

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНО**

**Ганиева Шахзода Шавкатовна**

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ СИНТРОПИИ**

**Монография**

**Издательство “Дурдона”  
Бухара - 2024**

**УДК 616.12-008.1:612.017.1**

**54.101+28.074**

Г 19

Ганиева, Ш.Ш.

Иммунологические аспекты кардиоваскулярной синтропии [Текст] /

Ш.Ш. Ганиева .-Бухара: Sadriddin Salim Buxoriy, 2024.-112 с.

**ББК 54.101+28.074**

**Автор:**

**Ганиева Шахзода Шавкатовна**

Доцент кафедры Педиатрии №2 Бухарского  
государственного медицинского института, DSc

**Рецензенты:**

**Мухамедова Ш.Т.,** заведующая кафедрой Педиатрии №2  
Бухарского государственного медицинского института, DSc,  
доцент

**Мусаходжаева Д.А.,** заведующая лабораторией  
иммунологии репродукции Института иммунологии и  
геномики человека АН РУз, д.м.н., профессор

**Монография рекомендована к изданию решением Совета  
Бухарского государственного медицинского института от  
24 января 2024 года №6.**

**ISBN 978-9910-694-91-2**

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Список сокращений .....</b>	<b>4</b>
<b>Введение .....</b>	<b>5</b>
<b>Глава I. Сердечно-сосудистый континуум. иммуно-патогенетические механизмы кардиоваскулярной синтропии .....</b>	<b>8</b>
1.1. Сердечно-сосудистый континуум. Общие патогенетические звенья синтропии .....	8
1.2. Современные аспекты изучения ремоделирования левых камер сердца .....	23
1.3. Роль иммунологических маркеров в ранней диагностике сердечного и сосудистого ремоделирования.	34
<b>Глава II. Оценка результатов ретроспективных исследований по сердечно-сосудистым заболеваниям ...</b>	<b>48</b>
2.1. Частота сердечно-сосудистых заболеваний у лиц среднего возраста .....	48
3.2. Факторы риска и отношение шансов ремоделирования сердца .....	53
3.3. Социальные факторы сердечно-сосудистых заболеваний .....	59
<b>Глава III. Результаты проспективных исследований при сердечно-сосудистых заболеваниях .....</b>	<b>66</b>
3.1. Клинико-биохимические показатели при кардиоваскулярной синтропии .....	66
4.2. Иммунологические показатели крови при кардиоваскулярной синтропии .....	75
4.3. Гемодинамические показатели кардиоваскулярной синтропии .....	85
<b>Выводы .....</b>	<b>90</b>
<b>Список использованной литературы.....</b>	<b>92</b>

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

C3 – компонент комплемента  
IFN - интерферон  
IGF – инсулиноподобный фактор роста  
IL - интерлейкин  
TGF – трансформирующий фактор роста  
Th – Т лимфоциты хелперы  
TNF – фактор некроза опухоли  
VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста  
АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АЛТ - аланинаминотрансфераза  
АСТ - аспартатаминотрансфераза  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИМТ – индекс массы тела  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
СРБ – С-реактивный белок  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТГ - триглицериды  
ЦНС – центральная нервная система  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭхоКГ – эхокардиограмма

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы неуклонный рост заболеваемости ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью, увеличение затрат на лечение стали глобальной медицинской и социальной проблемой. Современные достижения в области исследований позволяют глубже понять механизмы воспаления и иммунного участия в синтропии сердечно-сосудистой системы и в результате многочисленных наблюдений показали важность иммунных механизмов в ремоделировании сердца. Выявление иммуновоспалительных маркеров ремоделирования левого желудочка сердца при кардиоваскулярной синтропии, которые помогают в ранней диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, а также «...изучение новых биомаркеров, способных помогать ранней диагностике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), могут послужить инструментом оценки эффективности терапии, прогностическим маркером возможных клинических исходов и значимым показателем в стратификации риска...».

В разных странах мира до 80% бюджета здравоохранения развитых стран расходуется на пациентов с четырьмя и более заболеваниями. Наиболее распространенный термин для обозначения этого феномена – коморбидность. Однако только та часть сочетанных болезней, которая имеет общую генетическую основу и сходный патогенез, относится к синтропиям, болезням «притяжения», «взаимной склонности» («attraction»). Известно множество клинически доказанных синтропных заболеваний: иммунозависимые болезни (аллергические и аутоиммунные); эндокринные заболевания, в том числе сочетание сахарного диабета, аутоиммунного тиреоидита и глютеновой энтеропатии, некоторые формы психических заболеваний. Среди них – сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), объединяемые понятием сердечнососудистого континуума.

Использование ЭхоКГ в топической диагностике ишемических изменений миокарда обосновывается в первую

очередь возможностью визуализации нарушения локальной сократимости сердечной мышцы, обусловленной развитием так называемого ишемического каскада (локальная гипоперфузия → ишемия → дисфункция миокарда → гибель клетки → развитие фиброза) и проявляющейся изменениями систолического утолщения и кинетики сердечной стенки.

В условиях продолжительного пассивно протекающего воспаления, эндотелиальная дисфункция сочетается с уменьшением гибкости крупных артерий и нарастанием скорости распространения пульсовой волны в организме больного гипертонической болезнью.

Гипертрофия миокарда является наиболее распространенным вариантом ремоделирования сердца, так как кардиомиоциты увеличиваются в размерах компенсаторно для поддержания сердечного выброса. Ремоделирование миокарда левого желудочка включает в себя прогрессирующее увеличение массы миокарда левого желудочка, увеличение объема полостей сердца, а также изменение его геометрических характеристик.

Понятие “сердечно-сосудистого континуума” существует уже несколько десятилетий и стало своего рода символом “маршрута”, неизбежности развития неинфекционной соматической патологии от ее первых функциональных изменений до тяжелых смертельных осложнений. Континуум также представляется символом последовательности и неразрывности патологических изменений, их взаимосвязи, множества порочных кругов, обеспечивающих в итоге само заболевание. Он включает в себя как действие факторов риска, так и порочные круги, замыкающиеся, когда факторы риска, наконец, реализуются в патологические процессы.

В первую очередь коморбидность обусловлена артериальной гипертонией, инсулинорезистентностью или уже установленным сахарным диабетом, высоким индексом массы тела, дислипидемией и все это на фоне атеросклероза, нестабильной стенокардии или уже перенесенного инфаркта миокарда.

Результаты исследований последних десятилетий подтверждают важнейшую роль эндотелия сосудов в регуляции сосудистого гомеостаза, при этом установлен существенный вклад эндотелиальной дисфункции в развитие ССЗ, в частности, участие в патогенезе артериальной гипертензии. Общеизвестно, что эндотелий поддерживает баланс между процессами вазоконстрикции и вазодилатации, вырабатывает факторы воспаления и пролиферации сосудов, участвует в ремоделировании сосудов и в тромбообразовании.

Результаты различных крупных исследований, посвященных Галектину-3, в разных популяциях отличаются друг от друга. Это показывает, что данный многогранный биомаркер в разной степени участвует в иммунно-воспалительных и фиброзных процессах, которые могут протекать на различных стадиях сердечно-сосудистых заболеваний.

При наличии сердечно-сосудистой патологии выявляется повышенный уровень эндотелиального фактора роста, причем у пациентов с острым инфарктом миокарда регистрируются максимально высокие значения. Высокие уровни эндотелиального фактора роста прослеживаются только при наличии острой коронарной патологии, что может служить маркером декомпенсации сосудистого русла и имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение на практике.

## **ГЛАВА I. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ КОНТИНУУМ. ИММУНО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ СИНТРОПИИ**

### **1.1. Сердечно-сосудистый континуум. Общие патогенетические звенья синтропии**

Понятие “сердечно-сосудистого континуума” существует уже несколько десятилетий и стало своего рода символом “маршрута”, неизбежности развития неинфекционной соматической патологии от ее первых функциональных изменений до тяжелых смертельных осложнений. Континуум также представляется символом последовательности и неразрывности патологических изменений, их взаимосвязи, множества порочных кругов, обеспечивающих в итоге само заболевание. Он включает в себя как действие факторов риска, так и порочные круги, замыкающиеся, когда факторы риска, наконец, реализуются в патологические процессы. В сердечно-сосудистом континууме играют роль симпатoadреналовая система, эндотелий, юктагломерулярный аппарат почек; имеют значение “идиопатические” факторы, т.е. не поддающиеся пока объяснению: генетика (и эпигенетика), стрессы, неподходящий образ жизни [59; С. 48-54].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – результат различных взаимосвязанных процессов (атеросклероза, эндотелиальной дисфункции), а также, как показали многочисленные исследования, ремоделирования левых камер сердца, способного повысить риск развития сердечно-сосудистых осложнений [63; С. 46-49].

В клинической практике давно обозначена проблема множественных сочетанных заболеваний. До 80% бюджета здравоохранения развитых стран расходуется на пациентов с четырьмя и более заболеваниями. Наиболее распространенный термин для обозначения этого феномена – коморбидность. Однако только та часть сочетанных болезней, которая имеет общую генетическую основу и сходный

патогенез, относится к синтропиям, болезням «притяжения», «взаимной склонности» («attraction»). Известно множество клинически доказанных синтропных заболеваний: иммунозависимые болезни (аллергические и аутоиммунные); эндокринные заболевания, в том числе сочетание сахарного диабета, аутоиммунного тиреоидита и глютенной энтеропатии, некоторые формы психических заболеваний. Среди них – ССЗ, объединяемые понятием сердечно-сосудистого континуума [30; С. 99-110].

В начале XXI века сообщалось, что от ССЗ ежегодно погибают 17 млн человек, из них от ишемической болезни сердца (ИБС) более 54 %. По другим данным во всем мире около 7,2 млн случаев смерти приходится на долю от осложнений ИБС. Выживаемость больных зависит от распространенности поражения коронарного русла, степени сужения и расположения стенозов коронарных артерий. В настоящее время ИБС является причиной смерти примерно трети всех лиц старше 35 лет. Между тем, по прогнозам ВОЗ к 2030 г. во всем мире число смертей вследствие ССЗ увеличится до 23,3 млн в год. Есть основания полагать, что истинная распространенность и заболеваемость ИБС может быть недооценена [1; С. 88-93].

