28	1	17	8	38	5	18	
3 степень	11	38	5	83	10	48	18	64	
ИБС	6	21	2	33	5	24	6	21	0,92
Стенокардия напряжения	6	21	2	33	5	24	6	21	0,92
ТИА	0	0	1	17	1	5	1	4	0,24
Пароксизмальная фибрилляция предсердий	4	14	0	0	3	14	1	4	0,37
Хроническая сердечная недостаточность	7	24	2	33	6	29	11	39	0,51
1 стадия	3	10	1	17	2	10	5	18	0,25
2А стадия	4	14	1	17	4	19	6	21	
2Б стадия	0	0	0	0	0	0	0	0	
3 стадия	0	0	0	0	0	0	0	0	
I ФК	2	7	0	0	1	5	3	11	0,07
II ФК	5	17	1	17	5	24	7	25	
III ФК	0	0	1	17	0	0	1	4	

IV ФК	0	0	0	0	0	0	0	0	
иАПФ	7	24	2	33	10	48	6	21	0,16
БРА-II	11	38	1	17	8	38	14	50	0,46
БАБ	7	24	0	0	8	38	14	50	0,06
Тиазидные диуретики	10	34	2	33	9	43	9	32	0,90
Препараты центрального действия	0	0	0	0	1	5	2	7	0,49
Петлевые диуретики	1	3	0	0	0	0	2	7	0,56
Антагонисты альдостерона	1	3	0	0	0	0	1	4	0,69
Ингибиторы 3-ГМГ- КоА-редуктазы	10	34	3	50	8	38	18	64	0,44
Эзетемиб	0	0	0	0	1	5	1	4	0,56
Антиагреганты	5	17	2	33	7	33	8	29	0,79

Сокращения: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, БАБ – бетаадреноблокаторы, БРА-II – блокаторы рецепторов ангиотензина-II 1 типа, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Посредством критерия Краскел-Уоллис выявлены статистически значимые различия сывороточной концентрации ММП-9 у пациенток с различными структурно – геометрическими вариантами ремоделирования (рисунок 3).

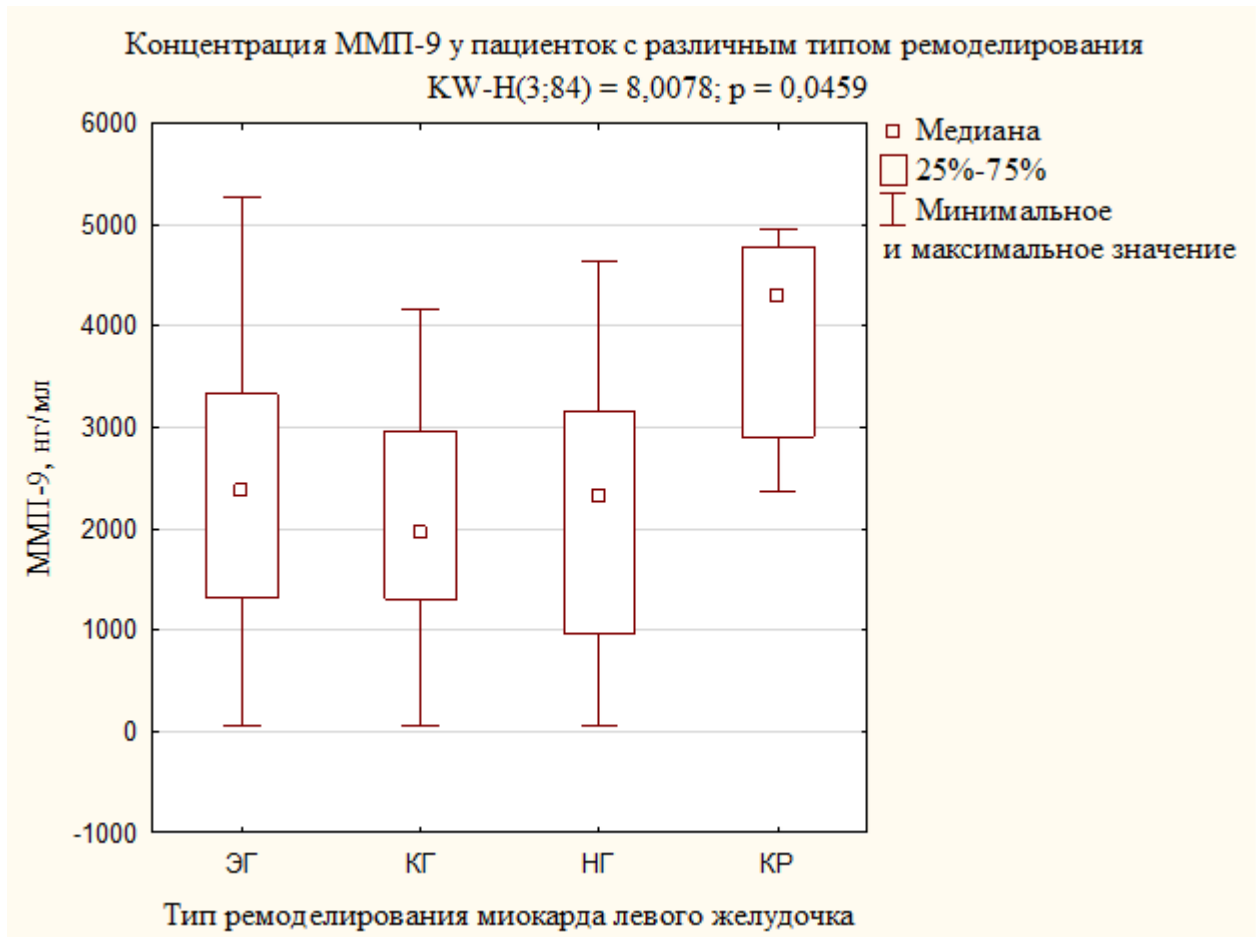


Рисунок 3 – Сывороточная концентрация ММП-9 у пациенток с ремоделированием ЛЖ.

Сокращения: НГ – нормальная геометрия, КР – концентрическое ремоделирование, КГ – концентрическая гипертрофия, ЛЖ – левый желудочек, ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9 типа, ЭГ – эксцентрическая гипертрофия.

При оценке концентрации ТИМП-1 у пациенток с ремоделированием миокарда статистически значимых различий не установлено (рисунок 4).



Рисунок 4 – Сывороточная концентрация ТИМП-1 у пациенток с ремоделированием ЛЖ.

Сокращения: НГ – нормальная геометрия, КР – концентрическое ремоделирование, КГ – концентрическая гипертрофия, ЛЖ – левый желудочек, ТИМП-1 - тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа, ЭГ – эксцентрическая гипертрофия.

При использовании критерия Краскела-Уоллиса установлено, что пациентки с концентрическим ремоделированием миокарда имели значимое увеличение отношения ММП-9/ТИМП-1 ( $p=0,02$ ) (рисунок 5).

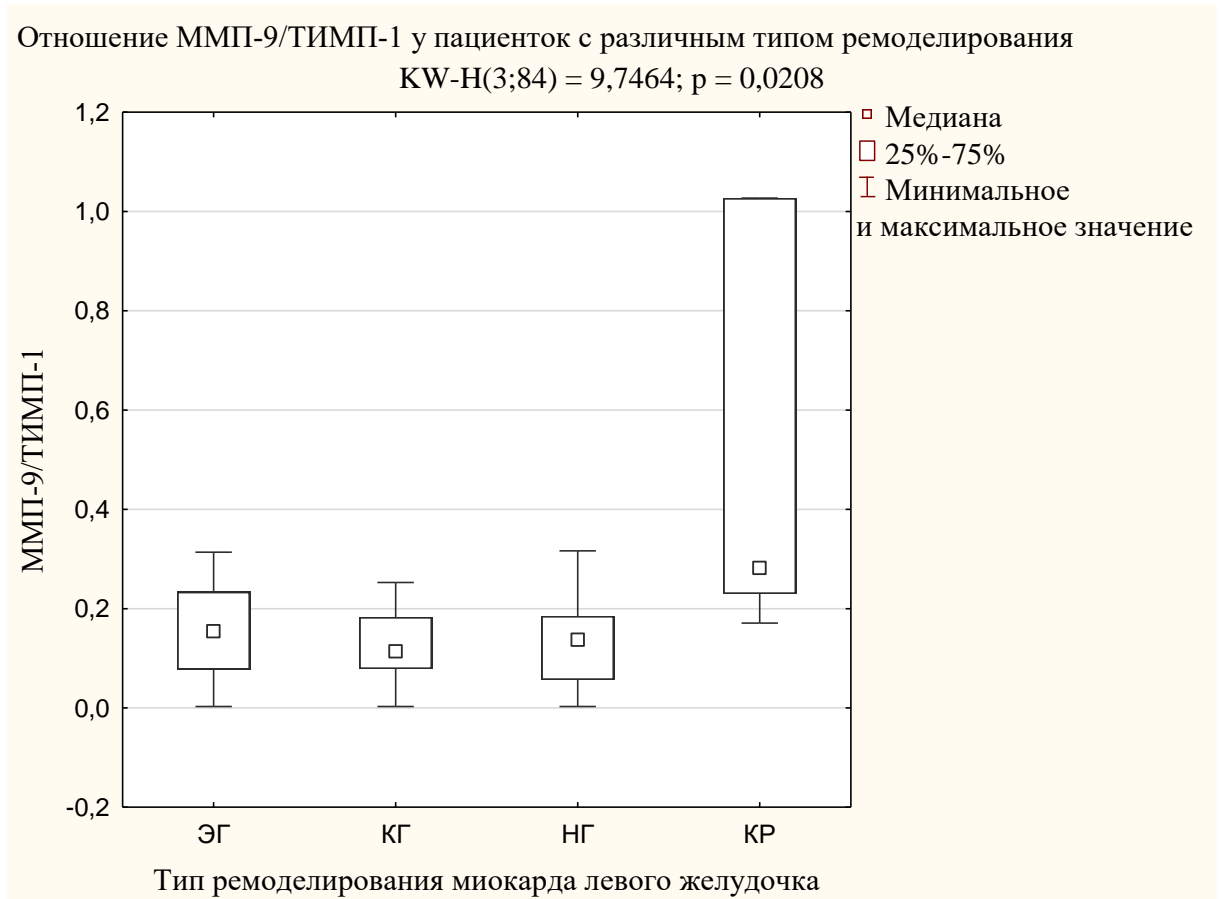


Рисунок 5 – Отношение ММП-9/ТИМП-1 у пациенток с ремоделированием ЛЖ.  
*Примечание:* КР – концентрическое ремоделирование, КГ – концентрическая гипертрофия, ЛЖ – левый желудочек, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа, ЭГ – эксцентрическая гипертрофия

#### 5.4 Сывороточная концентрация ММП-9 и ТИМП-1 у пациенток с ДД ЛЖ

ДД выявлена у всех пациенток, включенных в исследование: I степень выявлена у 25 (30%) пациенток, II степень определена в 59 (70%) случаях.

При оценке структуры коморбидной патологии и медикаментозной терапии статистически значимых различий у пациенток с различной степенью ДД ЛЖ не выявлено (таблица 14).

Таблица 14 - Клиническая характеристика пациенток с различной степенью ДД

Показатель	I степень ДД (n=59)		II степень ДД (n=25)		p
	абс.	%	абс.	%	
Возраст, лет	68,0 (65,0÷70,0)		68,0 (65,0÷70,0)		0,97
Продолжительность постменопаузы, лет	18,0 (15,0 ÷22,0)		18,0 (16,0 ÷20,0)		0,47
1 стадия	2	3	1	4	0,76
2 стадия	21	36	11	44	
3 стадия	36	61	13	52	
1 степень	10	17	6	24	0,88
2 степень	19	32	5	20	
3 степень	30	51	14	56	
ИБС	12	20	7	28	0,44
Стенокардия напряжения	12	20	7	28	0,44
ТИА	2	3	1	4	0,15
Пароксизмальная фибрилляция предсердий	5	8	3	12	0,80
Хроническая сердечная недостаточность	18	31	8	32	0,79
1 стадия	7	12	4	16	0,89
2А стадия	11	19	4	16	
2Б стадия	0	0	0	0	
3 стадия	0	0	0	0	
I ФК	5	8	1	4	0,57
II ФК	12	20	6	24	
III ФК	1	2	1	4	
IV ФК	0	0	0	0	
иАПФ	19	32	6	24	0,20

Показатель	I степень ДД (n=59)		II степень ДД (n=25)		p
БРА-II	25	42	9	36	0,59
БАБ	23	39	6	24	0,19
Тиазидные диуретики	24	41	6	24	0,37
Препараты центрального действия	2	3	1	4	0,89
Петлевые диуретики	3	5	0	0	0,25
Антагонисты альдостерона	2	3	0	0	0,65
Ингибиторы 3-ГМГ-КоА-редуктазы	29	49	10	40	0,50
Эзетемиб	1	2	1	4	0,51
Антиагреганты	16	27	6	24	0,50

**Сокращения:** ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, БАБ – бетаадреноблокаторы, БРА-II – блокаторы рецепторов ангиотензина-II 1 типа, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Посредством критерия Краскел-Уоллис определены статистически значимые различия концентрации ММП-9 у пациенток с I и II степенью ДД (рисунок 6).

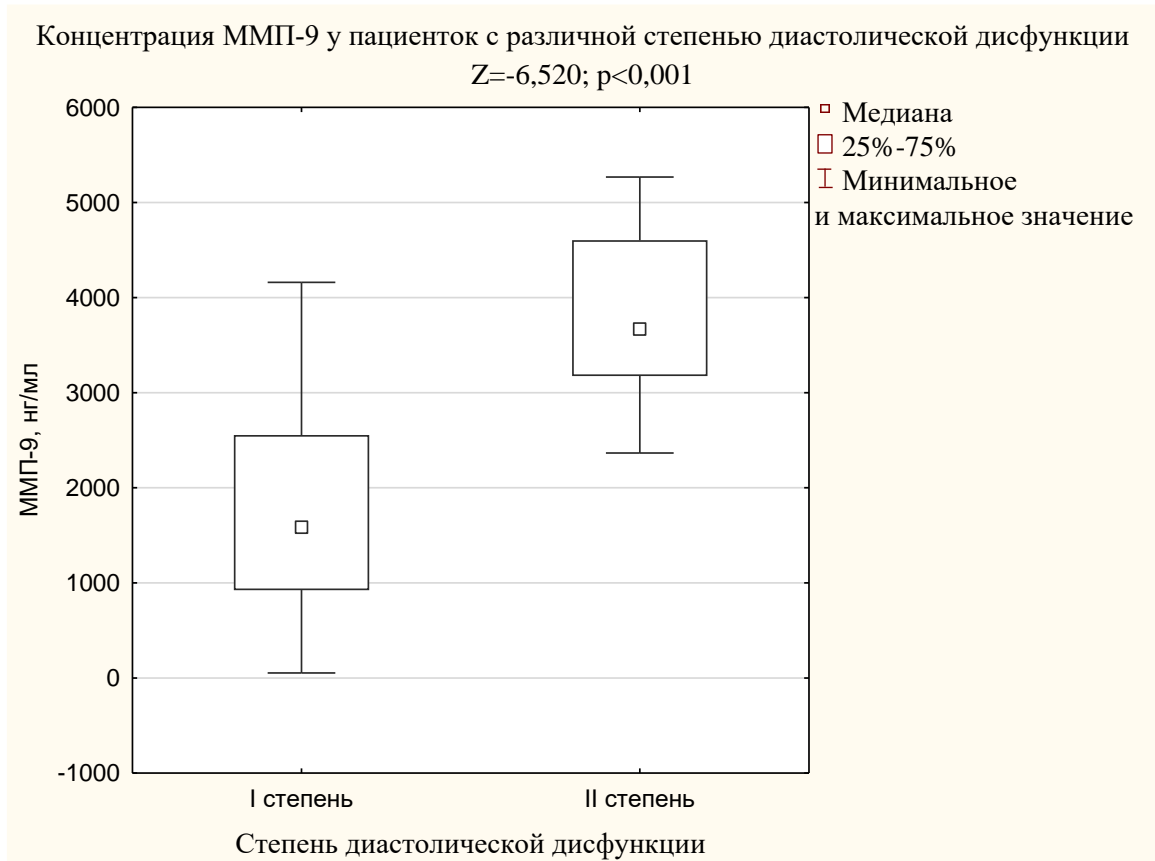


Рисунок 6 – Сывороточная концентрация ММП-9 у пациенток с ДД ЛЖ  
 Сокращения: ММП-9 - матриксная металлопротеиназа 1 типа

Соотношение ММП-9/ТИМП-1 у пациенток с II степенью ДД значительно выше, чем у пациенток с I степенью (таблица 15).