Кардиоваскулярные заболевания, особенно ИБС, становятся эпидемически значимыми и для азиатских стран. Структура болезней системы кровообращения сильно отличается в зависимости от регионов, если в Индии смертность от мозгового инсульта не превышала таковую от ИБС, то в Китае наблюдалась противоположная ситуация. По другим данным в Индии, где проживает почти 1/6 часть населения всего мира, генеральный регистр уровня заболеваемости Индии сообщает, что ИБС составила 17% от общего числа смертей и 26% смертей среди взрослого населения в 2001-2003 гг., а также до 23% от общего числа смертей и 32% смертей среди взрослого населения в 2010-2013 гг. Также исследователи сообщают об увеличении распространенности ИБС в течение последних 60 лет, с 1% до 9-10% среди городского населения [18; С. 18-24].

Считается, что многие традиционные факторы риска ССЗ, такие как ожирение, плохое питание, курение сигарет и отсутствие физической активности, усиливают воспаление и окислительный стресс, тем самым способствуя атерогенезу. Микроэлементы, в том числе многие витамины и минералы, такие как селен и цинк, участвуют в путях, которые могут модулировать воспаление и окислительное повреждение, и таким образом играют определенную роль в снижении риска ССЗ. В норме сердечно-сосудистая система функционирует как единое целое [28; С. 624, 80; 118-124 P].

Одним из «универсальных» патологических механизмов, приводящих к развитию изменений в структуре сосудистой стенки и дистрофическим процессам в миокарде, является неконтролируемый окислительный стресс. Окислительный стресс – это нарушение в организме баланса между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты. Свободнорадикальное окисление липидов сопровождает многие жизненно важные процессы, протекающие в организме: от регуляции активности внутриклеточных ферментов до регуляции сердечно-сосудистой системы, внешнего дыхания, нервной регуляции сократительной функции желудка, капилляров, скорости апоптоза и экспрессии различных генов, ответственных за синтез белков, необходимых для нормальных физиологических процессов, но также и участвующих в развитии патологически измененных структур тканей и органов, что приводит к нарушению их функции [31; С. 12-17].

Существует сильная и последовательная связь между продолжительностью сна и сердечно-метаболическими факторами риска и результатами. Ассоциации могут отражать причинность как эффекты являются сильными (большие относительные риски); они согласованы (подтверждены в разных популяциях для нескольких конечных пунктов), они показывают временную последовательность (короткий сон перед конечными точками), существует постоянный порог эффектов, существует несколько потенциальных правдоподобных биологических механизмов (генетические,

молекулярные, клеточный, физиологический), а обратимость эффекта подтверждено при испытании в контролируемых пробных условиях (по крайней мере, в краткосрочный). Дневная дремота и длительный сон также связаны с плохим здоровьем и ухудшением состояния здоровья [8; С. 33-37].

При ИБС повышение активности маркеров субклинического воспаления отражает воспалительный процесс в атеросклеротической бляшке, свидетельствуя о ее нестабильности, и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Отмечено, что у больных ИБС психоэмоциональный стресс вызывает более выраженное повышение маркеров субклинического воспаления, чем у здоровых лиц [58; С. 91-96].

Нестабильная стенокардия – тяжелое кардиологическое состояние, при котором проблема предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений остается одной из важнейших задач отделений неотложной кардиологии. В большинстве случаев в основе развития нестабильной стенокардии лежат тромбоз, механическая и динамическая (спазм в микро- или макрососудистом русле) обструкция коронарного сосуда, воспаление или инфекция и повышение потребности миокарда в кислороде. Доминирующее значение обычно имеют тромбоз и механическая обструкция, обусловленная формированием «белого тромба», чаще – на увеличенной поврежденной атеросклеротической бляшке. Однако на фоне изучения процессов дислипидемии как патогенетического фактора роста бляшек в коронарных сосудах в последние годы все активнее обсуждается вопрос о центральной роли воспаления как фактора, провоцирующего дестабилизацию атеросклеротической бляшки; так, при проведении лабораторных исследований в системном кровотоке все чаще стали обнаруживаться признаки повышенной воспалительной активности с ростом концентрации маркеров воспаления [38; С. 103-109].

В исследованиях, направленных на исследование прогностических маркеров исхода септических поражений, более высокие уровни циркулирующего sCD40L наблюдались

у пациентов, для которых течение болезни закончилось летальным исходом в сравнении с выжившими. Экстремально высокие концентрации sCD40L, выявленные у пациентов с COVID-ассоциированным сепсисом, но не у пациентов с абдоминальным сепсисом, свидетельствуют о значительном эндотелиальном повреждении. Недавнее исследование Roncati L, et al. (2020г) показывает, что системный васкулит при COVID-19 может развиваться за счет опасного для жизни перехода от иммунного ответа к развитию гиперчувствительности III типа [120; 77-84 P., 140; 217-226 P.].

В большинстве случаев причиной сужения просвета коронарной артерии является атеросклероз, в патогенезе которого существенную роль играют про- и противовоспалительные цитокины. Следовательно, изменения их экспрессии может существенно влиять на течение ИБС. TNF- $\alpha$  оказывает многообразное действие на миокард и его сосудистую систему, стимулируя секрецию цитокинов и NO клетками эндотелия, потенцируя экспрессию адгезивных молекул, снижая сократимость миокарда и вызывая прокоагулянтное/проагрегантное действие за счет усиления экспрессии фактора Виллебранда и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) [39; С. 50-59].

Избыточное образование продуктов перекисного окисления липидов оказывает цитотоксическое действие, что проявляется повреждением мембран эритроцитов, лизосом. При этом изменяется структура мембран клеток, вплоть до их разрыва, ингибируется активность цитохромоксидазы. Кроме того, свободные радикалы являются высокореактивными нестабильными химическими соединениями, непосредственно повреждающими сосудистую стенку. Конечным продуктом перекисного окисления липидов является малоновый диальдегид, который ингибирует простаглицлин, способствуя агрегации тромбоцитов и тромбообразованию. Наряду со снижением синтеза простаглицлина повышаются синтез тромбоксанов, способствующих прилипанию тромбоцитов к клеткам

эндотелия, что нарушает микроциркуляцию и инициирует атероматозный процесс [31 С. 12-17].

По данным последних десятилетий, значимую роль в патогенезе АГ отводят изменениям в иммунной системе. Иммунное повреждение с воспалением сосудистой стенки может приводить к дисбалансу между факторами, синтезируемыми эндотелиоцитами. Компоненты иммунной системы повреждают и активируют эндотелиальные клетки. Возникающие при этом структурные и функциональные изменения в сосудах способствуют становлению и прогрессированию АГ [53 С. 124-127].

Большинство исследователей, изучавших цитокиновый статус больных ССЗ, отмечают прогностическое значение не только абсолютных, но и относительных уровней про- и противовоспалительных цитокинов. В воспалительном каскаде действуют уравнивающие факторы, которые поддерживают хрупкий баланс про- и противовоспалительных молекул, регулирующих сосудистый гомеостаз и поддерживающих целостность сосудистой стенки. Про- и противовоспалительные цитокины, которые участвуют в патогенезе ИБС, вызывают перекрывающиеся антагонистические эффекты. Дисбаланс между IL-18 и TNF $\alpha$  с одной стороны и IL-10 с другой приводит к разрушению атеросклеротической бляшки и рецидивирующим сердечно-сосудистым осложнениям, что делает соотношения IL-18/IL-10 и TNF $\alpha$ /IL-10 независимыми предикторами неблагоприятных событий у госпитализированных пациентов с ИБС [76; 209-214 P.].

Атеросклеротические бляшки содержат Т-хелперы 1 типа (Th1), продуцирующие IL-18 и TNF $\alpha$ , что указывает на их роль в атерогенезе. Т-регуляторы и Т-хелперы 2 типа (Th2) имеют антиатерогенные свойства благодаря продукции цитокинов IL-10 и IL-4, соответственно. Цитокиновый дисбаланс (высокое значение соотношения IL-18/IL-10) имеет критически важное значение в патогенезе ранней ИБС [132; 685-691 P.].

Соотношение IL-18/IL-10 значительно коррелирует со степенью коронарного стеноза. Провоспалительный фактор FGF23 (fibroblast growth factor 23) ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией, сосудистой кальцификацией, артериальной жесткостью и атеросклеротическим риском в целом. У пациентов с осложненными бляшками (наличием разрывов или трещин, изъязвления или эрозии, атероматозной микроэмболии, тромбоза и геморрагии в атероме) наблюдается более высокая внутрибляшечная и сывороточная экспрессия FGF23 и больший макрофагальный инфильтрат, чем у пациентов с неосложненной бляшкой. FGF23 активирует секрецию медиаторов воспаления IL-6 и IL-8/ CXCL8. Фактор FGF23, в отличие от других провоспалительных макрофагальных цитокинов, действует на поздних стадиях атеросклеротического заболевания и может использоваться как маркер осложненной бляшки. Повышенные плазменные концентрации FGF23 ассоциированы с фиброзом миокарда, рецидивом тяжелых сердечно-сосудистых событий и смертностью от всех причин у пациентов с ОКС [69; С.11-19, 81; 473-480 P.].

В своем абсолютном большинстве патогенетическим субстратом ИБС стоит признать атеросклеротическое поражение коронарных артерий в том или ином виде. Атерогенез как основная составляющая сердечно-сосудистого континуума представляет собой многоэтапный и непрерывно текущий процесс со сложным каскадом биохимических реакций [7; С. 3-7].

Высвобождение медиаторов из комплексов может обуславливать локальную гиперцитокинемию и запускать внутриклеточные сигнальные пути с последующей вазоконстрикцией, активацией генов, вызывающих повреждение эндотелия сосудов, повышение экспрессии молекул адгезии, трансформацию миоцитов, моноцитов/макрофагов в пенные клетки, инициировать процессы атеросклеротического повреждения сосудов [62; С. 80-87].

Несмотря на значительный прогресс клинической медицины, ССЗ по-прежнему доминируют в структуре заболеваемости и смертности. Коварство гипертонии заключается в том, что длительное время АГ может протекать бессимптомно, малосимптомно или с неспецифическими жалобами. Среди факторов риска развития первичной АГ рассматриваются традиционные факторы внешней и внутренней среды, связанные с частотой ССЗ. К наиболее важным модифицируемым факторам риска относят гиподинамию, избыточную массу тела, стресс, курение. Немодифицируемыми являются наследственность, мужской пол и возраст. Влияние перечисленных факторов многопланово, они присутствуют у конкретного пациента в различных сочетаниях и варьируют по выраженности. Основная суть концепции патогенеза ССЗ, которые развиваются на основе эндотелиальной дисфункции, заключается в том, что при нарушении баланса между вазоконстрикторами с одной стороны и вазодилататорами — с другой не происходит адекватное расслабление сосудов. Дисбаланс в пользу вазоконстрикторов способствует пролиферации гладкомышечных клеток (основного механизма стабилизации или «закрепления» АГ) сосудов и кардиомиоцитов, а кроме того, приводит к развитию склеродегенеративных процессов, что играет очень важную роль в атерогенезе и в развитии сердечной патологии. Наиболее важной функцией эндотелия с точки зрения регионарной гемодинамики является его вазорегулирующая активность, связанная с эндотелийзависимым расслабляющим фактором — NO и вазоконстрикторами, и в первую очередь эндотелином-1 [19; С. 38-45].

Лабораторные биомаркеры с интересом рассматриваются как инструменты прогностической стратификации. За последние годы в этом отношении было оценено более 100 новых биомаркеров, опубликовано более 4000 клинических исследований. Оценка прогностической точности нового сердечно-сосудистого биомаркера очень сложна. Согласно принципам доказательной лабораторной

медицины, биомаркер должен не только быть независимым предиктором результата в моделях множественной регрессии, но и влиять на ведение пациента, что является предпосылкой экономической эффективности. В результате очень немногие новые лабораторные биомаркеры рекомендуются для прогнозирования риска. Несколько исследований продемонстрировали, что сердечно-сосудистый риск прогрессивно увеличивается в общей популяции для значений сТп значительно выше 99-го перцентиля, признанного порогового значения для выявления повреждения миокарда и / или диагностики инфаркта миокарда. Высокочувствительные методы сТп позволяют быстро выявлять пациентов с высоким риском развития сердечной недостаточности, что может привести к ранней диагностике и улучшению прогноза данных пациентов [66; С. 70-77].

Эндотелий - это не инертная сосудистая система доставки, функционирующая изолированно, а скорее метаболически активный регулятор адекватного кровотока. В постоянной связи с циркулирующими факторами эндотелий может динамически реагировать на свою окружающую среду, еще больше подчеркивая важность местоположения и гетерогенности ЭК. Под воздействием такого широкого спектра сигналов коллективный гетерогенный эндотелий избирательно обрабатывает и реагирует на сигналы, минимизируя спонтанную активность, тем самым модулируя межклеточную связь с другими клетками, такими как лейкоциты. Таким образом, появляющиеся данные подтверждают важность обеспечения наличия основных метаболических компонентов для поддержания благополучия ЭК и стабильности сосудов [92; 1231-1244 P., 116; 189-200 P., 158; 126-133 P.].

Эндотелий играет важную роль в модуляции сосудистого тонуса, синтезируя и высвобождая множество эндотелиальных расслабляющих факторов, включая сосудорасширяющие простагландины, NO и эндотелийзависимые факторы гиперполяризации, а также

эндотелиоз-зависимые контрактирующие факторы. Такие избыточные механизмы, как эндогенные гипергликемические гормоны, необходимы для обеспечения надлежащего поддержания сосудистого тонуса при патологических состояниях, когда один из опосредованных вазоактивным фактором ответов скомпрометирован в пользу вазоконстриктора, а другой - в пользу вазодилататора. Эндотелиальная дисфункция в основном вызвана снижением выработки или действия эндотелиальных расслабляющих факторов и может быть первым шагом к ССЗ [99; 108-114 P., 148; 219-222 P.].

Сосудистый тонус регулируется предсердным натрийуретическим пептидом, эйкозаноидами, адреналовыми стероидами, натрием и экскрецией воды, а также контролем неврологической, калликреин-кининовой, рено-медуллярной эндотелиальной систем. Такие молекулы, как эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан A2 и АФК, известны как производные эндотелия расслабляющие факторы, тогда как NO и простаглицлин известны как производные эндотелия гиперполяризующие факторы [114; 511-520 P.].

Локальная продукция эндотелина в сосудистой стенке может приводить к развитию гипертонии независимо от уровня его в плазме. Нарушение процессов синтеза и деградации эндотелина при различных патологических состояниях в конечном итоге отражается на изменении тонуса сосудов. Дисбаланс эндотелий-зависимой сократимости и релаксации сосудов при артериальной гипертонии может способствовать повышению общего периферического сопротивления сосудов и появлению сердечно-сосудистых осложнений. Было показано, что ЭТ-1 имеет прогностическое значение при инфаркте миокарда, является маркером атеросклероза и эндотелиальной дисфункции, снижения функции почек. Эндотелиальные биомаркеры — потенциальные индикаторы клинического течения артериальной гипертонии у пациентов молодого возраста [29; С. 261-265].

Помимо катехоламинов, еще одним стимулом, характерным для гипертонической среды, являются измененные механические силы, испытываемые сосудистой стенкой. В частности, гипертония увеличивает циклическое растяжение более крупных сосудов и, поскольку проксимальная сосудистая сеть застывает, усиливает доставку пульсовой волны к дистальной сосудистой сети. Возникающее в результате увеличение растяжения увеличивает выработку эндотелием и высвобождение IL-6, IL-8, активных форм кислорода, эндотелина и других провоспалительных медиаторов [110; 10-18 P.].

Старение и заболевания, связанные с образом жизни, вызывают сосудистую дисфункцию и повышают риск ССЗ [88; 61-73 P., 95; 64-69 P.].

Клеточное старение также влияет на сосудистую систему. Это называется "старением сосудов" и хорошо известно, что оно способствует развитию ССЗ, включая АГ, атеросклероз и систолическую сердечную дисфункцию, а также системные метаболические нарушения [100; 61-70 P., 156; 691-703 P., 157; 183-198 P.].

Оксид азота в основном вырабатывается эндотелиальной синтазой оксида азота (eNOS) и играет решающую роль в поддержании гомеостаза ЭК. Известно, что старение ЭК индуцирует расщепление eNOS, что приводит к повышению уровня мономеров eNOS и снижению активности NO. Повышение уровня мономера eNOS способствует избыточной продукции активных форм кислорода наряду со снижением продукции NO, что еще больше ускоряет эндотелиальную дисфункцию [93; 14-18 P.].

Здоровый эндотелий предотвращает развитие атеросклероза за счет защитного воздействия на вазомоцию, адгезию тромбоцитов, транспорт лейкоцитов, противовоспалительные и антиоксидантные свойства [97; 620-636 P.].

Оксид азота и ЭТ-1, аутокринные и паракринные факторы, продуцируемые эндотелиальными клетками, оказывают противоположное влияние на сокращение

гладкомышечных клеток. Чистый баланс между этими плейотропными молекулами способствует регуляции местного сосудистого тонуса. Оксид азота, самая мощная вазодилатирующая молекула, вырабатываемая в артериальной стенке, опосредует эндотелий-зависимую релаксацию. NO возникает в результате превращения L-аргинина в L-цитруллин ферментативным действием НАДФН-зависимой NO-синтазы [149; 375-396 P.].

Иммунная система действует через высвобождение цитокинов - небольших молекул, которые участвуют в передаче клеточных сигналов. Цитокины являются основными регуляторными медиаторами иммунитета и являются идеальными медиаторами в коммуникации между нервной и иммунной системами, учитывая, что цитокины могут пересекать гемато-энцефалический барьер, как и могут некоторые нейропептиды. В ряде исследований была описана роль нейропептидов и субстанции P, а также ряда цитокинов в модуляции ССЗ. Поддерживая возможное участие этих молекул в возникновении и поддержании гипертензивного состояния. Повсеместная экспрессия цитокинов и субстанции P в периферических органах и крови, а также их способность пересекать гемато-энцефалический барьер убедительно свидетельствуют о том, что эти молекулы действуют как мессенджеры между ЦНС, иммунными клетками и сердечно-сосудистой системой, тем самым способствуя гомеостазу АД [84; 476-490 P.].

В настоящее время установлено, что патогенез большинства ССЗ и метаболических заболеваний, таких как дислипидемия, АГ, ИБС, стенокардия, сахарный диабет, ожирение, связан с системным воспалением и оксидативным стрессом. Предполагается, что данные патологические процессы при этих заболеваниях имеют общие патогенетические звенья [27; С. 39-48, 94; 673-680 P.].

Ишемия миокарда, как известно, приводит не только к ухудшению качества жизни больных ИБС, но может считаться фактором риска развития неблагоприятных клинических исходов, связанных с ИБС. Риск сердечно-сосудистых

осложнений и смерти увеличивается в зависимости от частоты приступов стенокардии. При частоте приступов стенокардии более 6 в неделю, у больных увеличивается риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 3 раза. Также, общепризнано, что влияние на ишемию миокарда может стать эффективным подходом к снижению риска развития неблагоприятных исходов. Достичь эффективного контроля приступов стенокардии довольно сложная задача. Симптомы ИБС сохраняются, несмотря на терапию даже несколькими препаратами. 86 % больных ИБС продолжают страдать от приступов стенокардии, принимая 2-3 антиангинальных препарата [5; С. 141-150].

Возраст является общепризнанным фактором риска ССЗ и смертности, в том числе у больных АГ. Во многом такое влияние реализуется через возрастные изменения в структуре и функции сосудов. К потенциально неблагоприятным последствиям может приводить отказ от использования или существенное снижение доз лекарственных средств, положительно влияющих на течение и исходы ССЗ в условиях, когда из-за возникновения COVID-19 повышается риск осложнений существующих ССЗ. Это касается, прежде всего ингибиторов РААС и бета-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракции выброса левого желудочка и у больных, недавно перенесших ИМ, препаратов для контроля ишемии миокарда, антиаритмических лекарственных средств, необходимых для предупреждения угрожающих жизни или тяжело протекающих нарушений ритма сердца, а также утраты контроля над АД у больных с АГ [70; С.70-76].