Таблица 15 - Сывороточная концентрация ММП-9 и ТИМП-1 у пациенток с диастолической дисфункцией

Показатель	I степень ДД (n=59)		II степень ДД (n=25)		p, Манна-Уитни
	ME(Q1÷Q3)	[95% CI]	ME(Q1÷Q3)	[95% CI]	
ММП-9, нг/мл	1583,00 (923,60÷2555,00)	911,92 - 1316,34	3669,00 (3174,00÷4604,00)	628,11- 1119,07	p<0,001



Показатель	I степень ДД (n=59)		II степень ДД (n=25)		p, Манна-Уитни
	ME(Q1÷Q3)	[95% CI]	ME(Q1÷Q3)	[95% CI]	
ТИМП-1, нг/мл	17000,00 (16750,00÷17130,00)	2743,00 - 3959,47	16990,00 (16770,00÷17120,00)	4223,45 - 7524,65	P=0,72
ММП-9/ТИМП-1, усл.ед.	0,10 (0,05÷0,16)	2,54- 3,66	0,23 (0,19÷0,29)	6,33- 11,28	p<0,001

Сокращения: ДД – диастолическая дисфункция, ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9 типа.

Проведенное исследование свидетельствует в пользу гипотезы о значимом влиянии ферментов, обуславливающих деградацию коллагена на развитие ДД и ремоделирования ЛЖ.

### 5.5 Клинический случай 1

Пациентка Ш., 65 лет.

Обратилась на прием с жалобами на головную боль давящего характера, локализованную в затылочной и височных областях, умеренной интенсивности, постоянную, головокружение, шум в ушах и одышку при интенсивных физических нагрузках: бег, подъем на 5 этаж и выше.

Анамнез заболевания: Коронарный анамнез – давящие боли за грудиной, возникающие при подъеме по лестнице на 4-5 этаж или беге, иррадиирующие в левое плечо, продолжительностью 3-5 минут, купируются при прекращении нагрузки, приёмом нитроглицерина. Впервые боли за грудиной отметила в возрасте

60 лет, частота приступов до 1 раза в месяц, в течение последнего месяца приступы возникают 2-3 раза в неделю, возросла потребность в нитроглицерине. Подъемы артериального давления в течение 27 лет, возраст дебюта – 48 лет. Максимальные значения артериального давления - 190/110 мм рт. ст., адаптирована к 150/90 мм рт. ст. Антигипертензивную терапию до обращения на приём получала по требованию: каптоприл 25 мг, сублингвально. В связи с появлением одышки и снижением толерантности к физическим нагрузкам в течение последнего месяца обратилась на специализированный прием по менопаузе.

Экспертные анамнез: пенсионер. Стойкой утраты трудоспособности не установлено.

Анамнез жизни: постоянно проживает в г. Екатеринбурге. Образование высшее, пенсионер. Замужем, 2 взрослых ребенка.

Гинекологический анамнез: менархе - 12 лет, менструальный цикл установился через 2 года, регулярный, 25-28 дней, кровотечение по 5 дней. Беременностей – 17: родов – 2, абортов – 15, выкидыши - 0, внематочная беременность - 0. Нарушение цикла и появление «приливов» с 49 лет. Менопауза с 48 лет, индуцированная. Постменопаузальную гормональную терапию не получала. Хронические заболевания: гонартроз установлен более 10 лет назад, сахарный диабет 2 типа в течение 10 лет, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, язвенная болезнь ДПК в анамнезе, миопия, варикозная болезнь вен нижних конечностей.

Туберкулез, вирусный гепатит, венерические заболевания, ВИЧ отрицает. Травмы: перелом лучевой кости в анамнезе.

Аллергоанамнез: бытовые и пищевые аллергии отрицает, реакций непереносимости лекарственных препаратов не было.

Наследственный анамнез: наличие инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения у родственников первой линии до 55 лет отрицает.

Гемотрансфузий не было.

Вредные привычки: курение и употребление алкоголя отрицает.

Данные физикального исследования:

Рост 161 см. Вес 86 кг. ИМТ=33,2 кг/м<sup>2</sup>. ОТ = 108 см. ОБ = 113 см. ОТ/ОБ=0,96.

Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Конституция гиперстеническая. Кожные покровы физиологической окраски, обычной влажности. Видимые слизистые оболочки и склеры бледные. Выраженность подкожно-жировой клетчатки избыточная. Периферических отеков нет. Щитовидная железа при пальпации эластичная, не увеличена. Лимфоузлы не увеличены.

Опорно-двигательный аппарат: рост-весовой показатель - 0,53, размах рук – 158 см, отношение размаха рук к росту – 0,98, продольное плоскостопие.

Органы дыхания: Форма грудной клетки соответствует конституции. В акте дыхания участвует симметрично. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Перкуторно ясный легочный звук. При аускультации дыхание везикулярное. Хрипов нет.

Сердечно-сосудистая система: Область сердца не изменена. Границы относительной тупости сердца расширены влево +3 см от средне-ключичной линии. При аускультации тоны сердца приглушены. Ритм правильный. ЧСС 80 ударов в 1 минуту. Отмечается акцент II тона над аортой. Шумов в сердце нет. Пульсация артерий нормальная, симметричная. Пульс 80 ударов в 1 минуту. Дефицита пульса нет. Наполнение удовлетворительное. АД на верхних конечностях справа 154/96 мм рт.ст., слева 151/97 мм рт.ст.

Система органов пищеварения: Язык чистый, влажный. Живот симметричен, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки. При пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Размеры печени по Курлову (0) 11\*8\*7 см.

Мочевыделительная система: Поясничная область не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Почки, мочевой пузырь не пальпируются.

Результаты исследований:

Лабораторные методы исследования:

Биохимический анализ крови: АСТ - 16,9 МЕ/л, АЛТ - 16,7 МЕ/л, глюкоза – 8,5 ммоль/л, HbA1C – 7,19%, креатинин - 69,5 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ), рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ (2019) – 79 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Липидный спектр: общий холестерин – 5,73 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,80 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,45 ммоль/л, триглицериды – 1,06 ммоль/л.

Тиреотропный гормон – 1,14 мМЕ/мл.

Значения мозгового натрийуретического пептида - 230,9 пг/мл.

Концентрация ММП-9 – 5267 нг/мл, ТИМП-1 – 16780 нг/мл, отношение ММП-9/ТИМП-1 - 0,31.

Инструментальные методы исследования:

На ЭКГ регистрируется синусовый ритм с ЧСС 76 ударов в 1 минуту. ЭКГ без выраженной патологии.

По данным эхокардиографии выявлены признаки атеросклероза корня аорты. Замедление релаксации левого желудочка. Выявлена апикальная хорда левого желудочка.

Толщина МЖП - 11 мм, ОТ ЗСЛЖ – 0,42 см, диастолический размер правого желудочка – 4,8 см, конечный диастолический размер левого желудочка – 4,2 см, конечный систолический размер левого желудочка – 3,0 см, фракция выброса (м-режим) - 57%, диастолическая дисфункция левого желудочка (E=0,82 м/с, A=0,70 м/с, E/A=1,17, DT=160 мс) II степени. Установлена эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка.

По данным УЗДГ БЦА установлено утолщение ТКИМ до 1,3 мм, выявлены стенозирующие АСБ в левой ОСА – 2,6 мм (50% стеноза по диаметру).

На основании клинических, анамнестических данных, результатов осмотра, анализа лабораторных и инструментальных методов исследования установлен  
Диагноз:

ИБС. Стенокардия напряжения, II функциональный класс. Гипертоническая болезнь с ассоциированным клиническим состоянием: ИБС, ХСН (III стадии), 3

степени, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность 2а стадии стадии, II функциональный класс.

Абдоминальное ожирение I степени (ИМТ=33,2 кг/м<sup>2</sup>).

Двусторонний гонартроз. ФНС I функциональный класс.

Постменопаузальный синдром, тяжелой степени тяжести.

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

Сахарный диабет 2 типа, целевые значения HbA1C,7,0%, целевые значения не достигнуты.

Лечение:

1. Даны рекомендации по изменению образа жизни, направленные на снижение массы тела; рекомендовано снижение соли в суточном рационе до 3 грамм.

2. Азилсартан 20 мг 1 раз в сутки утром ежедневно.

3. Бисопролол 2,5 мг 1 раз в сутки утром ежедневно.

4. Розувастатин 20 мг 1 раз в сутки вечером ежедневно.

5. Клопидогрель 75 мг 1 раз в сутки вечером ежедневно.

6. Метформин 1000 мг 1 раз в сутки вечером ежедневно. Метформин назначен эндокринологом.

Пациентка продемонстрировала высокую комплаентность. Через 1 месяц пациентка обратилась на повторный приём. Лечение переносит хорошо. Достигнуты целевые значения артериального давления. Отметила улучшение общего самочувствия (оценила на 4 балла как «хорошее»), увеличена толерантность к физической нагрузке. Объективные данные: Состояние удовлетворительное. Кожные покровы физиологической окраски, обычной влажности. Периферических отеков нет. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС 70 ударов в 1 минуту. Отмечается акцент II тона над аортой. Шумов в сердце нет. Пульс 70 ударов в 1 минуту. Дефицита пульса нет. Наполнение удовлетворительное. АД на верхних конечностях справа 116/76 мм рт.ст., слева 121/78 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Поясничная

область не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Начатую терапию рекомендовано продолжить.

У пациентки наблюдалась НДСТ, АГ и ИБС. Выявлено повышение концентрации ММП-9 и ТИМП-1, эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка и ДД ЛЖ II степени. При этом для женщин в поздней постменопаузе более характерна концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка.

**ГЛАВА 6**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ  
ПАРАМЕТРОВ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ И  
ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИМОРФИЗМОМ  
*RS5918* ГЕНА *ITGB3***

Распределение частот аллелей полиморфных локусов rs5918 соответствует закону Харди-Вайнберга. В рамках первого этапа было оценено распределение частот полиморфного варианта гена *ITGB3 T1565C* среди участниц исследования. У 65 (67%) пациенток был выявлен гомозиготный полиморфный вариант ТТ, у 29 (30%) - гетерозиготный вариант ТС, который ассоциирован с повышенным риском тромботических осложнений, а у 3 (3%) - гомозиготный полиморфный вариант СС, ассоциированный с увеличением риска развития ранних сердечно-сосудистых заболеваний [9, 59, 152].

### 6.1 Морфофункциональные параметры сердца в исследуемых группах

Медиана индексированного объема левого предсердия в 1 группе составила 40,1 (26,6÷45,0) мл/м<sup>2</sup>, во 2 группе - 41,3 (31,5÷45,0) мл/м<sup>2</sup>. Передне-задний размер ЛП у пациентов 1 группы составил 45,0 (38,0÷49,0) мм, группы контроля – 41,0 (35,0÷49,0) мм (таблица 16).

Таблица 16 - Морфофункциональные параметры диастолической функции ЛЖ у пациенток с различными полиморфными вариантами гена *ITGB3*

Показатель	Генотип ТТ <i>ITGB3</i> (n=65)	Генотип ТС/СС <i>ITGB3</i> (n=32)	P, Манна-Уитни
ПЗР ЛП, мм	45,0 (38,0÷49,0)	41,0 (35,0÷49,0)	0,2
Индексированный объем ЛП, мл/м <sup>2</sup>	40,1 (26,6÷45,0)	41,3 (31,5÷45,0)	0,51

Показатель	Генотип ТТ <i>ITGB3</i> (n=65)	Генотип ТС/СС <i>ITGB3</i> (n=32)	P, Манна-Уитни
Индексированный объем ПП, мл	23,10 (17,08÷25,97)	22,29 (15,98÷24,86)	0,95
КДО, мл	99,00 (89,00 ÷110,00)	100,00 (90,00 ÷112,00)	0,81
КСО, мл	32,00 (27,00÷ 37,00)	29,00 (25,00 ÷35,00)	0,34
Толщина МЖП, мм	10,00 (9,00 ÷11,00)	10,00 (9,50 ÷11,00)	0,79
ОТЗСЛЖ, мм	0,39 (0,35÷ 0,43)	0,39 (0,37÷0,42)	0,85
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	101,50 (94,00÷113,50)	97,00 (91,00 ÷115,00)	0,73
УО, мл	69,00 (60,00÷74,00)	67,00 (59,00÷76,00)	0,95
ФВ, %	67,00 (61,00÷70,00)	69,00 (65,00÷72,00)	0,27
ФУ, %	39,00 (36,00÷40,00)	41,25 (39,00÷42,00)	0,01
Е, см/с	65,0 (54,0÷74,0)	65,0 (58,0÷74,0)	0,81
А, см/с	75,7 (67,0÷91,0)	77,0 (58,0÷95,0)	0,28
Е/А	0,8 (0,65÷1,0)	0,97 (0,7÷1,09)	<0,01
е'	6,9 (5,8÷7,3)	8,1 (7,7÷9,6)	<0,01
Е/е'	10,0 (7,5÷11,3)	11,0 (10,0÷13,4)	<0,01
ДТ, мс	200,0 (185,0÷240,0)	200 (160,0÷ 220,0)	0,15
КДД, мм рт.ст	7,99 (6,08÷9,42)	7,19 (5,97÷10,31)	0,47



Показатель	Генотип ТТ <i>ITGB3</i> (n=65)	Генотип ТС/СС <i>ITGB3</i> (n=32)	P, Манна-Уитни
КДНС, дин/см <sup>2</sup>	7,20 (6,11÷9,97)	6,71 (4,73÷8,81)	0,59

Примечание: значения представлены в виде Медианы [Q25÷Q75]

## 6.2 Диастолическая функция в исследуемых группах

Пиковая скорость ранне-диастолического наполнения левого желудочка (Е) в группе 1 была - 65,0 (54,0÷74,0) см/с, в группе 2 - 65 (58,0÷74,0) см/с. Пиковая скорость поздне-диастолического наполнения ЛЖ (А) в 1 группе составила - 75,75 (67,0÷91,0) см/с, в группе пациенток-носительниц аллеля С в гене *ITGB3* - 77 (58,0÷95,0) см/с (таблица 18).

Отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения ЛЖ (Е) к пиковой скорости поздне-диастолического наполнения ЛЖ (А), в 1 группе – 0,8 (0,65÷1,0), во 2 группе – 0,97 (0,7÷1,09), ( $p < 0,01$ ).

Значения ранней диастолической скорости движения митрального кольца (e') среди пациенток с гомозиготным вариантом ТТ в гене *ITGB3* - 6,9 (5,8÷7,3), среди пациенток с полиморфными вариантами ТС и СС - 8,1 (7,7÷9,6), ( $p < 0,01$ ). Значения интегрального эхокардиографического соотношению Е/e' в 1 группе - 10,0 (7,5÷11,3), во 2 группе - 11,0 (10,0÷13,4) ( $p < 0,01$ ). Время замедления потока ранне-диастолического наполнения левого желудочка в группе 1 - 200,0 (185,0÷240,0) мс, в группе 2 – 200 (160,0÷220,0) мс.

Величины показателей, характеризующих жесткость миокарда ЛЖ, в исследуемых группах не имели статистически значимых различий. Так, в группе 1 конечно-диастолическое давление (КДД) составило 7,99 (6,08÷ 9,42) мм рт.ст., а в группе 2 – 7,19 (5,97; 10,31) мм рт.ст. Конечное диастолическое напряжение стенки левого желудочка (КДНС) в 1 группе достигало 7,20 (6,11÷9,97) дин/см<sup>2</sup>, в группе 2 – 6,71 (4,73÷8,81) дин/см<sup>2</sup>.

Нарушение диастолической функции ЛЖ выявлено у всех включенных в исследование. Среди женщин с полиморфным вариантом ТТ гена *ITGB3*

диастолическая дисфункция ЛЖ I степени выявлена у 40 (61,5%), при этом в 25 (38,5%) случаях наблюдалась ДД II степени. Среди носительниц аллеля С гена *ITGB3* I степень АГ выявлена у 20 из 32 (62,5%), II степень выявлена у 12 из 32 (37,5 %) пациенток, различия незначимы ( $\chi^2=0,02$ ;  $p=0,90$ ). При этом ни в одном случае не выявлена ДД ЛЖ III степени (рисунок 7).