Несмотря на то, что за долгие годы исследований ученые разобрались в механизмах развития и прогрессирования многих ССЗ, в частности ИБС и АГ, распространенность этих видов патологии неуклонно возрастает. В современных руководствах по диагностике и лечению ССЗ основное внимание уделено факторам риска их развития [68; С.413-416].

Показано, что тревожные и депрессивные расстройства являются независимыми факторами риска АГ и ИБС. По данным эпидемиологических исследований, практически каждый пятый пациент с ИБС страдает депрессией. При этом следует учитывать, что лишь 30% пациентов сообщают врачу о своих психологических проблемах, ведущих их к депрессии, большинство больных предъявляют жалобы на физическое недомогание (скрытые, алекситимические депрессии). Помимо прямого негативного влияния депрессии на течение и прогноз ИБС, существует и обратная связь между ИБС и аффективными расстройствами депрессивного круга – развитие и прогрессирование «сосудистой» депрессии у пациентов с «активным атеросклерозом». Показана роль тревожно-депрессивного расстройства как предиктора сердечно-сосудистой катастрофы, которая более ярко проявляется у больных с аритмиями, а также у пожилых пациентов с ИБС. Так, при диагностированной депрессии у 70-летнего мужчины вероятность сердечно-сосудистой катастрофы в 2 раза выше, чем у мужчины того же возраста без депрессии [25; С.92-97].

Половые и гендерные особенности мужчин и женщин проявляются в различиях состояния здоровья, в том числе сердечно-сосудистого. Последние данные свидетельствуют о снижении заболеваемости и смертности от ИБС у мужчин, но не у женщин. Причем в глобальном масштабе у мужчин наблюдается более высокий уровень ишемического инсульта, чем у женщин, в то время как в распространенности геморрагического инсульта существенных различий не наблюдалось. Женщины чаще, чем мужчины, имеют необструктивную болезнь эпикардальных артерий, неатеросклеротическую спонтанную диссекцию коронарных артерий, стресс-кардиомиопатию (синдром “разбитого сердца”), эрозию бляшек, дисфункцию микрососудов и более тяжелую нагрузку факторами риска, даже после корректировки по возрасту [67; С.45-51].

Пациенты с ранее существовавшей АГ, сахарным диабетом и ИБС, с большей вероятностью могут быть

госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии с последующим тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания с необходимостью искусственной поддержки респираторной функции, в т.ч. искусственной вентиляцией легких. Риск развития летального исхода у пациентов с COVID-19 и ССЗ увеличивается в 5-10 раз [13; С.136-141].

Наиболее интригующим новшеством в мозаике механизмов, возникших в последнее десятилетие и способствующих развитию гипертонической болезни (ГБ), стало открытие того, что компоненты врожденного и адаптивного иммунитета также участвуют в развитии ГБ [102; 1009-1023 P.].

Хотя в прошлом ангиотензин II, один из основных факторов, влияющих на уровень артериального давления, уже был описан как основной триггер воспаления в сосудах сопротивления и почках, только 10 лет назад стало ясно, что активация иммунитета с помощью ангиотензин II является патогенетическим механизмом, участвующим в возникновении гипертонии, а не просто случайным эффектом поражения органов-мишеней. Нервная система и иммунная система имеют общую способность выполнять роль привратника на стыках между внутренней и внешней средой [86; 927-942 P., 134; 578-604 P.].

Ранние свидетельства общности этих двух систем задним числом привели к выявлению некоторых их ключевых компонентов, как основных игроков нервной системы и иммунитета. На самом деле различные стимулы могут активировать обе системы, которые, в свою очередь, распознают и интегрируют соответствующие реакции, направленные на поддержание гомеостаза. Хорошо известно, что иммунные органы непосредственно иннервируются вегетативной нервной системой. Обильные вегетативные волокна, главным образом симпатические норадренергические волокна, могут быть четко распознаны как в первичных (костный мозг и тимус), так и во вторичных (селезенка и лимфатические узлы) лимфоидных органах.

Имеющиеся данные подтверждают представление о том, что симпатическая нервная система регулирует иммунные и воспалительные реакции, причем некоторые сообщения описывают активирующие роли и другие предлагают смягчающие действия. Крупный прорыв в этой области исследований произошел на этапе, когда была открыта нейрофизиологическая основа воспалительного рефлекса. Кроме того, было также доказано, что активация адренергических нейронов селезенки, опосредованная блуждающим нервом, связана с праймингом специфического подмножества Т-клеток в белой пульпе селезенки, которая продуцирует ацетилхолин. В свою очередь, ацетилхолин-продуцирующие Т-клетки сигнализируют макрофагам красной пульпы и маргинальной зоны через Альфа-7-никотиновые ацетилхолиновые рецепторы ( $\alpha 7nAChR$ ), для того чтобы в конечном счете ингибировать продукцию TNF и других цитокинов в селезенке. В целом, вышеприведенные соображения поддерживали в течение многих лет идею о том, что это может стать новым способом регуляции иммунных и воспалительных реакций путем тонкой настройки симпатической иннервации, направленной на иммунные органы [135; 24-32 P.].

## **1.2. Современные аспекты изучения ремоделирования левых камер сердца**

В настоящее время одно из ведущих мест в гипертензиологии занимает изучение сердечного и сосудистого ремоделирования. Ремоделирование сосудистой стенки является сложным многофакторным процессом, который определяется не только уровнем гемодинамической нагрузки, сопряженностью с ремоделированием сердца, но и существенно зависит от активации целого ряда нейрогуморальных систем, а также имеет генетическую предрасположенность. При этом до сих пор нет единого мнения о сравнительном вкладе указанных характеристик в

формирование ремоделирования миокарда и сосудов [41; С.156-163].

В современном мире неуклонно определяется несомненный рост ИБС, АГ, а также тенденции к хронизации этих состояний – особенно при их нередком сочетании, а также сахарный диабет II типа в качестве фоновой патологии, что в комплексе определяет увеличение частоты хронической сердечной недостаточности с возрастом. По причине высокой смертности и инвалидизации, неуклонного роста повторных госпитализаций и, в связи с этим, увеличения затрат на лечение, хроническая сердечная недостаточность является одной из приоритетных медикосоциальных проблем для здравоохранения большинства стран [49; С.281-287].

Ремоделирование миокарда включает гипертрофию кардиомиоцитов, изменение формы и увеличение объема камер сердца как компенсаторную реакцию, направленную на поддержание сердечного выброса. В зависимости от вида гемодинамических нарушений формируются различные типы ремоделирования: перегрузка давлением; перегрузка объемом; ремоделирование при инфаркте миокарда – сочетание патогенетических механизмов, когда растяжение и увеличение зоны инфарцированной ткани приводит к возрастанию объема ЛЖ с сочетанной перегрузкой объемом и давлением неинфарцированных участков миокарда. Структурные изменения ЛЖ при АГ по данным эхокардиографии классифицируют на четыре геометрические модели на основании массы миокарда и относительной толщины стенки ЛЖ: концентрическая гипертрофия (увеличение массы миокарда и относительной толщины стенки ЛЖ); эксцентрическая гипертрофия (увеличение массы миокарда при нормальной относительной толщине стенки); концентрическое ремоделирование (нормальная масса миокарда и увеличенная относительная толщина стенки); нормальная геометрия ЛЖ (нормальная масса миокарда и нормальная относительная толщина стенки). Результаты Фремингемского исследования показали, что уровень сердечно-сосудистого риска был наиболее

высоким в группе пациентов с концентрической гипертрофией ЛЖ. Существует значительное преобладание концентрической геометрии ЛЖ в течение естественной прогрессии АГ к коронарной болезни сердца и преобладание эксцентрической геометрии ЛЖ при присоединении ИБС как следствие постинфарктного ремоделирования и неизбежной систолической дисфункции ЛЖ [10; С.55-60].

Однако также замечено, что степень повышения АД и длительность существования АГ не коррелируют с выраженностью процессов ремоделирования. Наибольшее внимание привлекают гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензиновой системы, гены ключевых симпатических рецепторов, а также гены, дефекты которых могут приводить к дисфункции эндотелия. Эти гены так или иначе связаны с нагрузкой на сердце, включая АД, сосудистое сопротивление, частоту сердечных сокращений и другие параметры [23; С.131-137].

И хотя смертность от ИБС в развитых странах за последние десятилетия снизилась, она по-прежнему является причиной примерно трети всех смертных случаев среди лиц старше 35 лет. ИБС характеризуется широким спектром и ассоциируемостью социальных и клинко-антропометрических факторов, влияющих на клиническое течение, риски развития осложнений и социальные перспективы субъекта в ситуации болезни [71; С. 158-165].

Гипертрофия миокарда является наиболее распространенным вариантом ремоделирования сердца, так как кардиомиоциты увеличиваются в размерах компенсаторно для поддержания сердечного выброса. Ремоделирование миокарда ЛЖ включает в себя прогрессирующее увеличение ММЛЖ, увеличение объема полостей сердца, а также изменение его геометрических характеристик [12; С.9-15, 15; С.220, 48; С.143-228].

Список традиционных факторов риска у мужчин и у женщин одинаков, но некоторые из них – курение, сахарный диабет 2 типа и АГ, у женщин имеют большую значимость, чем у мужчин [5; С. 119-128].

У молодых женщин при отсутствии 5 основных факторов риска: курение, АГ, сахарный диабет, гиперхолестеринемия и избыточная масса тела, ИБС и ССЗ встречаются редко. Но только 20% женщин. Показано, что при использовании Фремингемской шкалы, учитывающей возраст, АГ, курение, сахарный диабет и гиперлипидемию, большинство людей среднего возраста классифицируется как пациенты с низким или умеренным риском, и > 3/4 женщин до 80 лет имеют 10-летний Фремингемский риск ССЗ [55; С.96-102].

Существуют две причины ремоделирования сердца при ожирении – гемодинамическая и метаболическая [107; 171-172 P.].

Метаболическая предрасположенность заключается в воздействии регулирующих метаболитов, в отложении адипоцитов между волокнами миокарда с возможным прямым токсическим влиянием. Эксцентрическое ремоделирование в свою очередь способствует развитию относительной коронарной недостаточности [12; С.9-15, 143; 44-48 P.].

Ремоделирование сердца, возникающее в ответ на повреждение, приводящее к изменению его геометрии, нарушению сократимости, в конечном итоге определяет прогноз жизни больных хронической обструктивной патологией легких. При этом бронхиальная астма не упоминается среди заболеваний легких, приводящих к развитию ремоделирования сердца. Нет также единого мнения по поводу характера нарушений как в правом, так и в левом сердце; их взаимоотношений между собой [50; С. 20-26].

Факторы риска (АГ, дислипидемия, сахарный диабет) вызывают гиперактивацию нейрогуморальных систем, прежде всего РААС. Активация РААС, в свою очередь, приводит к возникновению дисфункции эндотелия, вазоконстрикции, развитию гипертрофии и фиброзных изменений миокарда и сосудистой стенки, активации процессов клеточной пролиферации, увеличению реабсорбции натрия и воды почками. Структурные и функциональные изменения сосудистой стенки, вызванные активацией РААС,

способствуют прогрессированию атеросклероза, развитию ИБС. В последующем может возникнуть дестабилизация атеросклеротической бляшки и ее разрыв, что приводит к ИМ. Исходом ИМ является ремоделирование ЛЖ с его вторичной дилатацией и систолической дисфункцией. Гипертрофия миокарда также сопровождается ремоделированием ЛЖ, нарушением его диастолической, а в дальнейшем и систолической функции. Итогом этих событий становится хроническая сердечная недостаточность, при которой, как и на начальных этапах сердечно-сосудистого континуума, отмечается хроническая гиперактивация РААС. Прогрессирование сердечной недостаточности приводит к смерти пациента – как непосредственно от декомпенсации, так и от связанных с ней жизнеугрожающих аритмий [20; С.32-38].

Ремоделирование миокарда при АГ — это один из этапов прогрессирования изменений сердца, приводящих к формированию дисфункции ЛЖ и в дальнейшем, к развитию сердечной недостаточности. По современным представлениям, выделяют четыре типа ремоделирования ЛЖ, характерных для больных с АГ: 1) нормальная геометрия ЛЖ; 2) концентрическая гипертрофия (увеличение массы миокарда и относительной толщины стенки ЛЖ); 3) эксцентрическая гипертрофия (увеличение массы при нормальной относительной толщине); 4) концентрическое ремоделирование (нормальная масса и увеличенная относительная толщина стенки) [2; С. 22-29].

Фракталкин (или хемокин CX3CL1) относится к семейству хемокинов и представляет собой многодоменный белок с молекулярной массой 95 кДа. Молекула фракталкина состоит из внеклеточного N-концевого хемокинового домена, муциноподобного стержня, трансмембранного и внутриклеточного доменов [3; С. 333-345]. Фракталкин вырабатывается в эндотелиальных, гладкомышечных клетках и макрофагах, а также в жировой ткани. Существует две формы фракталкина – фиксированная и растворимая. Исходно синтезируется внутриклеточный предшественник

фракталкина массой 50–75 кДа, который быстро гликозилируется, образуя гликопротеин массой 95–100 кДа, и транспортируется на поверхность клетки [4; С. 123-128]. Фиксированная форма локализуется на мембране эндотелиальных клеток, выполняя функцию молекулы адгезии. При высвобождении хемокинового домена образуется растворимая форма массой 85кДа, состоящая из 76 аминокислот, которая имеет хемоаттрактантное действие в отношении лейкоцитов, экспрессирующих рецептор фракталкина [3; С. 333-345]. Хемокины (цитокины) играют значимую роль в патогенезе атеросклеротического процесса [5; С. 203-209, 6; С. 205-215]. Воспалительные цитокины вырабатываются главным образом моноцитами и лимфоцитами, а также эндотелиальными клетками и гладкомышечными клетками после стимуляции медиаторами воспаления или токсинами. Они поддерживают воспалительный процесс в сосудистой стенке, активируя лейкоциты, вызывая направленный хемотаксис, способствуя адгезии их к эндотелию, а также вызывают локальную вазоконстрикцию и процессы ремоделирования сосудистой стенки [4; С. 123-128].

Таким образом, ремоделирование сердца при АГ, по сути, является компенсаторной реакцией, которая дает возможность сердцу работать в условиях повышенного АД. Стратификация риска для пациента является важной целью, поскольку она определяет стратегии лечения и последующего наблюдения, конечной целью которых является влияние на естественное течение болезни. Существуют две причины ремоделирования сердца при ожирении – гемодинамическая и метаболическая. В основном все многообразие подобных механизмов может быть сведено к генетическим, гемодинамическим и нейрогуморальным факторам. В последние годы накапливаются данные, свидетельствующие о роли иммунной системы в регуляции АД и сердечно-сосудистого риска, связанного с гипертонией. Первая линия обороны иммунитета включает в себя врожденную реакцию и происходит очень быстро. Вторая линия защиты, а именно

адаптивный иммунитет, характеризуется запоздалой, но очень целенаправленной реакцией. С точки зрения развития АГ взаимодействие между этими двумя компонентами иммунной системы представляется существенным [91; С. 28-36, 131; С.21-33].

Эндотелиальный монослой, который выстилает интиму артерий, вен и микрососудов, имеет площадь до 7000 м<sup>2</sup>. Эндотелий представляет собой одну из единственных поверхностей, природных или синтетических, которая в физиологических условиях поддерживает кровь в жидком состоянии при длительном контакте [117; С. 859-875].

Протеогликаны гепарансульфата украшают поверхность эндотелия. Эти молекулы связывают Антитромбин III, как и гепариноиды, которые мы ежедневно используем в качестве антикоагулянта. Эндотелиальная поверхность несет тромбомодулин, который связывает тромбин и стимулирует антикоагулянтную ось белка С. Эндотелиальная клетка также может экспрессировать ингибитор пути тканевого фактора, который может противодействовать запуску тромбоза мощным прокоагулянтным белковым тканевым фактором [73; 33-41 P.].

Эндотелиальные клетки обладают эндогенным механизмом борьбы с активацией тромбоцитов. Эта функция зависит от экспрессии на поверхности эндотелия экто-АДФазы CD39, а также высвобождения оксида азота и простациклина. Вместе этот набор антикоагулянтных и антитромботических свойств объясняет большую часть способности эндотелиальных клеток бороться с внутрисосудистым образованием тромбов в нормальных условиях. Если на внутренней оболочке кровеносного сосуда образуется случайный тромб, эндотелиальные клетки могут экспрессировать активаторы плазминогена, которые могут стимулировать эндогенный фибринолиз. Эндотелиальные клетки могут продуцировать как тканевой активатор плазминогена, так и урокиназный активатор плазминогена, и, высвобождая оксид азота тромбоцитарными веществами, ингибировать функцию тромбоцитов и увеличивать местный

кровоток, чтобы смыть развивающийся сгусток [117; 859-875 P.].

Из-за тромбоза венечных сосудов, который спровоцирован определённым этиологическим фактором, из тромбоцитов начинают выделяться биологически активные вещества — тромбоксан, гистамин, тромбоглобулин. Данные соединения обладают сосудосуживающим действием, что и приводит к ухудшению или полному прекращению кровоснабжения миокарда. Этот патологический процесс может усугубляться адреналином и электролитами кальция. В это же время блокируется противосвертывающая система, что приводит к выработке ферментов, которые разрушают клетки в зоне некроза. Если на данном этапе развитие патологического процесса не остановить, то поражённая ткань преобразуется в рубец, который не будет принимать участия в сокращении сердца [44; С. 171-179].

Снижение продукции вазоактивных веществ, в том числе оксида азота, наряду с повышением уровня протромботических факторов, приводит к обструкции сосудов микроциркуляторного русла, ишемии, гибели кардиомиоцитов и фиброзу. В эпикардially расположенных крупных коронарных артериях развивается фиброз всех слоев сосудистой стенки. В отличие от «классической» атеросклеротической бляшки при радиационно-индуцированном поражении коронарных артерий развиваются атеросклеротические бляшки более пролонгированные, гладкие, с выраженным фиброзным компонентом, с меньшим содержанием липидов и более выраженной гиперплазией интимы. Диффузный сосудистый фиброз в результате применения лучевой терапии в сочетании с такими факторами риска развития атеросклероза, как сахарный диабет, ГБ, дислипидемия и курение, приводит к ускоренному развитию стенозов коронарных артерий и ишемии миокарда [45; С. 12-19].

Эндотелий продуцирует NO путем конститутивной экспрессии эндотелиальной изоформы NOS (NOS3), которая

активируется напряжением сдвига. NO обладает множеством функций, но его действие как преобладающего является наиболее важным для поддержания сосудистого гомеостаза. Эндотелин-1 (ЕТ-1), кодируемый геном препроэндотелина-1 (EDN1), действует как противодействующая сила на сосудистый тонус, опосредуя вазоконстрикцию гладкомышечных клеток сосудов через связывание с рецепторами эндотелина ЕТА [79; 1232-1265 P., 101; 201-203 P.].

Ангиогенез - это ремоделирование и выход сосудов из существующей сосудистой сети, которые далее можно подразделить на 2 типа: прорастающие и непрорастающие. Прорастание относится к миграции, пролиферации и трехмерной организации эндотелиальных клеток в трубки, тогда как непрорастание - это разделение и ремоделирование существующих сосудов путем транслюминальной инвагинации. После образования канальцев и развития сердечно-сосудистой системы результирующий кровоток создает векторы физической силы, которые могут активировать другие формы сосудистого роста [116; 189-200 P.].

Активация РААС является одним из важных механизмов, способствующих возникновению эндотелиальной дисфункции, ремоделированию сосудов и АГ. Частота ремоделирования, связанного с гипертрофией, вызовет увеличение размеров гладкомышечных клеток сосудов и накопление белков внеклеточного матрикса в гладкой мускулатуре, таких как коллаген, обусловленных активацией TGF- $\beta$  [118; 935-953 P.].