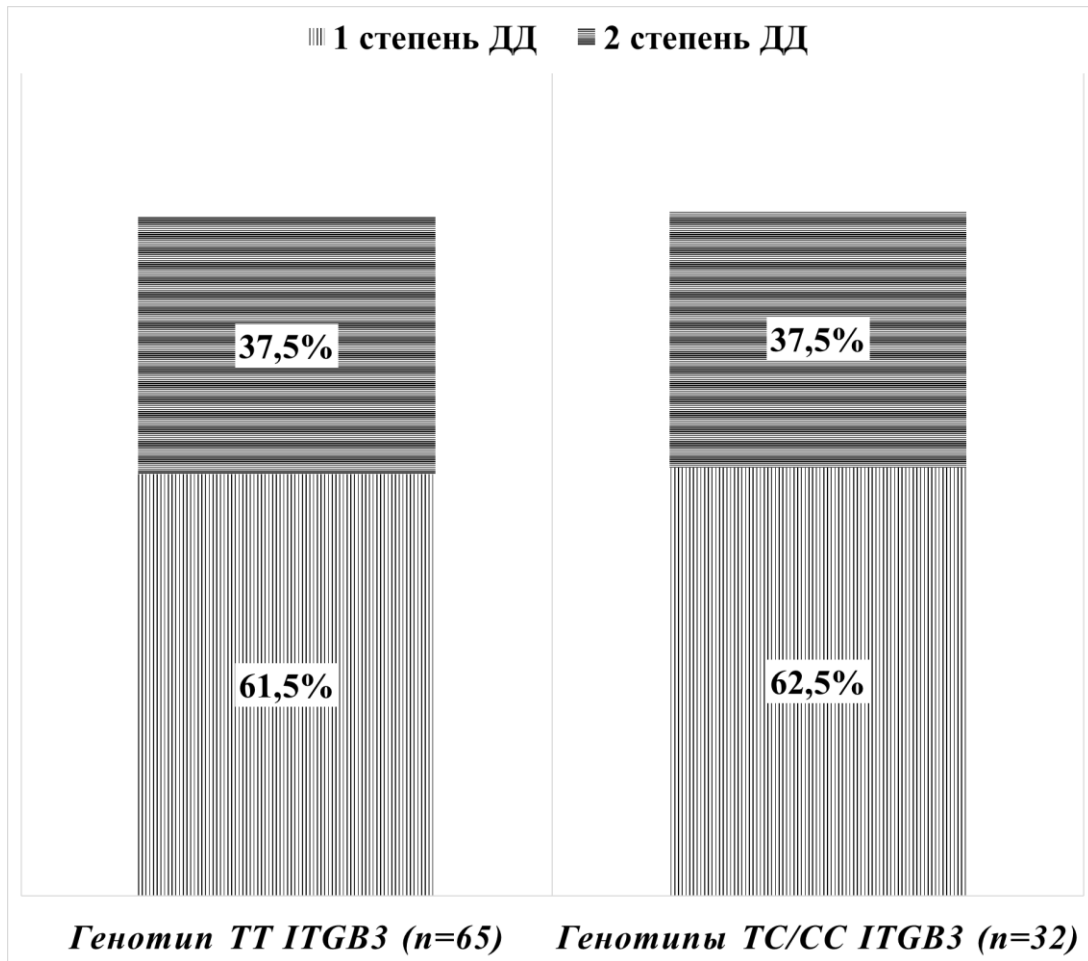


Рисунок 7 - Частота выявления различных степеней диастолической дисфункции (ДД) у пациенток с различными полиморфными вариантами гена *ITGB3*

Следует отметить, что при схожести эхокардиографических параметров, при условии нормальной ФВ ЛЖ, рассчитанной по стандартной методике Simpson, носительницы аллеля С гена *ITGB3* имели более выраженное нарушение

диастолической функции ЛЖ, чем пациенты с гомозиготным полиморфизмом ТТ гена *ITGB3*.

Более высокая частота развития псевдонормальной диастолической дисфункции пациенток с вариантами ТС и СС гена интегрин бета-3 свидетельствует о значимом влиянии носительства аллеля С гена интегрин бета-3 в нарушении диастолической функции ЛЖ.

### **6.3 Структурно-геометрическое ремоделирование левого желудочка у пациенток с различным аллельным вариантом гена *ITGB3***

Проведенное исследование показало, что генотип *ТТ ITGB3* связан с более высокой частотой различных морфометрических вариантов ремоделирования миокарда ЛЖ у женщин. В частности, установлено, что у 15 (23%) пациенток с таким генотипом была обнаружена НГ ЛЖ, в 7 (11%) случаях - КР ЛЖ, 18 (28%) пациенток имели КГ ЛЖ и в 25 (38%) случаях – ЭГ ЛЖ.

Однако у пациенток с генотипом ТС/СС *ITGB3* наблюдались схожие результаты: НГ ЛЖ была выявлена у 13 (41%) пациенток, КР ЛЖ - у 3 (9%), КГ ЛЖ - у 6 (19%) и эксцентрическая кардиомиопатия ЛЖ – у 10 (31%) пациенток (таблица 17).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что генотип *ITGB3* может оказывать влияние на развитие ремоделирования ЛЖ у женщин. Однако необходимо провести дополнительные исследования для подтверждения этих результатов и выявления возможных механизмов влияния генотипа на ремоделирование миокарда ЛЖ.

Выявление молекулярных механизмов, активируемых при компенсаторной гипертрофии, и понимание их клинического значения обеспечит поиск мишеней для таргетной терапии, которая будет способствовать предотвращению патологического ремоделирования миокарда, являющегося одним из основных патогенетических звеньев ХСН с сохранённой фракцией выброса (Johnston et al. 2009).

Активация *ITGB3* может иметь решающее значение в гипертрофии и ремоделировании гипертрофированных кардиомиоцитов (Willey et al. 2003).

Таблица 17 - Частота выявления различных морфометрических вариантов ремоделирования миокарда левого желудочка

Вариант ремоделирования	Вся выборка (n=97)	Генотип <i>TT</i> <i>ITGB3</i> (n=65)	Генотип <i>TC/CC</i> <i>ITGB3</i> (n=32)	$\chi^2$ ; p
НГ ЛЖ, n (%)	28 (29%)	15 (23%)	13 (41%)	3,13; 0,08
КР ЛЖ, n (%)	10 (10%)	7 (11%)	3 (9%)	0,05; 0,83
КГ ЛЖ, n (%)	24 (25%)	18 (28%)	6 (19%)	0,95; 0,33
ЭГ ЛЖ, n (%)	35 (36%)	25 (38%)	10 (31%)	0,49; 0,48

Примечание: значения представлены в виде абсолютных чисел, (%)

Сокращения: КР – концентрическое ремоделирование, КГ – концентрическая гипертрофия, ЛЖ – левый желудочек, НГ – нормальная геометрия, ЭГ – эксцентрическая гипертрофия.

Кальцификация створок митрального и аортального клапанов выявлена в 24 (37%) случаях в группе 1 и у 9 (28%) пациенток группы 2. В фиброзных кольцах кальцинаты обнаружены в 34 (52%) случаях в группе 1 и в 16 (50%) случаях в группе 2, различия статистически незначимы (таблица 18).

Таблица 18 - Кальцификация клапанов и фиброзных колец сердца у пациенток с различными полиморфными вариантами гена *ITGB3*

Показатель	Генотип <i>TT</i> <i>ITGB3</i> (n=65)	Генотип <i>TC/CC</i> <i>ITGB3</i> (n=32)	$\chi^2$ ; p
Кальцинаты клапанов сердца, n (%)	24 (37%)	9 (28%)	0,75; 0,38
Кальцинаты клапанных колец сердца, n (%)	34 (52%)	16 (50%)	0,05; 0,83

Примечание: значения представлены в виде абсолютных чисел, (%)

Кальцификация створок митрального и аортального клапанов выявлена у 33 (34%) пациенток, причем у пациенток с генотипом *TT ITGB3* данный процесс был выявлен в 24 (37%) случаях, а у пациенток с генотипом *TC/CC ITGB3* – в 9 (28%) случаях. Однако наибольшее количество кальцинатов было обнаружено в фиброзных кольцах, так, кальцинаты клапанных колец выявлены у 34 (52%) пациенток с генотипом *TT ITGB3* и у 16 (50%) пациенток с генотипом *TC/CC*. Стоит отметить, что различия между группами не являются статистически значимыми.

#### 6.4 Клинический случай 2

Пациентка В., 69 лет.

Обратилась на прием с жалобами на головокружение, появление “мушек” перед глазами, шум в ушах, сердцебиение. Вышеописанные жалобы ассоциированы с повышением АД выше 140/90 мм рт.ст.

Анамнез заболевания: Подъемы артериального давления в течение 10 лет, возраст дебюта – 58 лет. Максимальные значения артериального давления - 160/105 мм рт. ст., адаптирована к 130/80 мм рт. ст. До обращения на приём получала антигипертензивную терапию: эналаприл 5 мг 1 раз в день. В связи с учащением эпизодов головокружения в течение последнего месяца обратилась на специализированный прием по менопаузе.

Экспертные анамнез: пенсионер. Стойкой утраты трудоспособности не установлено.

Анамнез жизни: постоянно проживает в Екатеринбурге. Образование высшее, пенсионер. Замужем, 1 взрослый ребенок.

Гинекологический анамнез: менархе - 10 лет, цикл установился через 1 год, регулярный, 24 дня, кровотечение по 7 дней. Беременностей – 7: родов – 1, аборт – 6, выкидыши - 0, внематочная беременность - 0. Нарушение цикла и появление «приливов» отмечает с 51 года. Менопауза с 52 лет, индуцированная. Постменопаузальную гормональную терапию не получала.

Хронические заболевания: желчнокаменная болезнь (ЖКБ): конкременты желчного пузыря, коксартроз, гонартроз, миопия.

Туберкулез, вирусный гепатит, венерические заболевания, ВИЧ отрицает. Травмы и операции отрицает.

Аллергоанамнез: бытовые и пищевые аллергии отрицает, реакций непереносимости лекарственных препаратов не было.

Наследственный анамнез: наличие инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения у родственников первой линии до 55 лет отрицает.

Гемотрансфузий не было.

Вредные привычки: курение и употребление алкоголя отрицает.

Данные физикального исследования:

Рост 157 см. Вес 70 кг. ИМТ=28,31 кг/м<sup>2</sup>. ОТ = 89 см. ОБ = 103 см. ОТ/ОБ=0,86.

Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Конституция нормостеническая. Кожные покровы физиологической окраски, обычной влажности. Видимые слизистые оболочки и склеры бледные. Выраженность подкожно-жировой клетчатки избыточная. Периферических отеков нет. Щитовидная железа при пальпации эластичная, не увеличена. Лимфоузлы не увеличены.

Опорно-двигательный аппарат: росто-весовой показатель - 0,44, размах рук – 168 см, отношение размаха рук к росту – 1,07, продольное плоскостопие, сколиоз 2 степени, гипермобильность суставов.

Органы дыхания: Форма грудной клетки соответствует конституции. В акте дыхания участвует симметрично. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Перкуторно ясный легочный звук. При аускультации дыхание везикулярное. Хрипов нет.

Сердечно-сосудистая система: Область сердца не изменена. Границы относительной тупости сердца по средне-ключичной линии. При аускультации тоны сердца приглушены. Ритм правильный. ЧСС 74 удара в 1 минуту. Шумов в

сердце нет. Пульсация артерий нормальная, симметричная. Пульс 74 удара в 1 минуту. Дефицита пульса нет. Наполнение удовлетворительное. АД на верхних конечностях справа 147/85 мм рт.ст., слева 142/87 мм рт.ст.

Система органов пищеварения: Язык чистый, влажный. Живот симметричен, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки. При пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Размеры печени по Курлову (0) 11\*8\*7 см.

Мочевыделительная система: Поясничная область не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Почки, мочевой пузырь не пальпируются.

Результаты исследований:

Лабораторные методы исследования:

Биохимический анализ крови: АСТ - 23 МЕ/л, АЛТ - 25 МЕ/л, глюкоза - 5,1 ммоль/л, креатинин - 66 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ), рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ (2019) – 82 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Липидный спектр: общий холестерин – 7,0 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,64 ммоль/л, ХС ЛПНП – 5,22 ммоль/л, триглицериды – 1,3 ммоль/л.

Тиреотропный гормон – 1,8 мМЕ/мл.

Концентрация мозгового натрийуретического пептида - 160,6 пг/мл.

Концентрация ММП-9 – 4081 нг/мл, ТИМП-1 – 17170 нг/мл, отношение ММП-9/ТИМП-1 - 0,24.

Полиморфный вариант *rs5918 ITGB3* – CC.

Инструментальные методы исследования:

На ЭКГ регистрируется синусовый ритм с ЧСС 76 ударов в 1 минуту. ЭКГ без выраженной патологии.

По данным эхокардиографии выявлены признаки атеросклероза корня аорты. Выявлены аномальные хорды левого желудочка.

Толщина МЖП - 9,5 мм, ОТ ЗСЛЖ – 0,37 см, диастолический размер правого желудочка – 2,3 см, конечный диастолический размер левого желудочка – 4,6 см, конечный систолический размер левого желудочка – 2,8 см, фракция выброса (м-режим) - 70%, диастолическая дисфункция левого желудочка (Е=0,50 м/с, А=0,70

м/с,  $E/A=0,71$ ,  $DT=220$  мс) I степени. ИММЛЖ – 84 г/м<sup>2</sup>. Геометрия левого желудочка соответствует нормальной.

По данным УЗДГ БЦА установлено утолщение ТКИМ до 1,2 мм, выявлены стенозирующие АСБ в левой ОСА – 2,8 мм (52% стеноза по диаметру).

На основании клинических, анамнестических данных, результатов осмотра, анализа лабораторных и инструментальных методов исследования установлен  
Диагноз:

Гипертоническая болезнь с поражением органов мишеней: атеросклероз БЦА (II стадии), 2 степени, риск 4. Атеросклероз брахиоцефальных артерий, без гемодинамически значимых стенозов.

Двусторонний гонартроз. ФНС I функциональный класс.

Двусторонний коксартроз. ФНС I функциональный класс. ЖКБ.  
Конкременты желчного пузыря.

Лечение:

1. Даны рекомендации по изменению образа жизни, направленные на снижение массы тела; рекомендовано снижение соли в суточном рационе до 3 грамм.
2. Кандесартан 8 мг 1 раз в сутки утром ежедневно.
3. Розувастатин 20 мг 1 раз в сутки вечером ежедневно.

Пациентка продемонстрировала высокую комплаентность.

Через 1 месяц пациентка обратилась на повторный приём к врачу. Лечение переносит хорошо. Достигнуты целевые значения артериального давления. Состояние удовлетворительное. Кожные покровы физиологической окраски, обычной влажности. Отеков нет. Частота дыхательных движений 14 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 86 ударов в 1 минуту. Шумов в сердце нет. Пульс 86 ударов в 1 минуту. Дефицита пульса нет. Наполнение удовлетворительное. АД на верхних конечностях справа 125/67 мм рт.ст., слева 124/68 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Поясничная область не изменена. Симптом



поколачивания отрицательный с обеих сторон. Начатую терапию рекомендовано продолжить. Назначенная терапия сохранена в полном объёме.

У пациентки выявлена АГ и НДСТ, установлено повышение значений ММП-9 и ТИМП-1, ДД I степени при нормальной геометрии левого желудочка. Верифицированы начальные признаки атеросклероза БЦА. Установлен минорный гомозиготный генотип полиморфного варианта *rs5918 ITGB3*.

## ГЛАВА 7

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) являются главной причиной смертности в развитых странах, при этом среди них как в России, так и в мире наиболее распространена АГ [43, 180]. АГ представляет собой основной фактор риска развития хронических неинфекционных заболеваний [136].

Поиск ассоциированных с АГ состояний и оценка особенностей течения АГ на фоне этих состояний может служить базисом для разработки персонализированного подхода к терапии АГ. Широко распространенным состоянием является НДСТ [7, 32]. Основное звено патогенеза НДСТ - нарушение коллагенообразования, метаболизма гликозаминогликанов, минерального обмена, биоэнергетического состояния и процессов перекисного окисления [7, 32, 39, 50]. Внеклеточный матрикс миокарда представлен рядом высокомолекулярных белков: коллаген различных типов, ламинины, фибронектин и прочие, каждый из которых имеет физиологическую роль в сердечно-сосудистой системе [123]. Наиболее распространенным белком внеклеточного матрикса является коллаген, который образует сложную сеть, обеспечивающую трехмерную структуру и прочность волокон миокарда [123]. Патология коллагена при АГ представляет собой одно из важных звеньев патогенеза ремоделирования миокарда [88, 164, 242], которое может быть как последствием, так и предиктором развития ряда сердечно-сосудистых заболеваний [123].

Возрастные изменения геометрии левого желудочка у пациенток с АГ имеют определенную половую специфичность: так, при наличии факторов риска ССЗ и/или явных ССЗ у женщин наблюдается более выраженная КГ, в то время как у мужчин, как правило, гипертрофия развивается в основном по эксцентрическому типу [33]. КР ЛЖ у женщин, при условии наличия аортального стеноза, ассоциируется с менее благоприятным клиническим прогнозом [224]. У женщин в постменопаузе чаще выявляется резистентная артериальная гипертензия, что

обуславливает более выраженное увеличение жесткости сосудистой стенки в сравнении с молодыми женщинами [84, 203, 218].

В настоящем исследовании установлено, что у пациенток, страдающих АГ и НДСТ, наблюдается более выраженная ДД и ремоделирование миокарда в сравнении с теми, у кого есть только АГ. Это свидетельствует о том, что НДСТ оказывает значительное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы.

Одной из основных причин жесткости миокарда и его ремоделирования является синтез функционально неполноценного коллагена. В данном исследовании было показано, что НДСТ ассоциирована с данными процессами, что еще раз подчеркивает важность ранней диагностики и коррекции этого состояния [16, 50]. Увеличение упругости миокарда, обусловленная патологией коллагена затрудняет наполнение камер во время диастолы [14, 16]. Рост внеклеточного матрикса является важным фактором патогенеза постепенно нарастающей ХСН [14, 16]. Митральная регургитация, обусловленная пролапсом митрального клапана, способствует увеличению предсердного компонента при сохраненной скорости раннего наполнения, увеличению ускорения и замедлению потока быстрого наполнения, в особенности, в условиях ремоделирования миокарда у пациентов с АГ [14, 16, 159]. ПМК также вызывает повышение давления в ЛП, дилатацию ЛП и ЛЖ, что способствует прогрессированию ДД [16, 20, 32, 188].