Действительно, оценка функций эндотелия у человека привлекла большое внимание в клинических условиях, поскольку она служит отличным суррогатным маркером сердечно-сосудистых патологий. Например, дисфункция эндотелия, как оценивали нарушением поток-опосредованной дилатации плечевой артерии или цифровой реактивной гиперемией показатель в периферической артериальной тонометрии, связан с будущими ССЗ и у

пациентов с ИБС, и сахарного диабета – 1 типа. Снижение поток-опосредованной дилатации или реактивной гиперемии – показатель, связанный с удвоением сердечно-сосудистого риска. Эти наблюдения показывают, что функция эндотелия периферических сосудов может прогнозировать состояние сердечно-сосудистой системы [99; 108-114 P., 124; 221-233 P.].

Активные формы кислорода (АФК) являются реактивными промежуточными продуктами молекулярного кислорода, которые действуют как важные информативные факторы внутри клеток; однако дисбаланс между генерацией реактивных АФК и системами антиоксидантной защиты представляет собой основную причину эндотелиальной дисфункции, приводящей к повреждению сосудов как при метаболических, так и при атеросклеротических заболеваниях. Активация эндотелия является первым наблюдаемым изменением и характеризуется аномальным провоспалительным и протромботическим фенотипом эндотелиальных клеток, выстилающих просвет кровеносных сосудов. Это в конечном счете приводит к снижению биодоступности оксида азота, нарушению сосудистого тонуса и другим фенотипическим изменениям эндотелия, которые в совокупности называются эндотелиальной дисфункцией [108; 10-19 P.].

Концепция постинфарктного ремоделирования сердца занимает значительное место среди достижений современной кардиологии. После острой коронарной окклюзии в сердце происходят изменения, характеризующиеся непропорциональным растяжением и истончением миокарда, ранней дилатацией и сферификацией ЛЖ, процессы экспансии инфаркта, гипертрофия неинфарцированных сегментов. При гибели большей части сокращающегося миокарда порочный круг может замкнуться, и дилатация, направленная на поддержание насосной функции, будет порождать дальнейшую дилатацию. Эффективность компенсаторных процессов во многом зависит от состояния коронарного кровоснабжения уцелевшего миокарда. Неповрежденные участки миокарда вынуждены брать на себя

функции поврежденных отделов, где приспособление к создавшимся условиям идет по пути компенсаторной гипертрофии. Со временем у значительной части больных тоногенная дилатация трансформируется в прогрессирующую миогенную, приводя к изменению геометрической формы желудочка, резкому увеличению напряжения его стенок и к дальнейшему возрастанию миокардиального стресса; ЛЖ становится более тонкостенным, нарушается геометрия его полости с переходом к гемодинамически невыгодной сферической форме. В этой ситуации процесс ремоделирования ЛЖ приобретает характер дезадаптационного [9; 373-380 P.].

Ремоделирование ЛЖ возникает при трансмуральном инфаркте миокарда и заключается в двух патологических изменениях. Происходит увеличение зоны некроза в результате истончения некротизированного участка миокарда. Одновременно избыточная нагрузка на миокард ведёт к его компенсаторной гипертрофии и может провоцировать дальнейшее нарушение сократительной функции ЛЖ. На его возникновение влияют несколько факторов: 1) периферическое сопротивление сосудов (чем оно выше, тем больше нагрузка на миокард и, следовательно, тем выраженное ремоделирование); 2) гистологические свойства миокардиального рубца. Ремоделирование сердца наиболее тщательно исследуется лишь в последние годы, как правило, в клинической практике. Это связано, прежде всего, с внедрением современных методов диагностики и лечения различных врожденных и приобретенных заболеваний сердца. Вместе с тем, очевидно, что значительные физические нагрузки, свойственные большому спорту, могут приводить к существенным морфологическим и функциональным изменениям миокарда, которые в ряде случаев приобретают черты патологических состояний [54; С.176-184].

### **1.3. Роль иммунологических маркеров в ранней диагностике сердечного и сосудистого ремоделирования**

В современном мире остается актуальным поиск и изучение новых биомаркеров, способных помогать ранней диагностике ССЗ, служить инструментом оценки эффективности терапии, являться прогностическим маркером возможных клинических исходов и значимым показателем в стратификации риска. Одним из перспективных и широко изучаемых показателей является галектин-3. Галектины – группа лектиновых белков, связывающих  $\beta$ -галактозиды через домен, узнающий углеводы. Галектины могут быть локализованы как внутриклеточно (в цитоплазме и в ядре клетки), так и внеклеточно [3; С.333-345, 82; 11-20 P.].

Лимфоциты играют ключевую роль в развитии воспалительных реакций при ССЗ. При изучении содержания и фенотипа лимфоцитов в периферической крови, подкожной жировой клетчатке и эпикардальной жировой клетчатке у пациентов с ИБС и без ИБС, перенесших плановую операцию на сердце, выяснилось, что эпикардальная жировая ткань у пациентов с ИБС характеризуется повышенным количеством Т- и В-лимфоцитов, более высоким общим количеством лимфоцитов и сниженным количеством НК-клеток по сравнению с пациентами без ИБС [56; С.184-190, 129; 75-86 P.].

Трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) — цитокин, белковый фактор роста, который играет важную роль в регуляции клеточного роста, дифференцировки и регенерации различных тканей. В сердце TGF- $\beta$ 1 индуцируется при ИМ, перегрузке давлением, при введении ангиотензина II, норадреналина и ингибируется оксидом азота. В миокарде TGF- $\beta$ 1 синтезируется фибробластами и кардиомиоцитами и играет ключевую роль в развитии фиброза тканей. Таким образом, наряду со ставшим уже «золотым стандартом» биомаркером сердечной недостаточности pro-BNP, в настоящее время интенсивно изучаются новые биомаркеры, такие как маркеры апоптоза,

ремоделирования соединительнотканного внеклеточного матрикса и воспаления, которые позволяют не только точнее устанавливать диагноз, но и определять риск развития или прогрессирования сердечной недостаточности и смерти [42; С. 7-13].

Одним из первых идентифицированных и наиболее хорошо охарактеризованных цитокинов в отношении АГ является IL-17. Т-хелперные клетки 17 (Th17) и их провоспалительный цитокин IL-17 играют существенную роль при гипертонических аутоиммунных заболеваниях и эндотелиальной дисфункции. В частности, CD4+ Т-клетки людей с артериальной гипертензией продуцировали более высокое количество IL-17A, чем нормотензивный контроль. CD8+ Т-клетки продуцировали более высокое количество IFN- $\gamma$  у пациентов с АГ по сравнению с нормотензивным контролем [130; 696-704 P.].

Наивная CD4+ Т-клетка, в зависимости от цитокиновой среды, поляризуется на фенотипы Th1, Th2, Th17 или Treg. Фенотип Th1 генерируется в среде IL-12 и интерферона (IFN)- $\gamma$  и преимущественно секретирует IL-2, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ . Фенотип Th2 генерируется в среде IL-4 и преимущественно секретирует IL-4 и IL-10. Фенотип Th17 требует IL-6, IL-21, IL-23, TGF- $\beta$  и IL-1 $\beta$ ; активируется альдостероном и секретирует IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22. Фенотип Treg генерируется в среде TGF- $\beta$ 1 с низкой концентрацией IL-6, а его противовоспалительная активность проявляется секрецией иммуносупрессивных иммунных факторов, таких как IL-9, IL-10, TGF- $\beta$  и цитотоксического антигена Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4) и прямым межклеточным контактом. Наконец, цитокины часто имеют перекрывающиеся функции, что представляет собой проблему в исследованиях, нацеленных на отдельные цитокины, чтобы оценить их роль в гипертензии и повреждении тканей. Все эти обстоятельства ответственны за вариабельность в улучшении АГ, обусловленную подавлением специфических цитокинов [138; 1127-1164 P.].

В то время как провоспалительные цитокины, такие как IL-17, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , оказывают пагубное влияние в

патогенезе АГ, роль противовоспалительного IL-10 является защитной. Адаптивные иммунные реакции, опосредованные как Т-клетками, так и В-клетками, играют ключевую роль в развитии гипертонии и опосредовании повреждения органов-мишеней. Активация адаптивного иммунитета как Т-клеток, так и в-клеток инициируется на ранних стадиях заболевания и вносит значительный вклад в важные патогенетические изменения за счет высвобождения провоспалительных цитокинов и антител. Это приводит к изменению экспрессии почечного транспортера натрия и сосудистого эндотелия, а также сердечного, почечного и периваскулярного фиброза. В то время как эти механизмы были хорошо определены в моделях животных, у людей имеется меньше доказательств. Бесспорно, такое большое количество доказательств оправдывает разработку новых антигипертензивных стратегий, нацеленных на адаптивный иммунитет гипертензивных механизмов [127; 18-21 P.].

Понимание причинно-следственной роли иммунных и воспалительных реакций при гипертонии привело к возникновению вопросов о связи между гипертонией и аутоиммунитетом. Иммунная патология при первичной АГ имитирует несколько аутоиммунных механизмов, наблюдаемых в патогенезе системной красной волчанки, псориаза, системного склероза, ревматоидного артрита и пародонтита. Что еще более важно, распространенность АГ у пациентов с этими аутоиммунными заболеваниями значительно увеличивается по сравнению с контрольными популяциями. Рассматриваются клинические и эпидемиологические данные, а также возможные механизмы, связывающие АГ и аутоиммунитет. Воспаление и окислительный стресс связаны в самосохраняющемся цикле, который вносит значительный вклад в сосудистую дисфункцию и повреждение почек, связанные с гипертонией. Инфильтрация Т-клеток, в-клеток, макрофагов и НК-клеток в эти органы имеет важное значение для этой патологии. Эффекторные цитокины, такие как IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и IL-17, влияют на обмен Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> в почках. В кровеносных сосудах они

приводят к эндотелиальной дисфункции и потере биодоступности оксида азота, а также вызывают сужение сосудов. Как почечные, так и сосудистые эффекты частично опосредуются индукцией ферментов, продуцирующих активные формы кислорода, таких как супероксидные анионы, генерирующие НАДФН-оксидазы, и дисфункцией антиоксидантных систем. Эти механизмы в последнее время стали важными терапевтическими мишенями новых методов лечения, направленных на очистку окислительной (изолев-гландиновой) модификации Нео-антигенных пептидов [145; 104-115 P.].

Эта связь подтверждается многочисленными исследованиями, выявившими повышенное содержание воспалительных цитокинов в кровотоке у лиц с АГ, включая IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и IL-17a [122; 1430-1436 P., 161; 136-144 P.].

Обнаружено, что увеличение синтеза провоспалительных цитокинов — IL-6, TNF- $\alpha$  и других — при АГ вызывает прогрессирование нарушений в системе реологии крови, которое сопровождается повышением периферического сосудистого сопротивления и нарушением сосудистого тонуса. Установлено, что у пациентов с абдоминальным ожирением TNF- $\alpha$  способствует снижению количества NO — эндотелиального фактора релаксации сосудов, а также активирует синтез эндотелина — эндогенного вазоконстриктора. Повышение уровня IL-6 больше ассоциируется с дисфункцией эндотелия, чем увеличение содержания TNF- $\alpha$  [51; С. 29-36].

Воспаление вносит важный вклад в генез гипертонии и связанного с ней поражения органов-мишеней. Воспаление связано с повышенной проницаемостью сосудов и высвобождением мощных медиаторов, таких как АФК, NO, цитокины и металлопротеиназы. Цитокины опосредуют образование Нео-интимы (нового или утолщенного слоя артериальной интимы), тем самым уменьшая диаметр просвета резистентных сосудов (мелких артерий и артериол, высоко иннервируемых вегетативными нервами и первичными сосудами, участвующими в регуляции АД) и

способствуя фиброзу сосудов, приводящему к повышению сосудистого сопротивления и жесткости. Цитокины также влияют на функцию почечных канальцев, увеличивая местный синтез ангиотензиногена и ангиотензина II, а также способствуя удержанию натрия и объема при гипертонии. Матриксные металлопротеиназы стимулируют деградацию внеклеточного матрикса, обеспечивая инфильтрацию иммунных клеток через стенку сосуда в интерстиций пораженных органов, способствуя апоптозу и усиливая синтез коллагена и отложение матрикса, что приводит к повреждению органов-мишеней. В то время как данные животных ясно показывают связь между воспалением и гипертонией, данные у людей ограничены [104; 60-69 P., 133; 1010-1038 P.].

Кроме того, препараты, используемые для лечения воспаления, такие как нестероидные противовоспалительные препараты и циклоспорин, повышают, а не понижают АД у лиц с ГБ, подчеркивая сложный характер взаимосвязи между воспалением и гипертонией. Как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции участвуют в генерации активных форм кислорода и воспалительных изменениях в почках, кровеносных сосудах и головном мозге при гипертонии. Врожденные иммунные реакции, особенно опосредованные макрофагами, были связаны с гипертонией, индуцированной ангиотензином II, альдостероном и антагонизмом NO [138; 1127-1164 P.].

Баланс между провоспалительной реактивностью Т-клеток и воспалительным подавлением, индуцируемым Т-регуляторными клетками, определяет развитие гипертонии, что продемонстрировано улучшением гипертензии с адаптивным переносом Т-регуляторных клеток в нескольких животных моделях гипертонии. Нарушения как в провоспалительных Т-клетках, так и в регуляторных Т-клетках вовлечены в индуцированное гипертонией повреждение органов-мишеней, поскольку они регулируют воспалительные процессы в почках и сосудистой системе,

лежащие в основе индуцированной гипертонией болезни почек [133; 1010-1038 P.].

Инфильтрация клеток врожденной и адаптивной иммунной системы в почки, стенку кровеносных сосудов и область вокруг них, происходящая одновременно со стадиями воспалительного процесса, такими как увеличение высвобождения цитокинов и появление молекул адгезии, являются отличительными признаками, которые всегда обнаруживаются при гипертонии [112; 1238-1244 P.].

Исследование, проведенное Yao et al, показывает интересный факт о взаимосвязи между IL-17 и АГ с использованием данных для других факторов, связанных с болезнями сердца и кровеносных сосудов. Эти данные подтверждают гипотезу Харрисона и его коллег о том, что стимуляция ангиотензина II может повышать кровяное давление, связанное с активацией иммунного ответа и воспалением [155; 12-16 P.].

Эндотелий сосудов, который, как известно, был воспален, будет испытывать процесс экстравазации, т.е. смещение лейкоцитов в эндотелиальную ткань. В случае взаимодействия лейкоцитов с эндотелием нейтрофилы являются первыми клетками, которые активируются воспалительной реакцией, которая заставляет нейтрофил прилипать к воспаленному эндотелию. IL-17, продуцируемый клетками Th-1, активирует выведение нейтрофилов. Тогда как Интерферон-гамма, продуцируемый клетками Th-1, активирует макрофаги и TNF- $\alpha$ , а также хемокины, которые продуцируются Т-лимфоцитами и другими клетками, и участвует в выведении и активации различных типов лейкоцитов. Повреждение тканей происходит в результате продукции лизосомальных ферментов, АФК, NO и провоспалительных цитокинов [72; 158-165 P.].

Антиген-презентирующие клетки, подобно дендритным клеткам и моноцитам или макрофагам, будут переносить антигены, присутствующие в МНС-II, к наивным Т-клеткам (Th0) во вторичных лимфоидных тканях, что приведет к дифференцировке в виде Т-эффекторных клеток, таких как

Th1, Th2, Th17 и регуляторных клеток. Эффекторы Т-лимфоциты и Т-регуляторы мигрируют в сосудистые ткани, адвентицию оболочки и периваскулярную клетчатку, вырабатывая провоспалительные цитокины, такие как IFN- $\gamma$ , IL-6 и IL-17 [72; 158-165 P., 112; 1238-1244 P.].

Система комплемента является одним из старейших компонентов иммунитета и играет центральную роль в обнаружении и уничтожении вторгающихся патогенов [113; 811-820 P.].

Комплемент представляет собой систему из жидкой фазы и клеточных мембран-связанных белками. Активация комплемента продуцирует анафилатоксины, такие как C3A и C5a, которые являются хемотаксическими стимулами и могут активировать различные типы иммунных эффекторных клеток. Уровень C3A и C5a в сыворотке крови значительно повышается после индукции АГ инфузией ангиотензина II. Кроме того, лечение антагонистом C5aR также предотвращало ремоделирование сердца при индуцированной ангиотензином II гипертензии [159; 1240-1248 P.].

Некоторые рецепторы распознавания АГ запускают отчетливый провоспалительный механизм, который включает синтез цитозольных белковых комплексов, называемых инфламмасомами. После синтеза инфламмасы активируют каспазу-1, которая, в свою очередь, перерабатывает провоспалительные цитокины семейства IL-1 $\beta$  и IL-18 из их неактивных в активные формы. Повреждение клеток увеличивает внеклеточный АТФ, который, в свою очередь, служит сигналом опасности, который в конечном итоге стимулирует высвобождение IL-1 [152; 677-682 P.].

Основной функцией Treg является поддержание иммунологической толерантности. Несколько групп исследований показали, что адаптивный перенос Treg снижает АД и уменьшает повреждение сердца и почек в различных моделях АГ у мышей с дефицитом IL-10. Эти и другие данные свидетельствуют о том, что Treg-производный IL-10 оказывает благотворное действие при гипертензии.

Иммунный комплекс IL-2/anti-IL-2 для лечения гипертензивных мышцей уменьшает ригидность аорты, как и введение IL-10 снижает АД при преэклампсии [85; 135-142 P., 121; 12-23 P., 152; 677-683 P.].

Th-клетки могут быть широко классифицированы по специфическим цитокинам, которые они высвобождают [например, Th1 (IFN- $\gamma$ ), Th2 (IL-4) и Th17 (IL-17)], что хорошо описано в обзоре Caillon et al. (2019) [83; 1818-1828 P.].

VEGF-A это сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимулирования васкулогенеза и ангиогенеза. Патогенетическое значение повышенного уровня VEGF отмечают при почечной патологии, диабетической ретино- и нефропатии, атеросклерозе и сердечной недостаточности и считают его фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и ее осложнений [162; 909-917 P.].

Информация, полученная о VEGF, показывает, что для сердечно-сосудистой системы данный фактор может быть, с одной стороны, сосудистым протектором, действуя через стимуляцию продукции NO и PGI<sub>2</sub>, ингибируя пролиферацию ГМК, опосредуя антиапоптотический эффект, способствуя выживанию эндотелия и увеличивая его антитромботические и противовоспалительные свойства. С другой стороны, VEGF может быть таким же вредным, как и полезным фактором, индуцируя неоваскуляризацию бляшки, что приводит к ее нестабильности [119; 137-143 P.].

В нескольких исследованиях сообщалось, что IFN- $\gamma$  способствует развитию АГ [111; 569-576 P.].

Понятие, относящееся к ССЗ и ИБС - это иммунное старение. После инволюции тимуса в раннем взрослом возрасте наивные Т-клетки снижаются, а клетки памяти, особенно эффекторные CD8+ Т-клетки памяти, увеличиваются. Отчасти это обусловлено рецидивирующими и / или персистирующими вирусными инфекциями. После повторных делений эти клетки принимают старческий фенотип, характеризующийся укорочением теломер, потерей ко-стимулирующих факторов CD27 и CD28 и увеличением поверхностного маркера CD57. Из-за отсутствия ко-

стимулирующих рецепторов стареющие Т-клетки неспособны к классической активации путем вовлечения TCR. Тем не менее, эти клетки демонстрируют состояние стойкой провоспалительной активации, продуцируя IFN- $\gamma$ , IL-6 и TNF $\alpha$ . Стареющие CD8+ Т-клетки также продуцируют большое количество цитотоксического гранзима. Стареющие Т-клетки были извлечены из атеросклеротических бляшек людей с нестабильной стенокардией, а ревматоидный артрит был связан с преждевременным старением Т-клеток и накоплением стареющих Т-клеток в синовиальной оболочке. Недавно Youn et al обнаружили, что относительно молодые люди с гипертонической болезнью увеличивают количество циркулирующих CD8+ Т-клеток, которые испытывают дефицит CD28 и продуцируют избыточный IFN- $\gamma$ , перфорин и гранзим. Вклад этих клеток в гипертензию человека еще предстоит определить, но их профиль продукции цитокинов указывает на то, что они могут играть решающую роль. Имеются существенные доказательства того, что IL-6 способствует развитию ИБС. Уровни IL-6 коррелируют с АД у лиц с АГ и снижаются при лечении блокадой рецепторов ангиотензина II. Этот прямой эффект IL-6 вместе с его способностью смещать Т-клетки от регуляторного фенотипа к IL-17-продуцирующим клеткам, вероятно, важен при ИБС [126; 13-16 P.].