У пациенток с ГБ и НДСТ увеличение параметров, характеризующих жесткость миокарда, также может быть связано с нарушением интрамурального кровотока, вызванным наличием аномальных хорд [16].

На начальных этапах развития ДД размеры ЛП чаще всего остаются нормальными [20]. Наличие в текущем исследовании структурных изменений ЛП

у с АГ и НДСТ свидетельствует о наличии нарушения ДФ ЛЖ в течение длительного периода времени.

В связи с нарушением синтеза и деградации коллагена при НДСТ изменяются характеристики соединительной ткани, обеспечивающие растяжимость, что приводит к значимому нарушению резервуарной функции ЛП [16].

Несмотря на схожесть клинических и эхокардиографических данных у пациенток с АГ и НДСТ и у пациенток с АГ без НДСТ, у пациенток с НДСТ и АГ установлены более выраженные нарушения ДФ, чем у пациенток с АГ без НДСТ.

При сравнении полученных нами данных с результатами других исследователей следует отметить схожесть полученных данных [14, 16]. В ряде исследований, посвященных оценке ДФ у женщин в поздней постменопаузе, наиболее часто выявляли ДД I степени, что подтверждено нашим исследованием [19].

Определение клинического состояния при ДД и ХСНСФВ весьма субъективно, что и обуславливает необходимость поиска лабораторных маркеров ремоделирования и ДД миокарда ЛЖ [171]. В пользу гипотезы о значимом влиянии деградации коллагена в развитие ремоделирования миокарда свидетельствуют изменения геометрии и функции миокарда у пациенток с НДСТ [16, 35].

Длительно протекающая артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе приводит к значимым изменениям церебрального кровотока [28]. При этом, по данным исследований толщина КИМ и частота выявления АСБ слабо зависят от уровня офисного АД [22]. Анализ значений абсолютных и относительных показателей кровотока в сосудах каротидного бассейна у пациенток исследуемых групп указывает на текущее ремоделирование сосудистой стенки и сохранение миогенного механизма ауторегуляции сосудистого тонуса на экстракраниальном уровне в бассейне ОСА и ВСА. При этом на интракраниальном уровне каротидного бассейна наблюдаются компенсаторные реакции, направленные на поддержание стабильности перфузии головного мозга, что свидетельствует, с одной стороны, о более широком диапазоне ауторегуляции средней мозговой артерии, а с другой – об имеющемся ремоделировании, носящем

адаптивный характер. Однако значимое снижение Vd на фоне низких значений пульсационного индекса правой позвоночной артерии у пациенток с НДСТ может являться следствием участия позвоночных артерий в экстрацеребральной и интрацеребральной циркуляции, обеспечивая в качестве шунта в условиях сниженного кровотока по СМА, на фоне более значимого снижения упруго-эластических свойств артерий у последних, сохранение регионарного кровотока головного мозга на достаточном уровне. Полученные результаты могут способствовать усовершенствованию алгоритмов диагностики и лечения пациенток с артериальной гипертензией, ремоделированием миокарда и диастолической дисфункцией ЛЖ.

Ключевой процесс в ремоделировании миокарда - деградация волокон коллагена, опосредуемая активностью матриксных металлопротеиназ (ММП) [174]. Наиболее распространены в миокарде ММП -1, -2, -8, -9 и -14 типов [216]. Многочисленные исследования демонстрируют значимую роль ММП и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМП) в развитии патологии сердечно-сосудистой системы, ремоделировании миокарда и сосудов [174, 175, 178, 197, 216]. Также отмечено повышение сывороточного уровня ММП-9 у пациенток с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа [47]. Участие ММП в ремоделировании тканей, регуляции ангиогенеза, пролиферации, миграции, дифференцировке клеток и апоптозе регулируется на нескольких уровнях — ядерном, клеточном, тканевом [25].

В патофизиологических условиях ММП-9 активируется при повреждении и регенерации тканей, а также при заболеваниях, патогенез которых ассоциирован с воспалительными процессами: системные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность [138, 171]. Протеолитические свойства ММП-9 способствуют стимуляции иммунного ответа, инициируя патогенез и усугубляя прогрессирование заболевания. Большое количество публикаций о ММП-9 подчеркивает важность этого фермента в контексте поиска диагностических критериев и терапевтических мишеней [138, 172, 177].

ММП-9, также называемая в литературе желатиназой-В и коллагеназой IV типа, продуцируется множеством клеток: макрофаги, эпителиоциты, фибробласты, кератиноциты, остеобласты, дендритные клетки, гранулоциты и Т-клетки [96]. Секреция ММП-9 стимулируется различными воспалительными цитокинами и факторами роста, включая интерферон- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), интерлейкин 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактор роста тромбоцитов (PDGF) [182]. В организме существует биологический механизм ограничения протеолиза тканей, вызванного активными ММП, в виде секреции клетками стромы тканевых ингибиторов металлопротеаз (ТИМП), которые могут блокировать разрушение экстрацеллюлярного матрикса [135, 197, 213]. ТИМП – это белки небольшого размера, которые формируют нековалентные комплексы со многими членами семейства матриксных металлопротеаз. ТИМП обладают низкой специфичностью к ММП, и каждый ТИМП может ингибировать множество ММП с разной эффективностью. ТИМП присутствуют в тканевом матриксе и ингибируют ММП путем обратимой блокировки, связываясь с активным центром ММП в соотношении 1:1 и формируя стабильный инактивный комплекс фермент-ингибитор. Транскрипция ТИМП регулируется теми же цитокинами и факторами роста, которые контролируют экспрессию ММП, а именно TGF $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL 1, IL 6 [235]. Баланс ММП/ТИМП может определять результирующую активность ММП, оборот тканевого матрикса и ремоделирование ткани [135, 197, 213]. Фиброз тканей ассоциирован со снижением активности ММП и увеличением активности ТИМП; активная деградация коллагена характеризуется увеличением активности ММП и снижением отношения ММП/ТИМП [96, 177, 242]. Проведенное исследование свидетельствует в пользу гипотезы о значимом влиянии ферментов, обуславливающих деградацию коллагена, в развитие ДД и ремоделирования ЛЖ.

Нами получены данные, свидетельствующие об ассоциации повышенного уровня ММП-9 и ТИМП-1 с начальными вариантами ремоделирования миокарда и ДД, что может иметь клиническое значение в раннем выявлении структурно-функциональных изменений миокарда.

По данным литературы, дисплазия соединительной ткани характеризуется повышенной активностью ММП. Однако уровни ММП и ТИМП в сыворотке крови зависят не только от активности ферментов, но и от регуляции их экспрессии и выведения из организма. Исследования показали, что у пациентов с дисплазией соединительной ткани может быть повышена активность ММП в тканях, но это не всегда отражается на сывороточных уровнях этих ферментов. Это может быть связано с тем, что ММП высвобождаются в кровь не только из тканей, но и из других источников, например, из тромбоцитов или лейкоцитов. Кроме того, ТИМП, который является ингибитором ММП, также может быть выведен из организма или вступить в связь с другими белками, что приводит к снижению его уровня в сыворотке крови [117, 153, 235]. Существует множество исследований, проведенных различными авторами, которые оценивают взаимосвязь нарушения баланса ММП-9/ТИМП-1 с развитием заболеваний ССС. Однако, результаты этих исследований неоднозначны. Это открывает новые возможности для изучения диагностических и прогностических возможностей нарушений баланса ММП-9/ТИМП-1 в клинической практике. Поэтому, дальнейшие исследования в этой области являются актуальными и необходимыми для науки и практики.

Несмотря на отсутствие значимых ассоциаций уровня ММП-9 и ТИМП-1 с НДСТ в текущем исследовании, данная гипотеза подтверждена предшествующими исследованиями. Так, сниженная активность ММП-2 приводит к потере костной массы и остеолиту во время роста и развития скелета [163]. В эксперименте на лабораторных крысах установлено, что подавление активности ММП-13 обуславливает нарушение формирования скелета, характеризующееся аномальными пластинками роста и замедленным окостенением [95]. У мышей с дефицитом МТ1-ММР наблюдалось нарушение формирования скелета. Во всех суставах наблюдался чрезмерный рост гиперцеллюлярной, васкуляризованной синовиальной ткани и разрушение суставного хряща, что приводило к анкилозу [184]. Также ряд клинических исследований свидетельствует об ассоциации фенотипов НДСТ с соматической патологией [13, 37].

В целом, гиперпродукция коллагена во внеклеточном матриксе миокарда является одним из основных патологических звеньев ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии и предшествует развитию ассоциированных клинических состояний [51]. Многочисленные исследования демонстрируют значимую роль тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ 1 типа (ТИМП-1) в развитии патологии сердечно-сосудистой системы, ремоделировании миокарда и сосудов [174, 175, 178, 197, 216].

В отличие от дифференцированных форм дисплазии, имеющих чётко установленные генные дефекты, типы наследования и клиническую картину заболевания, обсуждаемая группа дисплазий выделяется весьма вариабельной клинической картиной и комплексом фенотипических признаков, который не соответствует ни одной из синдромных форм [7, 50]. Тем не менее выявление молекулярных механизмов, активируемых при компенсаторной гипертрофии, и понимание их клинического значения обеспечивает поиск мишеней для таргетной терапии, которая будет способствовать предотвращению патологического ремоделирования миокарда, являющегося одним из основных патогенетических звеньев ХСН с сохранённой фракцией выброса [171].

Активация *ITGB3* может иметь решающее значение в развитии гипертрофии миокарда камер сердца и ремоделировании гипертрофированных кардиомиоцитов [120].

*ITGB3* играет критическую роль в клеточной адгезии и функционировании нескольких типов клеток [65]. А экспрессия ключевых профибротических маркеров в миокарде подавляется в отсутствие *ITGβ3* [248].

Мембранный *ITGB3*, содержащийся в кардиомиоцитах и эндотелиоцитах, способен связывать остеопонтин, являющийся молекулой, регулирующей ремоделирование клеток, гипертрофию кардиомиоцитов, пролиферацию фибробластов и синтез внеклеточного матрикса [191]. Увеличение количества фибробластов и клеточного матрикса приводит к нарушению диастолической дисфункции [89, 151]. В настоящем исследовании значения  $E/e'$  у пациенток с гомозиготным вариантом *TT 1565* гена интегрин бета-3, были статистически



значимо выше, чем у пациенток с вариантами TC и CC *ITGβ3*, что говорит в пользу гипотезы о значимом влиянии полиморфизма *rs5918* на развитие диастолической дисфункции миокарда.

## ВЫВОДЫ

На основании выполненной работы могут быть сделаны следующие выводы:

1. В группе пациенток, страдающих от АГ, НДСТ была верифицирована в 22% случаев.

2. У женщин, имеющих АГ, ассоциированную с НДСТ, выявлены преимущественно начальные формы ДД. У пациенток с АГ и НДСТ наблюдалось более выраженное нарушение ДФ левого желудочка по сравнению с теми, кто имел АГ без НДСТ. У пациенток с АГ и НДСТ установлены более низкие показатели ранней диастолической скорости движения митрального кольца ( $e'$ ) ( $p=0,01$ ) и более высокие показатели давления наполнения левого желудочка ( $E/e'$ ).

3. В проведенном исследовании более чем у половины пациенток, имеющих артериальную гипертензию, выявлено атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий. Выявлены изменения брахиоцефальных артерий, свидетельствующие об участии средней мозговой артерии в экстрацеребральной и интрацеребральной циркуляции для сохранения регионарного кровотока головного мозга на фоне изменения упруго-эластических свойств артерий. Установлены значимые различия пульсационного индекса в средней мозговой артерии слева ( $p=0,033$ ) и справа ( $p=0,001$ ),  $V_d$  позвоночной артерии справа ( $p=0,049$ ), а также пульсационного индекса в позвоночной артерии справа ( $p=0,001$ ).

4. У пациенток с АГ, ремоделированием миокарда и ДД ЛЖ наблюдается повышение активности ММП-9 и снижение активности ТИМП-1. Установлено, что концентрация ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови связана со степенью диастолической дисфункции и структурно – геометрическим типом ремоделирования ЛЖ. У пациенток с концентрическим ремоделированием левого желудочка установлены более высокие сывороточные концентрации ММП-9 в сравнении с пациентками с нормальной геометрией левого желудочка ( $p=0,034$ ) и концентрической гипертрофией левого желудочка ( $p=0,029$ ) и снижение сывороточной концентрации ТИМП-1 в сравнении с пациентками с нормальной геометрией левого желудочка ( $p=0,014$ ) и концентрической гипертрофией левого

желудочка ( $p=0,031$ ). У пациенток с диастолической дисфункцией II степени установлены более высокая сывороточная концентрация ММП-9 в сравнении с пациентками с диастолической дисфункцией II степени ( $p<0,001$ ) и увеличение соотношения ММП-9/ТИМП-1 ( $p<0,001$ ).

5. У пациенток с АГ и различными полиморфными вариантами *rs5918* гена *ITGB3* выявлены значимые различия диастолической функции. Пациентки с генотипом *TT ITGB3* имели статистически значимо более низкие значения ранней диастолической скорости движения митрального кольца ( $p<0,001$ ), отношения пиковой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости поздне-диастолического наполнения левого желудочка ( $p<0,001$ ) и показателя давления наполнения левого желудочка ( $p<0,001$ ) в сравнении с пациентками, имеющими аллель С гена *ITGB3*.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременного выявления диастолической дисфункции и ремоделирования миокарда у пациенток с АГ необходимо учитывать внешние фенотипические и висцеральные признаки НДСТ.

2. Пациентам, имеющим АГ и НДСТ целесообразно проведение УЗДГ БЦА с целью оценки церебрального кровотока и наличия макроангиопатий позвоночных артерий в виде патологической извитости.

3. Пациентам, имеющим АГ и НДСТ целесообразно проведение оценки полиморфизма *rs5918* гена *ITGB3* с целью стратификации риска развития структурно-геометрического ремоделирования миокарда и заболеваний сердечно-сосудистой системы.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- А - пиковая скорость поздне-диастолического наполнения левого желудочка
- DT – deceleration time (время замедления раннего диастолического наполнения)
- Е - пиковая скорость ранне-диастолического наполнения левого желудочка
- Е/А - отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости поздне-диастолического наполнения левого желудочка
- Е/е' — показатель давления наполнения левого желудочка
- е' — ранняя диастолическая скорость движения митрального кольца
- ITGB3 – интегрин бета-3
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АСБ – атеросклеротические бляшки
- БАБ – бетаадреноблокаторы
- БКК – блокаторы кальциевых каналов
- БРА-II – блокаторы рецепторов ангиотензина-II 1 типа
- ВСА-внутренняя сонная артерия
- ДД – диастолическая дисфункция
- ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии
- ДФ – диастолическая функция
- ИАПФ- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИМТ – индекс массы тела
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- КАС – кальцифицирующий аортальный стеноз
- КГ – концентрическая гипертрофия
- КДД - конечно-диастолическое давление
- КДНС - конечное диастолическое напряжение стенки левого желудочка
- КДО – конечный диастолический объем

КР – концентрическое ремоделирование  
КСО – конечный систолический объем  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛП – левое предсердие  
МЖП – межжелудочковая перегородка  
ММП – матриксные металлопротеиназы  
НДСТ - недифференцированная дисплазия соединительной ткани  
ННСТ - наследственное нарушение соединительной ткани  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОНП – однонуклеотидные полиморфизмы  
ОСА – общая сонная артерия  
ОТ – окружность талии  
ОТ ЗСЛЖ – относительная толщина задней стенки левого желудочка  
ПА – позвоночная артерия  
ПЗР – передне-задний размер  
ПК А – протеинкиназа А  
ПП – правой предсердие  
РААС – ренин – ангиотензин-альдостероновая система  
РКО – российское кардиологическое общество  
РНМОТ – российское научное медицинское общество терапевтов  
СД – сахарный диабет  
СМА – средняя мозговая артерия  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТГ – триглицериды  
ТИА – транзиторная ишемическая атака  
ТИМП – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ  
ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа  
УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование  
УО – ударный объем  
ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФУ – фракция укорочения

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭГ – эксцентрическая гипертрофия

ЭХО-КГ – эхокардиография

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агеев, Ф. Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства / Ф. Т. Агеев // Журнал сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 11, № 1 (57). – С. 69–76.
2. Аничков, Д. А. Менопауза и сердечно-сосудистый риск / Д. А. Аничков, Н. А. Шостак, А. Д. Журавлева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2005. – Т. 1, № 1. – С. 37–42.
3. Артериальная гипертензия при дисплазии соединительной ткани: клиничко-морфологические особенности : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 14.00.05 / Ларина Галина Ивановна. – Омск, 2005. – 182 с.
4. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогада [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 149–218.
5. Артымук, Н. В. Пострелиз 14-го Международного конгресса по менопаузе Канкун, Мексика, 1-4 мая 2014 г / Н. В. Артымук // Гинекология. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 53–57.
6. Барт, Б. Я. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе: современные возможности медикаментозной терапии в поликлинических условиях / Б. Я. Барт, Г. М. Бороненков, В. Ф. Беневская // Российский кардиологический журнал. – 2001. – № 5 (31). – С. 69–70.
7. Бен Салха, М. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани / М. Бен Салха, Н. Б. Репина. – DOI 10.23888/PAVLOVJ20164164-172 // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. – Т. 24, № 4. – С. 164–172.
8. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов / И. Е. Чазова, В.

П. Сметник, В. Е. Балан [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2008. – Т. 13, № 4. – С. 61–78.

9. Влияние однонуклеотидных полиморфизмов CYP2C19, ITGA2, ITGB3, P2RY12 и их комбинаций на прогноз у пациентов со стабильной стенокардией / Т. П. Пронько, В. А. Снежицкий, О. В. Горчакова, Т. Л. Степура // Актуальные проблемы медицины : сборник материалов итоговой научно-практической конференции, Гродно, 27 января 2022 года. – Гродно, 2022. – С. 216–220.

10. Гендерные особенности патогенеза, профилактики и лечения метаболического синдрома / В. С. Чулков, Е. А. Ленец, В. С. Чулков [и др.]. – DOI 10.18705/1607-419X-2020-26-4-371-382 // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 371–382.

11. Гендерные особенности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертонией / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, Ю. Н. Родионова, Е. К. Панферова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 306–310.

12. Гендерный фактор и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у вахтовых рабочих в Арктике / Н. П. Шуркевич, А. С. Ветошкин, Л. И. Гапон [и др.]. – DOI 10.18705/1607-419X-2021-27-4-446-456 // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 27, № 4. – С. 446–456.

13. Генетические маркеры остеоартрита у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Р. И. Хусаинова, А. В. Тюрин, Д. А. Шаповалова, Э. К. Хуснутдинова. – DOI 10.7868/S0016675817060078 // Генетика. – 2017. – Т. 53, № 7. – С. 816–826.

14. Геометрия левого желудочка у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / М. И. Шупина, Ю. В. Терещенко, Г. И. Нечаева [и др.]. – DOI 10.26295/OS.2020.13.61.018 // Лечащий врач. – 2020. – № 7. – С. 14–20.

15. Гипертоническая болезнь у женщин в пери- и постменопаузе – патофизиологические механизмы и подходы к лечению / Е. И. Баранова, А. А. Кацап, О. С. Колесник, Е. В. Лебедева. – DOI 10.15829/1560-4071-2023-5439 // Российский кардиологический журнал. – 2023. – № 28 (5). – С. 99–107.



16. Диастолическая функция сердца при дисплазии соединительной ткани / Ю. В. Терещенко, Г. И. Нечаева, В. В. Потапов [и др.] // Лечащий врач. – 2019. – № 7. – С. 46–48.
17. Дисфункция эндотелия у пациентов с дисплазиями соединительной ткани / А. И. Мартынов, В. А. Гудилин, О. В. Дрокина [и др.] // Лечащий врач. – 2015. – № 2 (15). – С. 18–21.
18. Женские половые гормоны как модуляторы гендерных различий в ответе на фармакотерапию сердечно-сосудистых заболеваний / С. Н. Терещенко, И. В. Жиров, Е. С. Красильникова, Е. Э. Казанцева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – Т. 3, № 5. – С. 83–87.
19. Зеленцова, Л. Р. Эндотелиальная и диастолическая дисфункция у женщин перименопаузального возраста / Л. Р. Зеленцова, Г. Э. Кузнецов, Л. Р. Тенчурина. – DOI 10.23670/IRJ.2022.119.5.023 // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – № 5–2 (119). – С. 122–127.
20. Изолированная" диастолическая дисфункция миокарда при сахарном диабете: смена представлений / С. С. Кухаренко, М. Н. Ядрихинская, О. А. Шацкая [и др.]. – DOI 10.14341/probl201662610-19 // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 6. – С. 10–19.
21. Кальцификация клапанных структур сердца и кальцинированный аортальный стеноз у женщин / В. С. Бабанин, Н. Б. Шашина, Е. Д. Докина [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – № 4. – С. 59–63.
22. Каротидный атеросклероз, артериальная гипертония и ремоделирование левого желудочка у мужчин в условиях северной вахты / А. С. Ветошкин, Н. П. Шуркевич, Л. И. Гапон, А. А. Симонян. – DOI 10.29001/2073-8552-2020-35-1-159-166 // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2020. – Т. 35, № 1. – С. 159–166.
23. Кириченко, А. А. Антигипертензивная терапия и климактерические расстройства у женщин в постменопаузе / А. А. Кириченко, З. М. Танкиева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – Т. 4, № 4. – С. 54–58.
24. Кисляк, О. А. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе: обоснование применения антагонистов кальция в составе антигипертензивной

терапии / О. А. Кисляк, А. В. Стародубова, А. А. Копелев. – DOI 10.20996/1819-6446-2017-13-3-391-397 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 391–397.

25. Клинико-анамнестические и биологические претенденты на участие в механизмах формирования пролапса гениталий у женщин / Н. М. Миляева, В. В. Ковалев, Е. А. Бортник [и др.]. – DOI 10.52420/2071-5943-2021-20-1-82-88 // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 82–88.

26. Ларина, В. Н. Антигипертензивная терапия у мужчин и женщин: существуют ли особенности в выборе лекарственных препаратов? / В. Н. Ларина, Д. А. Орлов. – DOI 10.18087/cardio.2566 // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 1S. – С. 11–18.

27. Майлян, Д. Э. Состояние обмена кальция, показатели суточного мониторирования артериального давления и артериальной жесткости на фоне дефицита магния у женщин постменопаузального возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью / Д. Э. Майлян, В. В. Коломиец. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3984 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 12. – С. 64–70.

28. Медикаментозная коррекция нарушений церебрального кровотока у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе / В. В. Якусевич, М. Е. Можейко, Н. В. Сударева, Н. Е. Семенова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2005. – Т. 1, № 3. – С. 4–10.

29. Моксонидин в терапии артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом / Л. И. Гапон, Т. И. Петелина, И. А. Жевагина, Е. Л. Александрович. – DOI 10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-17-22 // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1, № 3 (378). – С. 17–22.

30. Морфологическое исследование миометрия при пролапсе гениталий у женщин в периоде постменопаузы / П. В. Коновалов, В. В. Ветров, Л. Б. Митрофанова [и др.] // Проблемы женского здоровья. – 2014. – Т. 9, № 4. – С. 40–47.

31. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) / Э. Г. Малев, Г. А. Березовская, Н. Н. Парфенова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 1–32.
32. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций) / Е. В. Акатова, В. В. Аникин, В. Г. Арсентьев [и др.]. – DOI 10.18565/therapy.2019.7.9-42 // Терапия. – 2019. – Т. 5, № 7 (33). – С. 9–42.
33. Нейфельд, И. В. Особенности возраст-ассоциированных изменений сердечно-сосудистой системы, в зависимости от пола / И. В. Нейфельд, И. Е. Рогожина // Лечение и профилактика. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 68–76.
34. Новые возможности использования моксонидина в контроле артериального давления у пациенток с остеопенией / Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева, Е. В. Базаева [и др.]. – DOI 10.18087/cardio.2508 // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S7. – С. 36–45.
35. Оптимизация подхода к определению расширения корня аорты при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е. В. Семенова, А. А. Семенкин, О. И. Чиндарева [и др.] // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 1 (12). – С. 35–39.
36. Особенности артериальной гипертензии у женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузе: роль маркеров воспалительной реакции, лептина и женских половых гормонов в патогенезе ригидности сосудистой стенки / К. С. Авдеева, Т. И. Петелина, Л. И. Гапон [и др.]. – DOI 10.29001/2073-8552-2019-34-3-103-113 // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2019. – Т. 34, № 3. – С. 103–113.
37. Остеопороз как проявление дисплазии соединительной ткани / В. П. Конев, С. Н. Московский, А. Е. Кривошейн [и др.]. – DOI 10.18565/therapy.2019.7.74-80 // Терапия. – 2019. – Т. 5, № 7 (33). – С. 74–80.
38. Оценка субклинического поражения сердца как органа-мишени при артериальной гипертензии у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной

ткани / М. И. Шупина, Ю. В. Терещенко, В. В. Потапов, Г. И. Нечаева. – DOI 10.51793/OS.2021.24.7.005 // Лечащий врач. – 2021. – № 7. – С. 24–29.

39. Патогенетические аспекты недостаточности магния при синдроме дисплазии соединительной ткани / О. В. Кытько, И. С. Дыдыкина, М. В. Санькова [и др.]. – DOI 10.24411/0042-8833-2020-10064 // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89, № 5. – С. 35–43.

40. Профиль суточного артериального давления и некоторые патогенетические механизмы артериальной гипертензии в сочетании с дисплазией соединительной ткани у пациентов молодого возраста / Т. Ф. Перетолчина, И. Г. Черников, Е. П. Кокотова, Е. Г. Смирнова. – DOI 10.25694/URMJ.2019.07.23 // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 7 (175). – С. 95–103.

41. Разин, В. А. Миокардиальный фиброз в артериальной гипертензии / В. А. Разин, Р. Х. Гимаев // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2013. – № 3. – С. 7–14.

42. Распространенность артериальной гипертензии и факторов сердечно-сосудистого риска у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / М. И. Шупина, Г. И. Нечаева, Е. Н. Логинова, Г. Ю. Дорохов // Лечащий врач. – 2016. – № 2. – С. 7–14.

43. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Э. Имаева [и др.]. – DOI 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466 // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 450–466.

44. Самородская, И. В. Смертность от артериальной гипертензии в регионах Российской Федерации в период с 2013 г. по 2019 г / И. В. Самородская, В. Ю. Семенов. – DOI 10.18087/cardio.2021.12.n1643 // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 12. – С. 59–65.

45. Семенкова, Г. Г. Коррекция психовегетативных нарушений у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе / Г. Г. Семенкова, Е. Е. Матвиенко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 70–74.

46. Сравнительная эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у женщин с абдоминальным и глутео-фemorальным ожирением / В. В. Скибицкий, С. В. Скибицкая, А. В. Фендрикова, Н. В. Породенко. – DOI 10.15829/1560-4071-2016-10-58-63 // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 10. – С. 58–63.

47. Сравнительный анализ данных проспективного исследования биохимических параметров сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца с наличием и отсутствием сахарного диабета 2 типа / Т. И. Петелина, Н. А. Мусихина, Л. И. Гапон [и др.]. – DOI 10.25694/URMJ.2018.04.128 // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 7 (162). – С. 72–78.

48. Толстов, С. Н. Вариабельность артериального давления и состояние органов-мишеней у женщин климактерического периода / С. Н. Толстов, В. Б. Мычка, И. А. Салов. – DOI 10.15829/1560-4071-2014-6-62-70 // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 6. – С. 62–70.

49. Толстов, С. Н. Нарушения функциональной активности эндотелия и возможности их коррекции у женщин в ранней постменопаузе / С. Н. Толстов, И. А. Салов, А. П. Ребров. – DOI 10.20996/1819-6446-2017-13-2-191-196 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 191–196.

50. Торшин, И. Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния / И. Ю. Торшин, О. А. Громова // РМЖ. – 2008. – Т. 16, № 4. – С. 230–238.

51. Фендрикова, А. В. Гендерные особенности показателей жесткости сосудистой стенки и суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией и депрессией / А. В. Фендрикова, В. В. Скибицкий, А. В. Скибицкий. – DOI 10.18087/cardio.2020.12.n1293 // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 12. – С. 83–89.

52. Феномен роли коллагена IV типа и матриксной металлопротеиназы 9 типа в ремоделировании миокарда левого желудочка при ишемической болезни сердца / М. А. Попов, Д. В. Шумаков, Д. И. Зыбин [и др.]. – DOI 10.15829/1560-

4071-2019-8-83-87 // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 8. – С. 83–87.

53. Фомин, И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И. В. Фомин. – DOI 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13 // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 8. – С. 7–13.

54. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С. Н. Терещенко, А. С. Галявич, Т. М. Ускач [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-4083 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 311–374.

55. Царенок, С. Ю. Структурно-функциональные изменения миокарда у женщин с остеопорозом в сочетании с ишемической болезнью сердца / С. Ю. Царенок. – DOI 10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-50-58 // Клиницист. – 2017. – Т. 11, № 3–4. – С. 50–58.

56. Чулков, В. С. Артериальная гипертензия у беременных: дискуссионные вопросы национальных и международных рекомендаций / В. С. Чулков, А. И. Мартынов, В. А. Кокорин. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-4181 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № S4. – С. 46-54.

57. Шишкова, В. Н. Новые возможности в терапии артериальной гипертензии у женщин в менопаузе / В. Н. Шишкова, Л. А. Капустина // Лечащий врач. – 2019. – № 7. – С. 12–16.

58. Шляхто, Е. В. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе / Е. В. Шляхто, Ю. Б. Белоусов, А. А. Кириченко // Кардиология. – 2003. – Т. 43, № 4. – С. 88–95.

59. Шумилов, Д. С. Полиморфизмы генов интегринов ITGA2 и ITGB3, ассоциированных с риском развития коронарного атеросклероза у жителей Республики Адыгея / Д. С. Шумилов // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки. – 2015. – Вып. 3 (166). – С. 82–87.

60. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) / P. A. James, S. Oparil, B. L. Carter [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2013.284427 // JAMA. – 2014. – Vol. 311, iss. 5. – Pp. 507–520.

61. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) / V. Aboyans, J. B. Ricco, M. E. L. Bartelink [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehx095 // European heart journal. – 2018. – Vol. 39, iss. 9. – Pp. 763–816.

62. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010 / Y. Gerber, S. A. Weston, M. M. Redfield [et al.]. – DOI 10.1001/jamainternmed.2015.0924 // JAMA internal medicine. – 2015. – Vol. 175, iss. 6. – Pp. 996–1004.

63. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data / D. Zhu, H. F. Chung, A. J. Dobson [et al.]. – DOI 10.1016/S2468-2667(19)30155-0. – Text : electronic // The Lancet. Public health. – 2019. – Vol. 4, iss. 11. – Pp. e553–e564. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468266719301550?via%3Dihub>. – Date of publication: November 2019.

64. Age, Sex, and Valve Phenotype Differences in Fibro-Calcific Remodeling of Calcified Aortic Valve / M. Voisine, M. Hervault, M. Shen [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.119.015610. – Text : electronic // Journal of the American Heart Association. – 2020. – Vol. 9, iss. 10. – URL: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015610>. – Date of publication: 08.05.2020.

65. Anthis, N. J. The tail of integrin activation / N. J. Anthis, I. D. Campbell. – DOI 10.1016/j.tibs.2010.11.002 // Trends in biochemical sciences. – 2011. – Vol. 36, iss. 4. – Pp. 191–198.

66. Antioxidant properties of magnesium lithospermate B contribute to the cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury in vivo and in vitro / W. Quan, Y. Yin, M. Xi [et al.]. – DOI 10.1016/s0254-6272(13)60106-5 // Journal of Traditional Chinese Medicine. – 2013. – Vol. 33, iss. 1. – Pp. 85–91.

67. Aortic Valve Stenosis: From Basic Mechanisms to Novel Therapeutic Targets / P. R. Goody, M. R. Hosen, D. Christmann [et al.]. – DOI 10.1161/ATVBAHA.119.313067 // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2020. – Vol. 40, iss. 4. – Pp. 885–900.

68. Arterial Hypertension in Women: State of the Art and Knowledge Gaps / N. Chapman, S. M. Ching, A. O. Konradi [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20448 // Hypertension. – 2023. – Vol. 6, iss. 80. – Pp. 1140–1149.

69. Arterial stiffening and systemic endothelial activation induced by smoking: The role of COX-1 and COX-2 / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, A. Bratsas [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2015.04.029 // International journal of cardiology. – 2015. – Vol. 189. – Pp. 293–298.

70. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis / T. Muka, C. Oliver-Williams, S. Kunutsor [et al.] // JAMA Cardiology. – 2016. – Vol. 1, iss. 7. – Pp. 767–776.

71. Association of Female Menopause With Atrioventricular Mechanics and Outcomes / K. T. Sung, C. Chandramouli, C. I. Lo [et al.]. – DOI 10.3389/fcvm.2022.804336. – Text : electronic // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol. 9. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.804336/full>. – Date of publication: 21.04.2022.



72. Association of impaired left ventricular twisting-untwisting with vascular dysfunction, neurohumoral activation and impaired exercise capacity in hypertensive heart disease / I. Ikonomidis, S. Tzortzis, H. Triantafyllidi [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.403 // *European journal of heart failure*. – 2015. – Vol. 17, iss. 12. – Pp. 1240–1251.

73. Association of Premature Natural and Surgical Menopause With Incident Cardiovascular Disease / M. C. Honigberg, S. M. Zekavat, K. Aragam [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2019.19191 // *JAMA*. – 2019. – Vol. 322, iss. 24. – Pp. 2411–2421.

74. Associations of MMP1, 3, 9 and TIMP3 genes polymorphism with isolated systolic hypertension in Chinese Han population / R. Huang, L. Deng, A. Shen [et al.]. – DOI 10.7150/ijms.5728. – Text : electronic // *International Journal of Medical Sciences*. – 2013. – Vol. 10, iss. 7. – Pp. 840–847. – URL: <https://www.medsci.org/v10p0840.htm>. – Date of publication: 30.04.2013.

75. Beta3 integrin-mediated ubiquitination activates survival signaling during myocardial hypertrophy / R. K. Johnston, S. Balasubramanian, H. Kasiganesan [et al.]. – DOI 10.1096/fj.08-127480 // *FASEB journal*. – 2009. – Vol. 23, iss. 8. – Pp. 2759–2771.

76. Blockade of Renin-Angiotensin System Attenuates Advanced Glycation End Products-Mediated Signaling Pathways / M. Kamioka, T. Ishibashi, K. Sugimoto [et al.]. – DOI 10.5551/jat.3624 // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2010. – Vol. 17, iss. 6. – Pp. 590–600.

77. Blockade of the Angiotensin II Type 1 Receptor Stabilizes Atherosclerotic Plaques in Humans by Inhibiting Prostaglandin E<sub>2</sub>-Dependent Matrix Metalloproteinase Activity / F. Cipollone, M. Fazia, A. Iezzi [et al.]. – DOI 10.1161/01.CIR.0000121735.52471.AC // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, iss. 12. – Pp. 1482–1488.

78. Bobkowski, W. The importance of magnesium status in the pathophysiology of mitral valve prolapse / W. Bobkowski, A. Nowak, J. Durlach // *Magnesium Research*. – 2005. – Vol. 18, iss. 1. – Pp. 35–52.

79. Body mass index and age at natural menopause: an international pooled analysis of 11 prospective studies / D. Zhu, H. F. Chung, N. Pandeya [et al.]. – DOI

10.1007/s10654-018-0367-y // European journal of epidemiology. – 2018. – Vol. 33, iss. 8. – Pp. 699–710.

80. Brodsky, B. Molecular structure of the collagen triple helix / B. Brodsky, A. V. Persikov. – DOI 10.1016/S0065-3233(05)70009-7 // Advances in Protein Chemistry. – 2005. – Vol. 70. – Pp. 301–339.

81. Butkevich, A. Hormone replacement therapy and 24-hour blood pressure profile of postmenopausal women / A. Butkevich, C. Abraham, R. A. Phillips. – DOI 10.1016/s0895-7061(00)00284-3 // American journal of hypertension. – 2000. – Vol. 13, iss. 9. – Pp. 1039–1041.

82. Calcification of Cardiac Valves in Metabolic Bone Disease: An Updated Review of Clinical Studies / P. Carrai, S. Camarri, C. R. Pondrelli [et al.]. – DOI 10.2147/CIA.S244063. – Text : electronic // Clinical interventions in aging. – 2020. – Vol. 15. – Pp. 1085–1095. – URL: <https://doi.org/10.2147/CIA.S244063>. – Date of publication: 09.07.2020.

83. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment / P. S. Azevedo, B. F. Polegato, M. F. Minicucci, S. A. Paiva // Arquivos brasileiros de cardiologia. – 2016. – Vol. 106, iss. 1. – Pp. 62–69.

84. Cardiovascular health and the menopausal woman: The role of estrogen and when to begin and end hormone treatment / F. Naftolin, J. Friedenthal, R. Nachtigall, L. Nachtigall. – DOI 10.12688/f1000research.15548.1. – Text : electronic // F1000Research. – 2019. – Vol. 8. – URL: <https://f1000research.com/articles/8-1576/v1>. – Date of publication: 03.09.2019.

85. Chand, V. Understanding diastolic dysfunction / V. Chand // JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants. – 2006. – Vol. 19, iss. 3. – Pp. 37–42.

86. Cífková, R. Sex differences in hypertension. Do we need a sex-specific guideline? / R. Cífková, L. Strilchuk. – DOI 10.3389/fcvm.2022.960336. – Text : electronic // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol. 9. – URL:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.960336/full>. – Date of publication: 23.08.2022.

87. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update / T. R. Porter, S. L. Mulvagh, S. S. Abdelmoneim [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2017.11.013 // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2018. – Vol. 31, iss. 3. – Pp. 241–274.

88. Cohn, J. N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: A consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling / J. N. Cohn, R. Ferrari, N. Sharpe. – DOI 10.1016/s0735-1097(99)00630-0 // Journal of the American College of Cardiology. – 2000. – Vol. 35, iss. 3. – Pp. 569–582.

89. Collagen remodeling of the pressure-overloaded, hypertrophied nonhuman primate myocardium / K. T. Weber, J. S. Janicki, S. G. Shroff [et al.]. – DOI 10.1161/01.res.62.4.757 // Circulation Research. – 1988. – Vol. 62, iss. 4. – Pp. 757–765.

90. Combination Therapy with Atorvastatin and Amlodipine Suppresses Angiotensin II-Induced Aortic Aneurysm Formation / K. Takahashi, Y. Matsumoto, Z. Do e [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0072558. – Text : electronic // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, iss. 8. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072558>. – Date of publication: 13.08.2013.

91. Common Phenotype in Patients With Mitral Valve Prolapse Who Experienced Sudden Cardiac Death / J. Hourdain, M. A. Clavel, J. C. Deharo [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033488 // Circulation. – 2018. – Vol. 138, iss. 10. – Pp. 1067–1069.

92. Comparison of Renal and Vascular Protective Effects between Telmisartan and Amlodipine in Hypertensive Patients with Chronic Kidney Disease with Mild Renal Insufficiency / T. Nakamura, T. Inoue, T. Suzuki [et al.]. – DOI 10.1291/hypres.31.841 // Hypertension Research. – 2008. – Vol. 31, iss. 5. – Pp. 841–850.

93. Contribution of Plasma Matrix Metalloproteinases to Development of Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Dysfunction in Hypertensive Subjects / M. Saglam, O. Karakaya, A. M. Esen [et al.]. – DOI 10.1620/tjem.208.117 // The Tohoku Journal of Experimental Medicine. – 2006. – Vol. 208, iss. 2. – Pp. 117–122.

94. Cramariuc, D. Grading of Aortic Stenosis: Is it More Complicated in Women? / D. Cramariuc, E. Bahlmann, E. Gerds. – DOI 10.15420/ecr.2022.13. – Text : electronic // European cardiology. – 2022. – Vol. 17. – URL: <https://www.ecrijournal.com/articles/grading-aortic-stenosis-it-more-complicated-women>. – Date of publication: 01.11.2022.

95. Critical roles for collagenase-3 (Mmp13) in development of growth plate cartilage and in endochondral ossification / M. Inada, Y. Wang, M. H. Byrne [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.0407788101 // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2004. – Vol. 101, iss. 49. – Pp. 17192–17197.

96. Cui, N. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases / N. Cui, M. Hu, R. A. Khalil. – DOI 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005 // Progress in molecular biology and translational science. – 2017. – Vol. 147. – Pp. 1–73.

97. de Baaij, J. H. F. Magnesium in man: Implications for health and disease / J. H. F. de Baaij, J. G. Hoenderop, R. J. Bindels // Physiological Reviews. – 2015. Vol. 95, iss. 1. – Pp. 1–46.

98. Decreased collagen production in chronologically aged skin: Roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation / J. Varani, M K. Dame, L. Rittie [et al.]. – DOI 10.2353/ajpath.2006.051302 / American Journal of Pathology. – 2006. – Vol. 168, iss. 6. – Pp. 1861–1868.

99. Delling, F. N. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis / F. N. Delling, R. S. Vasan. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006702 // Circulation. – 2014. – Vol. 129, iss. 21. – Pp. 2158–2170.

100. Demer, L. L. Hearts of Stone: Calcific Aortic Stenosis and Antiresorptive Agents for Osteoporosis / L. L. Demer, Y. Tintut. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054823 // Circulation. – 2021. – Vol. 143, iss. 25. – Pp. 2428–2430.

101. Dermal collagen fibrils are hybrids of type I and type III collagen molecules / R. Fleischmajer, E. D. MacDonald, J. S. Perlish [et al.] // Journal of Structural Biology. – 1990. – Vol. 105, iss. 1–3. – Pp. 162–169.

102. Design of the Coronary ARtery DIsease Genome-Wide Replication And Meta-Analysis (CARDIoGRAM) Study: A Genome-wide association meta-analysis involving more than 22 000 cases and 60 000 controls / M. Preuss, I. R. König, J. R. Thompson [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCGENETICS.109.899443 // Circulation. Cardiovascular genetics. – 2010. – Vol. 3, iss. 5. – Pp. 475–483.

103. Different actions of losartan and ramipril on adipose tissue activity and vascular remodeling biomarkers in hypertensive patients / G. Derosa, P. Maffioli, I. Ferrari [et al.]. – DOI: 10.1038/hr.2010.205 // Hypertension Research. – 2011. – Vol. 34, iss. 1. – Pp. 145–151.

104. Different Effects of Calcium Channel Blockers on Matrix Metalloproteinase-2 Expression in Cultured Rat Cardiac Fibroblasts / H. Yue, H. Uzui, H. Shimizu [et al.]. – DOI 10.1097/00005344-200408000-00012 // Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 2004. – Vol. 44, iss. 2. – Pp. 223–230.

105. Direct Renin Inhibition With Aliskiren Protects Against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Activating Nitric Oxide Synthase Signaling in Spontaneously Hypertensive Rats / W. Zhang, Y. Han, G. Meng [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.113.000606. – Text : electronic // Journal of the American Heart Association. – 2014. – Vol. 3, iss. 1. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.113.000606>. – Date of publication: 28.01.2014.

106. Du Bois, D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916 / D. Du Bois, E. F. Bois // Nutrition. – 1989. – Vol. 5, iss. 5. – Pp. 303–313.

107. Durlach, J. Primary mitral valve prolapse: a clinical form of primary magnesium deficit / J. Durlach // Magnesium Research. – 1994. – Vol. 7, iss. 3–4. – Pp. 339–340.

108. Early gene and protein expression associated with osteoblast differentiation in response to fish collagen peptides powder / S. Yamada, Y. Yoshizawa, A. Kawakubo [et al.]. – DOI 10.4012/dmj.2012-188 // Dental materials journal. – 2013. – Vol. 32, iss. 2. – Pp. 233–240.

109. Effect of magnesium ions/Type I collagen promote the biological behavior of osteoblasts and its mechanism / X. Nie, X. Sun, C. Wang, J. Yang. – DOI 10.1093/rb/rbz033 // *Regenerative Biomaterials*. – 2019. – Vol. 7, iss. 1. – Pp. 53–61.

110. Effects of losartan in women with hypertension and left ventricular hypertrophy: results from the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study / I. Os, V. Franco, S. E. Kjeldsen [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105296 // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 51, iss. 4. – Pp. 1103–1108.

111. Efficacy and tolerance of antihypertensive treatment in men and women with stage 1 diastolic hypertension. Results of the Treatment of Mild Hypertension Study / C. E. Lewis, A. Grandits, J. Flack [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 1996. – Vol. 4, iss. 156. – Pp. 377–385.

112. Elevated dietary magnesium prevents connective tissue mineralization in a mouse model of pseudoxanthoma elasticum (Abcc6) / J. LaRusso, Q. Li, Q. Jiang, J. Uitto. – DOI 10.1038/jid.2008.391 // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2009. – Vol. 129, iss. 6. – Pp. 1388–1394.

113. Endothelial cell effect on smooth muscle cell collagen synthesis / R. J. Powell, J. Hydowski, O. Frank [et al.]. – DOI 10.1006/jsre.1997.5045 // *The Journal of surgical research*. – 1997. – Vol. 69, iss. 1. – Pp. 113–118.

114. Eplerenone enhances cardioprotective effects of standard heart failure therapy through matricellular proteins in hypertensive heart failure / P. Muñoz-Pacheco, A. Ortega-Hernández, A. Caro-Vadillo [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2013. – Vol. 31, iss. 11. – Pp. 2309–2319.

115. Estradiol Treatment Initiated Early After Ovariectomy Regulates Myocardial Gene Expression and Inhibits Diastolic Dysfunction in Female Cynomolgus Monkeys: Potential Roles for Calcium Homeostasis and Extracellular Matrix Remodeling / K. T. Michalson, L. Groban, T. D. Howard [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.118.009769. – Text : electronic // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7, iss. 21. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.009769>. – Date of publication: 02.11.2018.

116. Extracellular matrix structure / A. D. Theocharis, S. S. Skandalis, C. Gialeli, N. K. Karamanos. – DOI 10.1016/j.addr.2015.11.001 // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2016. – Vol. 97. – Pp. 4–27.

117. Extracellular proteolysis by matrix metalloproteinase-9 drives dendritic spine enlargement and long-term potentiation coordinately / X. B. Wang, O. Bozdagi, J. S. Nikitczuk [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.0807248105 // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2008. – Vol. 105, iss. 49. – Pp. 19520–19525.

118. Fifteen-year trends in awareness of heart disease in women: Results of a 2012 American Heart Association national survey / L. Mosca, G. Hammond, H. Mochari-Greenberger [et al.]. – DOI 10.1161/CIR.0b013e318287cf2f // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127, iss. 11. – Pp. 1254–1263.

119. Floyd, C. N. The PA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for myocardial infarction: a meta-analysis / C. N. Floyd, A. Mustafa, A. Ferro. – DOI 10.1371/journal.pone.0101518. – Text : electronic // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9, iss. 7. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101518>. – Date of publication: 02.07.2014.

120. Focal complex formation in adult cardiomyocytes is accompanied by the activation of  $\beta 3$  integrin and c-Src / C. D. Willey, S. Balasubramanian, M. C. Rodríguez Rosas [et al.]. – DOI 10.1016/s0022-2828(03)00112-3 // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2003. – Vol. 35, iss. 6. – Pp. 671–683.

121. Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease: complement to the ESC guidelines (PARTIM 1) in collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases / M. Sprynger, F. Rigo, M. Moonen [et al.]. – DOI 10.1093/ehjci/jey103 // *European heart journal. Cardiovascular Imaging*. – 2018. – Vol. 19, iss. 11. – Pp. 1195–1221.

122. Fosinopril and valsartan intervention in gene expression of Klotho, MMP-9, TIMP-1, and PAI-1 in the kidney of spontaneously hypertensive rats / X. Cheng, Q. Zhou, S. Lin, R. Wu. – DOI 10.3969/j.issn.1672-7347.2010.10.004 // *Journal of Central South University. Medical sciences*. – 2010. – Vol. 35, iss. 10. – Pp. 1048–1056.

123. Frangogiannis, N. G. The inflammatory response in myocardial infarction / N. G. Frangogiannis, C. W. Smith, M. L. Entman. – DOI 10.1016/s0008-6363(01)00434-5 // Cardiovascular research. – 2002. – Vol. 53, iss. 1. – Pp. 31–47.

124. Gelse, K. Collagens--structure, function, and biosynthesis / K. Gelse, E. Pöschl, T. Aigner. – DOI 10.1016/j.addr.2003.08.002 // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2003. – Vol. 55, iss. 12. – Pp. 1531–1546.

125. Gender differences in antihypertensive drug treatment: results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD) / C. Ljungman, T. Kahan, L. Schiöler [et al.]. – DOI 10.1016/j.jash.2014.08.015 // Journal of the American Society of Hypertension. – 2014. – Vol. 8, iss. 12. – Pp. 882–890.

126. Gender Differences in Antihypertensive Treatment: Myths or Legends? / M. L. Muiesan, M. Salvetti, C. A. Rosei, A. Paini. – DOI 10.1007/s40292-016-0148-1 // High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention. – 2016. – Vol. 23, iss. 2. – Pp. 105–113.

127. Gender Differences in Hypertension / J. J. Song, Z. Ma, J. Wang [et al.]. – DOI 10.1007/s12265-019-09888-z // Journal of Cardiovascular Translational Research. – 2020. – Vol. 13, iss. 1. – Pp. 47–54.

128. Gender Differences in Left Ventricular Growth / G. de Simone, R. B. Devereux, S. R. Daniels, R. A. Meyer. – DOI 10.1161/01.hyp.26.6.979 // Hypertension. – 1995. – Vol. 26, iss. 6. – Pp. 979–983.

129. Gender differences in the effects of cardiovascular drugs / J. Tamargo, G. Rosano, T. Walther [et al.] // European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy. – 2017. – Vol. 3, iss. 3. – Pp. 163–182.

130. Gender Disparities in Blood Pressure Control and Cardiovascular Care in a National Sample of Ambulatory Care Visits / S. Keyhani, J. V. Scobie, P. L. Hebert, M. A. McLaughlin. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107342 // Hypertension. – 2008. – Vol. 51, iss. 4. – Pp. 1149–1155.

131. Genetic association analyses highlight biological pathways underlying mitral valve prolapse / C. Dina, N. Bouatia-Naji, N. Tucker [et al.] // Nature genetics. – 2015. – Vol. 47, iss. 10. – Pp. 1206–1211.



132. Genome-wide association study reveals novel genetic loci: a new polygenic risk score for mitral valve prolapse / C. Roselli, M. Yu, V. Nauffal [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehac049 // *European heart journal*. – 2022. – Vol. 43, iss. 17. – Pp. 1668–1680.

133. Genome-wide association study-driven gene-set analyses, genetic, and functional follow-up suggest *glis1* as a susceptibility gene for mitral valve prolapsed / M. Yu, A. Georges, N. R. Tucker [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCGEN.119.002497. – Text : electronic // *Circulation. Genomic and precision medicine*. – 2019. – Vol. 12, iss. 5. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCGEN.119.002497>. – Date of publication: 22.04.2019.

134. Gilbert, S. J. Does protein kinase R mediate TNF-alpha- and ceramide-induced increases in expression and activation of matrix metalloproteinases in articular cartilage by a novel mechanism? / S. J. Gilbert, V. C. Duance, D. J. Mason // *Arthritis research and therapy*. – 2004. – Vol. 6, iss. 1. – Pp. R46–R55.

135. Glass, C. Overexpression of TIMP-1 in embryonic stem cells attenuates adverse cardiac remodeling following myocardial infarction / C. Glass, D. K. Singla. – DOI 10.3727/096368911X627561 // *Cell transplantation*. – 2012. – Vol. 21, iss. 9. – Pp. 1931–1944.

136. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015 / M. H. Forouzanfar, P. Liu, G. A. Roth [et al.] // *JAMA*. – 2017. – Vol. 317, iss. 2. – Pp. 165–182.

137. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data / P. M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(05)17741-1 // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365, iss. 9455. – Pp. 217–223.

138. Halade, G. V. Matrix metalloproteinase (MMP)-9: a proximal biomarker for cardiac remodeling and a distal biomarker for inflammation / G. V. Halade, Y. F. Jin, M. L. Lindsey. – DOI 10.1016/j.pharmthera.2013.03.009 // *Pharmacology and therapeutics*. – 2013. – Vol. 139, iss. 1. – Pp. 32–40.

139. Heart Disease and Stroke Statistics - 2021 Update: A Report From the American Heart Association / S. S. Virani, A. Alonso, H. J. Aparicio [et al.]. – DOI

10.1161/CIR.0000000000000950 // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143, iss. 8. – Pp. e254–e743.

140. Heart disease and stroke statistics-2013 update: A Report from the American Heart Association / A. S. Go, D. Mozaffarian, V. L. Roger [et al.]. – DOI 10.1161/CIR.0b013e31828124ad // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127, iss. 1. – Pp. e6–e245.

141. High prevalence of undetected heart failure in long-term care residents: findings from the Heart Failure in Care Homes (HFinCH) study / H. C. Hancock, H. Close, J. M. Mason [et al.]. – DOI 10.1093/eurjhf/hfs165 // *European journal of heart failure*. – 2013. – Vol. 15, iss. 2. – Pp. 158–165.

142. Hopps, E. Matrix Metalloproteases in Arterial Hypertension and their Trend after Antihypertensive Treatment / E. Hopps, R. Lo Presti, G. Caimi. – DOI 10.1159/000477785 // *Kidney and Blood Pressure Research*. – 2017. – Vol. 42, iss. – Pp. 347–357.

143. Hypertension across a Woman's lifespan / T. D'Ignazio, S. Grand'Maison, L. Bérubé [et al.]. – DOI 10.1016/j.maturitas.2022.11.006 // *Maturitas*. – 2023. – Vol. 168. – Pp. 84–91.

144. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: A cross-sectional study. – DOI 10.1136/bmjopen-2013-003423. – Text : electronic / M. Joffres, E. Falaschetti, C. Gillespie [et al.] // *BMJ Open*. – 2013. – Vol. 3, iss. 8. – URL: <https://bmjopen.bmj.com/content/3/8/e003423.long>. – Date of publication: 29.08.2013.

145. IL1RN promotes osteoblastic differentiation via interacting with ITGB3 in osteoporosis / Z. Zou, R. Liu, Y. Wang [et al.]. – DOI 10.1093/abbs/gmaa174 // *Acta biochimica et biophysica Sinica*. – 2021. – Vol. 53, iss. 3. – Pp. 294–303.

146. Impact of losartan and angiotensin II on the expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in rat vascular smooth muscle cells / Y. S. Guo, Z. G. Wu, J. K. Yang, X. J. Chen. – DOI 10.3892/mmr.2014.2952 // *Molecular Medicine Reports*. – 2015. – Vol. 11, iss. 3. – Pp. 1587–1594.

147. Impact of the metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 system on large arterial stiffness in patients with essential hypertension / J. Tan, Q. Hua, X. Xing [et al.] // *Hypertension research*. – 2007. – Vol. 30, iss. 10. – Pp. 959–963.

148. Influence of age, sex and blood pressure on the principal endpoints of the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study / S. E. Kjeldsen, T. Hedner, J. O. Syvertsen [et al.]. – DOI 10.1097/00004872-200206000-00038 // *Journal of Hypertension*. – 2002. – Vol. 20, iss. 6. – Pp. 1231–1237.

149. Integrin  $\beta 3$  Leu33Pro polymorphism and risk of hip fracture: 25 years follow-up of 9233 adults from the general population / C. L. Tofteng, P. Bach-Mortensen, S. E. Bojesen [et al.]. – DOI 10.1097/01.fpc.0000236327.80809.f8 // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2007. – Vol. 17, iss. 1. – Pp. 85–91.

150. Is Cardiac Diastolic Dysfunction a Part of Post-Menopausal Syndrome? / P. Z. Maslov, J. K. Kim, E. Argulian [et al.]. – DOI 10.1016/j.jchf.2018.12.018 // *JACC. Heart failure*. – 2019. – Vol. 7, iss. 3. – Pp. 192–203.

151. Kass, D. A. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? / D. A. Kass, J. G. Bronzwaer, W. J. Paulus. – DOI 10.1161/01.RES.0000129254.25507.d6 // *Circulation Research*. – 2004. – Vol. 94, iss. 12. – Pp. 1533–1542.

152. Khatami, M. Common rs5918 (PLA1/A2) polymorphism in the ITGB3 gene and risk of coronary artery disease / M. Khatami, M. M. Heidari, S. Soheilyfar. – DOI 10.5114/amsad.2016.59587. – Text : electronic // *Archives of medical sciences. Atherosclerotic diseases*. – 2016. – Vol. 1, iss. 1. – Pp. e9-e15. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5421535>. – Date of publication: 27.04.2016.

153. Kim, Y. H. Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9)-dependent processing of  $\beta$ ig-h3 protein regulates cell migration, invasion, and adhesion / Y. H. Kim, H. J. Kwon, D. S. Kim. – DOI 10.1074/jbc.M112.357863 // *The Journal of biological chemistry*. – 2012. – Vol. 287, iss. 46. – Pp. 38957–38969.

154. Kjeldsen, S. E. Influence of gender on prevention of myocardial infarction by antihypertensives and acetylsalicylic acid: the HOT study / S. E. Kjeldsen, I. Warnold, L.

Hansson // The journal of gender-specific medicine : JGSM. – 2000. – Vol. 3, iss. 8. – Pp. 35–38.

155. Knowledge, Attitudes, and Beliefs Regarding Cardiovascular Disease in Women: The Women's Heart Alliance / C. N. Bairey Merz, H. Andersen, E. Sprague [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2017.05.024 // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – Vol. 70, iss. 2. – Pp. 123–132.

156. Knowlton, A. A. Estrogen and the cardiovascular system / A. A. Knowlton, A. R. Lee. – DOI 10.1016/j.pharmthera.2012.03.007 // Pharmacology and therapeutics. – 2012. – Vol. 135, iss. 1. – Pp. 54–70.

157. Kwak, H.-B. Aging, exercise, and extracellular matrix in the heart / H.-B. Kwak. – DOI 10.12965/jer.130049 // Journal of Exercise Rehabilitation. – 2013. – Vol. 9, iss. 3. – Pp. 338–347.

158. Lacidipine [correction of Lalsoacidipine] modulates the secretion of matrix metalloproteinase-9 by human macrophages / S. Bellosta, M. Canavesi, E. Favari [et al.] // The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. – 2001. – Vol. 296, iss. 3. – Pp. 736–743.

159. Left Ventricular Remodeling in Non-syndromic Mitral Valve Prolapse: Volume Overload or Concomitant Cardiomyopathy? / L. L. Pype, P. B. Bertrand, B. P. Paelinck [et al.]. – DOI 10.3389/fcvm.2022.862044. – Text : electronic // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol. 9. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.862044/full>. – Date of publication: 12.04.2022.

160. Lercanidipine and labedipinedilol-A attenuate lipopolysaccharide/interferon- $\gamma$ -induced inflammation in rat vascular smooth muscle cells through inhibition of HMGB1 release and MMP-2, 9 activities / J. L. Yeh, J. H. Hsu, J. C. Liang [et al.] // Atherosclerosis. – 2013. – Vol. 226, iss. 2. – Pp. 364–372.

161. Levels of Matrix Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 mRNAs in Patients with Primary Hypertension or Hypertension-Induced Atherosclerosis / W. Su, F. Gao, J. Lu [et al.]. – DOI

10.1177/147323001204000317 // The Journal of international medical research. – 2012. – Vol. 40, iss. 3. – Pp. 986–994.

162. Lewis, S. J. Cardiovascular disease in postmenopausal women: Myths and reality / S. J. Lewis. – DOI 10.1016/s0002-9149(02)02403-7 // American Journal of Cardiology. – 2002. – Vol. 89, iss. 12, suppl. 1. – Pp. 5–10.

163. Li, X. Different roles of matrix metalloproteinase 2 in osteolysis of skeletal dysplasia and bone metastasis (Review) / X. Li, L. Jin, Y. Tan. – DOI 10.3892/mmr.2020.11708. – Text : electronic // Molecular Medicine Reports. – 2021. – Vol. 23, iss. 1. – URL: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2020.11708>. – Date of publication: 20.11.2020.

164. López, B. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases / B. López, A. González, J. Díez. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912774 // Circulation. – 2010. – Vol. 121, iss. 14. – Pp. 1645–1654.

165. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: Implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis / J. A. Maier, C. Malpuech-Brugère, W. Zimowska [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbadis.2004.01.002 // Biochimica et biophysica acta. – 2004. – Vol. 1689, iss. 1. – Pp. 13–21.

166. Magnesium Lithospermate B Downregulates the Levels of Blood Pressure, Inflammation, and Oxidative Stress in Pregnant Rats with Hypertension / K. Xu, X. Zang, M. Peng [et al.]. – DOI 10.1155/2020/6250425. – Text : electronic // International Journal of Hypertension. – 2020. – Vol. 2020. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/ijhy/2020/6250425>. – Date of publication: 17.09.2020.

167. Magnesium lithospermate B protects the endothelium from inflammation-induced dysfunction through activation of Nrf2 pathway / F. Gao, J. M. Li, C. Xi [et al.]. – DOI 10.1038/s41401-018-0189-1 // Acta pharmacologica Sinica. – 2019. – Vol. 40, iss. 7. – Pp. 867–878.

168. Management of patients with combined arterial hypertension and aortic valve stenosis: a consensus document from the Council on Hypertension and Council on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology, the European Association

of Cardiovascular Imaging (EACVI), and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) / C. Mancusi, G. de Simone, J. Brguljan Hitij [et al.]. – DOI 10.1093/ehjcvp/pvaa040 // European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy. – 2021. – Vol. 7, iss. 3. – Pp. 242–250.

169. Marfan syndrome, magnesium status and medical prevention of cardiovascular complications by hemodynamic treatments and antisense gene therapy / S. Igondjo-Tchen, N. Pagès, P. Bac [et al.] // Magnesium Research. – 2003. – Vol. 16, iss. 1. – Pp. 59–64.

170. Martinez-Lemus, L. A. Matrix metalloproteinases and small artery remodeling / L. A. Martinez-Lemus, E. L. Galiñanes. – DOI 10.1016/j.ddmod.2011.06.002. – Text : electronic // Drug discovery today. Disease models. – 2011. – Vol. 8, iss. 1. – Pp. 21–28. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3223939>. – Date of publication: 01.04.2011.

171. Matrix metalloproteinase in left ventricular remodeling and heart failure / S. Shastry, M. R. Hayden, P. A. Lucchesi, S. C. Tyagi. – DOI 10.1007/s11886-003-0049-5 // Current cardiology reports. – 2003. – Vol. 5, iss. 3. – Pp. 200–204.

172. Matrix metalloproteinase inhibitors (MMPi)s as attractive therapeutic targets: Recent progress and current challenges / Y. Shi, X. Ma, G. Fang [et al.]. – DOI 10.1016/j.impact.2021.100293. – Text : electronic // NanoImpact. – 2021. – 21. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.impact.2021.100293>. – Date of publication: January 2021.

173. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism contributes to blood pressure and arterial stiffness in essential hypertension / S. Zhou, J. Feely, J. P. Spiers, A. Mahmud. – DOI 10.1038/sj.jhh.1002244 // Journal of Human Hypertension. – 2007. – Vol. 21, iss. 11. – Pp. 861–867.

174. Matrix metalloproteinase-9: Many shades of function in cardiovascular disease / A. Yabluchanskiy, Y. Ma, R. P. Iyer [et al.] // Physiology. – 2013. – Vol. 28, iss. 6. – Pp. 391–403.

175. Matrix metalloproteinases 2 and 9 and their tissue inhibitors 1 and 2 in premenopausal obese women: Relationship to cardiac function / W. Kosmala, R. Plaksej,

M. Przewlocka-Kosmala [et al.]. – DOI 10.1038/sj.ijo.0803794 // International Journal of Obesity. –2008. – Vol. 32, iss. 5. – Pp. 763–771.

176. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in extracellular matrix remodeling during left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis / M. M. Krebber, C. G. M. van Dijk, R. W. M. Vernooij [et al.]. – DOI 10.3390/ijms21186742. – Text : electronic // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, iss. 18. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/18/6742>. – Date of publication: 14.09.2020.

177. Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure / K. Y. DeLeon-Pennell, C. A. Meschiari, M. Jung M. [et al.]. – DOI 10.1016/bs.pmbts.2017.02.001 // Progress in molecular biology and translational science. – 2017. – Vol. 147. – Pp. 75–100.

178. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease / S. H. Ahmed, L. L. Clark, W. R. Pennington [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113, iss. 17. – Pp. 2089–2096.

179. Mikkola, T. S. Cardiovascular risk assessment in postmenopausal women: the role of the gynecologist / T. S. Mikkola. – DOI 10.1080/13697130903011662 // Climacteric. – 2009. – Vol. 12, sup.1. – Pp. 58–61.

180. Mills, K. T. The global epidemiology of hypertension / K. T. Mills, A. Stefanescu, J. He. – DOI 10.1038/s41581-019-0244-2 // Nature reviews. Nephrology. – 2020. – Vol. 16, iss. 4. – Pp. 223–237.

181. Mitral Valve Prolapse Patients with Less than Moderate Mitral Regurgitation Exhibit Early Cardiac Chamber Remodeling / L. T. Yang, S. W. Ahn, Z. Li [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2020.01.016 // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2020. – Vol. 33, iss. 7. – Pp. 815–825.e2.

182. MMP9: A Tough Target for Targeted Therapy for Cancer / K. Augoff, A. Hryniewicz-Jankowska, R. Tabola, K. Stach. – DOI 10.3390/cancers14071847. – Text :

electronic // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14, iss. 7. – URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/7/1847>. – Date of publication: 06.04.2022.

183. Musunuru, K. HapMap and mapping genes for cardiovascular disease / K. Musunuru, S. Kathiresan. – DOI 10.1161/CIRCGENETICS.108.813675 // *Circulation. Cardiovascular genetics*. – 2008. – Vol. 1, iss. 1. – Pp. 66–71.

184. Mutation of membrane type-1 metalloproteinase, MT1-MMP, causes the multicentric osteolysis and arthritis disease Winchester syndrome / B. R. Evans, R. A. Mosig, M. Lobl [et al.] // *American journal of human genetics*. – 2012. – Vol. 91, iss. 3. – Pp. 572–576.

185. Myers, P. R. Vascular endothelial cell regulation of extracellular matrix collagen: role of nitric oxide / P. R. Myers, M. A. Tanner. – DOI 10.1161/01.atv.18.5.717 // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 1998. – Vol. 18, iss. 5. – Pp. 717–722.

186. Myocardial Fibrosis in Patients With Primary Mitral Regurgitation With and Without Prolapse / D. Kitkungvan, F. Nabi, R. J. Kim [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2018.06.048 // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 72, iss. 8. – Pp. 823–834.

187. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines / L. Mosca, A. H. Linfante, E. J. Benjamin [et al.]. – DOI 10.1161/01.CIR.0000154568.43333.82 // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111, iss. 4. – Pp. 499–510.

188. Obokata, M. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods / M. Obokata, Y. N. V. Reddy, B. A. Borlaug. – DOI 10.1016/j.jcmg.2018.12.034 // *JACC. Cardiovascular imaging*. – 2020. – Vol. 13, iss. 1, part 2. – Pp. 245–257.

189. Olmesartan Ameliorates Renovascular Injury and Oxidative Stress in Zucker Obese Rats Enhanced by Dietary Protein / T. Namikoshi, N. Tomita, M. Satoh [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjhyper.2007.05.007 // *American Journal of Hypertension*. – 2007. – Vol. 20, iss. 10. – Pp. 1085–1091.



190. Organization of the gene for platelet glycoprotein IIb / R. Heidenreich, R. Eisman, S. Surrey [et al.]. – DOI 10.1021/bi00457a020 // *Biochemistry*. – 1990. – Vol. 29, iss. 5. – Pp. 1232–1244.

191. Osteopontin is produced by rat cardiac fibroblasts and mediates A(II)-induced DNA synthesis and collagen gel contraction / N. Ashizawa, K. Graf, Y. S. Do [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1996. – Vol. 98, iss. 10. – Pp. 2218–2227.

192. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: an analysis of findings from the VALUE trial / A. Zanchetti, S. Julius, S. Kjeldsen [et al.]. – DOI 10.1097/01.hjh.0000249692.96488.46 // *Journal of Hypertension*. – 2006. – Vol. 24, iss. 11. – Pp. 2163–2168.

193. Oxidative stress and early atherosclerosis: novel antioxidant treatment / D. Tousoulis, T. Psaltopoulou, E. Androulakis [et al.]. – DOI 10.1007/s10557-014-6562-5 // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 2015. – Vol. 29, iss. 1. – Pp. 75–88.

194. Participation of integrin  $\beta 3$  in osteoblast differentiation induced by titanium with nano or microtopography / H. B. Lopes, G. P. Freitas, C. N. Elias [et al.]. – DOI 10.1002/jbm.a.36643 // *Journal of biomedical materials research. Part A*. – 2019. – Vol. 107, iss. 6. – Pp. 1303–1313.

195. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman [et al.]. – DOI 10.1016/0735-1097(92)90617-v // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1992. – Vol. 19, iss. 7. – Pp. 1550–1558.

196. Pfeffer, M. A. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: In Perspective / M. A. Pfeffer, A. M. Shah, B. A. Borlaug // *Circulation research*. – 2019. – Vol. 124, iss. 11. – Pp. 1598–1617.

197. Plasma matrix metalloproteinase and inhibitor profiles in patients with heart failure / E. M. Wilson, H. R. Gunasinghe, M. L. Coker [et al.]. – DOI 10.1054/jcaf.2002.129659 // *Journal of Cardiac Failure*. – 2002. – Vol. 8, iss. 6. – Pp. 390–398.

198. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodelling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study / D. Kelly, G. Cockerill, L. L.

Ng [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehm003 // European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28, iss. 6. – Pp. 711–718.

199. Plasma MMP-9 and MMP-2 following acute myocardial infarction in man: Correlation with echocardiographic and neurohumoral parameters of left ventricular dysfunction / I. B. Squire, J. Evans, L. L. Ng [et al.]. – DOI 10.1016/j.cardfail.2003.11.003 // Journal of Cardiac Failure. – 2004. – Vol. 10, iss. 4. – Pp. 328–333.

200. Plasma oxidative stress level of IgA nephropathy in children and the effect of early intervention with angiotensin-converting enzyme inhibitors / Y. Pei, Y. Xu, J. Ruan [et al.]. – DOI 10.1177/1470320316647240. – Text : electronic / Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS. – 2016. – Vol. 17, iss. 2. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1470320316647240>. – Date of publication: 18.05.2016.

201. Postmenopausal hypertension and sodium sensitivity / J. M. Kim, T. H. Kim, H. H. Lee [et al.]. – DOI 10.6118/jmm.2014.20.1.1 // Journal of menopausal medicine. – 2014. – Vol. 20, iss. 1. – Pp. 1–6.

202. Postmenopausal hypertension: role of the sympathetic nervous system in an animal model / R. O. Maranon, R. Lima, M. Mathbout [et al.]. – DOI 10.1152/ajpregu.00490.2013 // American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology. – 2014. – Vol. 306, iss. 4. – Pp. R248–R256.

203. Prabakaran, S. Cardiovascular risk in menopausal women and our evolving understanding of menopausal hormone therapy: risks, benefits, and current guidelines for use / S. Prabakaran, A. Schwartz, G. Lundberg. – DOI 10.1177/20420188211013917 // Therapeutic advances in endocrinology and metabolism. – 2021. – Vol. 12. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20420188211013917>. – Date of publication: 30.04.2021.

204. Predominance of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Postmenopausal Women: Intra- and Extra-Cardiomyocyte Maladaptive Alterations Scaffolded by Estrogen Deficiency / A. O. Adekunle, G. K. Adzika, R. Mprah [et al.]. – DOI 10.3389/fcell.2021.685996. – Text : electronic // Frontiers in cell and developmental

biology. – 2021. – Vol. 9. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.685996/full>. – Date of publication: 29.09.2021.

205. Primary cilia defects causing mitral valve prolapse / K. A. Toomer, M. Yu, D. Fulmer [et al.]. – DOI 10.1126/scitranslmed.aax0290. – Text : electronic // Science translational medicine. – 2019. – Vol. 11, iss. 493. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7331025>. – Date of publication: 22.05.2019.

206. Ramirez, L. A. C. Sex Differences in Hypertension: Where We Have Been and Where We Are Going / L. A. Ramirez, J. C. Sullivan // American journal of hypertension. – 2018. – Vol. 31, iss. 12. – Pp. 1247–1254.

207. Reckelhoff, J. F. Sex Differences in Regulation of Blood Pressure / J. F. Reckelhoff. – DOI 10.1007/978-3-319-77932-4\_9 // Advances in experimental medicine and biology. – 2018. – Vol. 1065. – Pp. 139–151.

208. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.]. – DOI 10.1093/ehjci/jew041 // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2015. – Vol. 16, iss. 3. – Pp. 233–271.

209. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging / P. Lancellotti, C. Tribouilloy, A. Hagendorff [et al.]. – DOI 10.1093/ehjci/jet105 // European heart journal. Cardiovascular Imaging. – 2013. – Vol. 14, iss. 7. – Pp. 611–644.

210. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton [et al.]. – DOI 10.1093/ehjci/jew082 // European heart journal. Cardiovascular Imaging. – 2016. – Vol. 17, iss. 12. – Pp. 1321–1360.

211. Regulation of collagen synthesis by ascorbic acid / S. Murad, D. Grove, K. A. Lindberg [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.78.5.2879 // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. – 1981. – Vol. 78, iss. 5. – Pp. 2879–2882.

212. Regulatory Role of Sex Hormones in Cardiovascular Calcification / H. J. Woodward, D. Zhu, P. W. F. Hadoke, V. E. MacRae. – DOI 10.3390/ijms22094620. – Text : electronic // International journal of molecular sciences. – 2021. – Vol. 22, iss. 9. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/9/4620>. – Date of publication: 28.04.2021.

213. Relationship of polymorphisms in the tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1 and -2 genes with chronic heart failure / E. R. Polina, R. R. C. V. Araújo, R. C. Sbruzzi [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-018-27857-5. – Text : electronic // Scientific reports. – 2018. – Vol. 8, iss. 1. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-27857-5>. – Date of publication: 21.06.2018.

214. Ricard-Blum, S. The Collagen Family / S. Ricard-Blum. – DOI 10.1101/cshperspect.a004978. – Text : electronic // Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. – 2011. – Vol. 3, iss. 1. – URL: <https://cshperspectives.cshlp.org/content/3/1/a004978>. – Date of publication: January 2011.

215. Robbins S. L. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease / Robbins Stanley L, Kumar Vinay. – 8th ed. – Philadelphia, PA : Saunders/Elsevier, 2010. – 1450 p. – ISBN 9780808924029.

216. Rybakowski, J. K. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP9)—A Mediating Enzyme in Cardiovascular Disease, Cancer, and Neuropsychiatric Disorders / J. K. Rybakowski. – DOI 10.1155/2009/904836. – Text : electronic // Cardiovascular Psychiatry and Neurology. – 2009. – Vol. 2009. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/cpn/2009/904836/>. – Date of publication: 31.08.2009.

217. Scantlebury, D. C. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? / D. C. Scantlebury, D. A. Borlaug // Current Opinion in Cardiology. – 2011. – Vol. 26, iss. 6. – Pp. 562–568.

218. Scarabin, P. Y. Premature Menopause and Risk for Cardiovascular Disease / P. Y. Scarabin. – DOI 10.1001/jama.2020.2533. – Text : electronic // JAMA. – 2020. –

Vol. 323, iss. 1616. – URL: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2764990>. – Date of publication: 28.04.2020.

219. Schieffer, B. Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease / B. Schieffer, C. Bünte, J. Witte. – DOI 10.1016/j.jacc.2004.03.065 // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 44, iss. 2. – Pp. 362–368.

220. Seelig, M. S. Magnesium deficiency in the pathogenesis of disease : early roots of cardiovascular, skeletal, and renal abnormalities / M. S. Seelig. – New York : Springer Nature, 2012. – 488 p. – ISBN 978-1-4684-9110-4.

221. Senni, K. Magnesium and connective tissue / K. Senni, A. Foucault-Bertaud, G. Godeau // *Magnesium research*. – 2003. – Vol. 16, iss. 1. – Pp. 70–74.

222. Serum levels of MMP-9 and TIMP-1 in primary hypertension and effect of antihypertensive treatment / I. K. Onal, B. Altun, E. D. Onal [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejim.2008.10.003 // *European Journal of Internal Medicine*. – 2009. – Vol. 20, iss. 4. – Pp. 369–372.

223. Severe magnesium deficiency compromises systemic bone mineral density and aggravates inflammatory bone resorption / M. M. Belluci, R. S. de Molon, C. Jr. Rossa [et al.]. – DOI 10.1016/j.jnutbio.2019.108301. – Text : electronic // *The Journal of Nutritional Biochemistry*. – 2020. – Vol. 77. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.108301>. – Date of publication: 01.03.2020.

224. Sex Differences and Similarities in Valvular Heart Disease / J. T. DesJardin, J. Chikwe, R. T. Hahn [et al.] // *Circulation Research*. – 2022. – Vol. 130, iss. 4. – Pp. 455–473.

225. Sex Differences in Cardiovascular Pathophysiology: Why Women Are Overrepresented in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / A. L. Beale, P. Meyer, T. H. Marwick [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034271 // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138, iss. 2. – Pp. 198–205.

226. Sex differences in left ventricular remodelling in patients with severe aortic valve stenosis / J. H. Kuneman, G. K. Singh, S. Milhorini Pio [et al.]. – DOI

10.1093/ehjci/jeab174 // European heart journal. Cardiovascular Imaging. – 2022. – Vol. 23, iss. 6. – Pp. 781–789.

227. Shifren, J. L. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women / J. L. Shifren, M. L. Gass. – DOI 10.1097/GME.0000000000000319 // Menopause. – 2014. – Vol. 21, iss. 10. – Pp. 1038–1062.

228. Siwik, D. A. Oxidative stress regulates collagen synthesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts / D. A. Siwik, P. J. Pagano, W. S. Colucci. – DOI 10.1152/ajpcell.2001.280.1.C53 // American journal of physiology. Cell physiology. – 2001. – Vol. 280, iss. 1. – Pp. C53–C60.

229. Stimpel, M. Comparison between moexipril and atenolol in obese postmenopausal women with hypertension / M. Stimpel, B. Koch, M. A. Weber. – DOI 10.1016/s0378-5122(98)00037-1 // Maturitas. – 1998. – Vol. 30, iss. 1. – Pp. 69–77.

230. Tamargo, J. Sex and gender differences in the treatment of arterial hypertension / J. Tamargo, R. Caballero, E. D. Mosquera. – DOI 10.1080/17512433.2023.2189585 // Expert review of clinical pharmacology. – 2023. – Vol. 16, iss. 4. – Pp. 329–347.

231. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines / S. R. Lee, M. K. Cho, Y. J. Cho [et al.]. – DOI 10.6118/jmm.20000 // Journal of menopausal medicine. – 2020. – Vol. 26, iss. 2. – Pp. 69–98.

232. The Association Between the Concentration of Serum Magnesium and Postmenopausal Osteoporosis / J. Chang, D. Yu, J. Ji [et al.]. – DOI 10.3389/fmed.2020.00381. – Text : electronic // Frontiers in medicine. – 2020. – Vol. 7. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00381/full>. – Date of publication: 04.08.2020.

233. The Biosynthesis of Collagen and Its Disorders / D. J. Prockop, K. I. Kivirikko, L. Tuderman, N. A. Guzman. – DOI 10.1056/NEJM197907123010204 // The New England journal of medicine. – 1979. – Vol. 301. – Pp. 77–85.

234. The clinical impact of estrogen loss on cardiovascular disease in menopausal females / M. A. Lopez-Pier, Y. Lipovka, M. P. Koppinger [et al.]. – Text : electronic //

Medical research archives. – 2018. – Vol. 6, iss. 2. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7059770>. – Date of publication: 15.02.2018.

235. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases / G. A. Cabral-Pacheco, I. Garza-Veloz, C. Castruita-De la Rosa [et al.]. – DOI 10.3390/ijms21249739. – Text : electronic // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, iss. 24. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/24/9739>. – Date of publication: 20.12.2020.

236. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination / M. A. Paz, A. de-La-Sierra, M. Sáez [et al.]. – DOI 10.1097/MD.0000000000004071. – Text : electronic // Medicine. – 2016. – Vol. 95, iss. 30. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5265817>. – Date of publication: 29.07.2016.

237. Treatment with spironolactone for 24 weeks decreases the level of matrix metalloproteinases and improves cardiac function in patients with chronic heart failure of ischemic etiology / M. J. Li, C. X. Huang, E. Okello [et al.]. – DOI 10.1016/s0828-282x(09)70138-2 // Canadian Journal of Cardiology. – 2009. – Vol. 25, iss. 9. – Pp. 523–526.

238. Trends in Hypertension-Related Cardiovascular Mortality in the United States, 2000 to 2018 / L. Rethy, N. S. Shah, J. J. Paparello [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15153 // Hypertension. – 2020. – Vol. 76, iss. 3. – Pp. e23–e25.

239. Tsipouras, P. Marfan syndrome: genetic basis and clinical manifestations / P. Tsipouras, R. B. Devereux // Seminars in Dermatology. – 1993. – Vol. 12, iss. 3. – Pp. 219–228.

240. von der Mark, K. Localization of Collagen Types in Tissues / K. von der Mark // International review of connective tissue research. – 1981. – Vol. 9. – Pp. 265–324.

241. Voss, B. Localization of collagen types I, III, IV and V, fibronectin and laminin in human arteries by the indirect immunofluorescence method / B. Voss, J. Rauterberg. –

DOI 10.1016/S0344-0338(86)80151-0 / Pathology, research and practice. – 1986. – Vol. 181, iss. 5. – Pp. 568–575.

242. Wang, X. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease / X. Wang, R. A. Khalil. – DOI 10.1016/bs.apha.2017.08.002 // *Advances in pharmacology*. – 2018. – Vol. 81. – Pp. 241–330.

243. Wang, Z. SNPs, protein structure, and disease / Z. Wang, J. Moulton. – DOI 10.1002/humu.22 // *Human Mutation*. – 2001. – Vol. 17, iss. 4. – Pp. 263–270.

244. Wittig, C. Extracellular Matrix Protein Ratios in the Human Heart and Vessels: How to Distinguish Pathological From Physiological Changes? / C. Wittig, R. Szulcek. – DOI 10.3389/fphys.2021.708656. – Text : electronic // *Frontiers in Physiology*. – 2021. – Vol. 12. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.708656/full>. – Date of publication: 04.08.2021.

245. Worldwide Trends in Prevalence, Mortality, and Disability-Adjusted Life Years for Hypertensive Heart Disease from 1990 to 2017 / H. Dai, N. L. Bragazzi, A. Younis [et al.] // *Hypertension*. – 2021. – Vol. 77, iss. 4. – Pp. 1223–1233.

246. Zhang, B. Influences of Sex and Estrogen in Arterial and Valvular Calcification / B. Zhang, V. M. Miller, J. D. Miller. – DOI 10.3389/fendo.2019.00622. – Text : electronic // *Frontiers in endocrinology*. – 2019. – Vol. 10. – URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00622>. – Date of publication: 20.09.2019.

247. Zhang, Y. Trends in the Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension Among Young Adults in the United States, 1999 to 2014 / Y. Zhang, A. E. Moran. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09801 // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 70, iss. 4. – Pp. 736–742.

248.  $\beta$ 3 integrin in cardiac fibroblast is critical for extracellular matrix accumulation during pressure overload hypertrophy in mouse / S. Balasubramanian, L. Quinones, H. Kasiganesan [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0045076. – Text : electronic // *PloS one*. – 2012. – Vol. 7, iss. 9. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0045076>. – Date of publication: 12.09.2012.