Несмотря на то, что с момента открытия фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) прошло более века, до настоящего времени не ясна его роль в организме. Известно, что этот белок вызывает геморрагический некроз некоторых опухолевых клеток, отсюда и его название. С открытием TNF- $\alpha$  появилась надежда, что с его помощью можно будет излечивать рак. Однако дальнейшее изучение роли этого белка разочаровало: оказалось, что, наоборот, он может вызывать рак, стимулировать рост опухолей и ускорять метастазирование. К настоящему времени установлено его многофункциональное действие в организме, причем биологические эффекты зависят от концентрации его и его рецепторов в крови, их экспрессии [60; С. 523-527].

TNF-а обладает способностью взаимодействовать с другими цитокинами и стимулировать секрецию интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-8), INF-γ, хемокинов, при инфекциях активирует лейкоциты, усиливает продукцию других цитокинов [61; С. 414-421].

В одних случаях он играет провоспалительную роль, в других — защитную, противовоспалительную [74; 947-963 P., 90; 5839-5851 P.].

Этот фактор участвует в патогенезе как острых, так и хронических воспалительных заболеваний, особенно у пожилых, за что получил название «медиатор воспаления». Его секреция усиливается при всех вирусных заболеваниях, при этом он вызывает гибель клеток, пораженных вирусами [147; 2736-2744 P.].

TNF-α участвует в липидном, жировом, углеводном, минеральном обмене. Метаболизм холестерина регулируется TNF-α: он способствует биосинтезу холестерина, атерогенных фракций липидов и аполипопротеинов в печени, одновременно уменьшая катаболизм холестерина и его экскрецию в виде желчных кислот, усиливает синтез триглицеридов [115; 902-913 P., 154; 1821-1840 P.].

В настоящее время доказана его ключевая роль в патогенезе атеросклероза [21; С.77-89].

Под влиянием TNF-α страдает гемостаз: активируются тромбоциты и коагуляция, что, в свою очередь, ассоциируется с повышенным риском инфаркта, инсульта, внезапной смерти [139; 32-47 P.].

Будущие исследования должны будут исследовать, как именно нарушить эти действия IL-1 для ослабления сердечно-сосудистых повреждений без увеличения восприимчивости к инфекции [136; 1119-1131 P.].

IFN продуцируется Т-клетками и макрофагами, регулируя и маркируя дифференцировку Th1 и активируя миелоидные клетки и В-лимфоциты, ограничивает натрийурез. Однако блокада, нацеленная на рецептор IFN 1 (IFNGR1), не уменьшала Ang II-зависимые гипертензивные реакции, предполагая, что рецептор IFN 2 (IFNAR2) играет

играет важную роль в регуляции удержания натрия. Тем не менее, ингибирование IFN R1 действительно предотвращает прогрессирование тубулоинтерстициального воспаления при ангиотензин-зависимой АГ [111; 569-576 P., 123; 1430-1436 P., 141; 1189-1202 P., 151; 443-454 P.].

TGF- $\beta$  является ключевым фактором фиброза почек при РААС-ассоциированной АГ. TGF- $\beta$  усиливает фиброз почек, ингибируя активацию матриксных металлопротеиназ, которые увеличивают отложение внеклеточного матрикса. Инфузия экзогенного TGF- $\beta$ 1 или TGF- $\beta$ 2 способствует фиброзу почек, альбуминурии и повышает уровень АД, возможно, вызывая сосудистую дисфункцию и/или повышенную задержку натрия. Хроническая инфузия АнгII повышает уровень TGF- $\beta$  в сыворотке крови. И наоборот, TGF- $\beta$ , генерируемый T-регуляторными лимфоцитами (Tregs), взаимодействует с IL-10 для ослабления гипертензивных реакций путем подавления активации T-эффекторных лимфоцитов. При АГ точное влияние TGF- $\beta$  на функцию почек может зависеть от происхождения и концентрации. Будущие исследования должны будут исследовать, как точно нарушить сигнализацию TGF- $\beta$  [150; 70-85 P.].

У пациентов с АГ уровень сывороточного IL-17 значительно повышен по сравнению со здоровыми людьми. Точно так же хроническая инфузия ангиотензина II стимулирует выработку IL-17 и увеличивает экспрессию IL-17 внутри стенки сосуда. Инфузия экзогенного IL-17 усиливает гипертензивные реакции и эндотелиальную дисфункцию. Дефицит или блокада, нацеленная на IL-17A, но не IL-17F снижает повышение АД и воспаление почек при ангиотензин II-зависимой АГ. Однако неспецифическое ингибирование IL-17 вызывает нейтральное или вредное воздействие на почечную функцию при ГБ [142; 606-616 P.].

IL-10 является противовоспалительным цитокином и продуцируется Th2-лимфоцитами, Tregs, тучными клетками и моноцитами. IL-10 ослабляет выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов [136; 1127-1164 P.].

У крыс инфузия экзогенного IL -10 ослабляет протеинурию, повреждение эндотелия и повышение АД во время гипертензии, вызванной беременностью. Дефицит IL-10 усугубляет повреждение микрососудистого эндотелия и повышение АД, стимулируя сигнализацию НАДФН-оксидазы [84; 476-490 P.].

Таким образом, действия IL-10 в защите сосудистой функции последовательны, но будущие исследования должны будут исследовать влияние IL -10 на системное сосудистое сопротивление и/или почечную регуляцию натрия. Гайтон и его коллеги продемонстрировали, что повышенная задержка натрия и воды является основой для повышения АД. Таким образом, понимание действия воспалительных цитокинов в модуляции функции почек имеет решающее значение для понимания роли иммунной системы в патогенезе АГ. Симпатический тонус и активация почечных нервов, эндотелиальная дисфункция, зависящая от почечного кровотока, и транспорт натрия в толстой восходящей кишке являются основными мишенями для воспалительных цитокинов. Влияние TGF- $\beta$  на функцию почек и АГ является сложным из-за про-фибротической и иммуносупрессивной функций. Как правило, поляризованные воспалительные клетки изменяют задержку натрия в крови и повышают АД за счет секреции отдельных цитокинов. Провоспалительные макрофаги M1, клетки Th1 и Th17 усиливают повреждение почек и гипертензивные реакции, продуцируя TNF, IL-17A, IL-1 и IFN. Напротив, Treg-производный IL-10 ингибирует повышение АД и повреждение органов-мишеней. Производный макрофагами оксид азота (NO) оказывает антигипертензивное действие, облегчая натрийурез [160; 36-368 P.].

Таким образом, понимание точных почечных эффектов цитокинов при АГ имеет первостепенное значение для предотвращения цитокинзависимой задержки натрия. Между тем, учитывая последние результаты что задержка натрия стимулирует провоспалительные поляризации T-лимфоцитов и макрофагов, терапия, которая сочетает мочегонные средства вместе с противовоспалительными

препаратами предлагает потенциал для ослабления почечного и сердечно-сосудистого повреждения у больных АГ [105; 4212-4222 P.].

Иммуногистохимические исследования показали совместную локализацию аргиназы-1 и аргиназы-2 и ET-1 в некротическом ядре атеросклеротической бляшки. Эти белки, по-видимому, также ко-локализуются с макрофагальным маркером CD68, что позволяет предположить участие бляшечных макрофагов в регуляции артериального тонуса в регионах с атероматозными поражениями. Связи между уровнем ET-1 / аргиназы / NO и экспрессией генов, вызывающих АГ, могут быть неожиданно сложными, но остаются неотъемлемыми для разработки новых методов лечения сосудистых заболеваний [101; 201-203 P.].

Расположенный между кровью и тканями, эндотелий обычно сопротивляется длительному контакту с лейкоцитами, которые изобилуют в крови, омывающей интимную поверхность. Эндотелий служит порталом, управляющим входом лейкоцитов в ткани для борьбы с микробными или вирусными агентами, а также для восстановления повреждений и заживления ран. Взаимодействие эндотелия с лейкоцитарными медиаторами врожденного и адаптивного иммунитета зависит от ряда молекул адгезии лейкоцитов, экспрессируемых на незначительном уровне в физиологических условиях. Члены класса селектинов молекул адгезии лейкоцитов замедляют транзит лейкоцитов крови мимо эндотелиальной поверхности, опосредуя прокатку этих клеток [97; 620-636 P.].

Макрофаги - это иммунные клетки, способствующие врожденному иммунитету. Они активируют ядерный фактор активированных В-клеток (NF- $\kappa$ B) сигнального пути, приводящего к высвобождению таких цитокинов, как IL-6 и TNF- $\alpha$  [128; 174-183 P.].

IL-6 приводит к образованию С-реактивного белка (СРБ), который является биомаркером воспаления. СРБ с одной стороны вызывает дифференцировку Th1 вместе с липосомами, а с другой стороны, активирует Fc $\gamma$ RI и вызывает дифференцировку Th2 вместе с фосфатидилхолином. Однако

по мере увеличения секреции воспалительных факторов (таких как цитокины) при ССЗ происходит дальнейшая дифференцировка Th1-клеток, вызывающая воспаление за счет выработки провоспалительных цитокинов и стимуляции иммунных клеток [78; 1740-1744 P.].

При ГБ врожденные и адаптивные иммунные клетки накапливаются в кровеносных сосудах, особенно в периваскулярном жире и адвентиции, где они связываются со стенкой сосуда через продукцию различных факторов, включая АФК, цитокины и матриксные металлопротеиназы [121; 63-65 P.].

В качестве дополнительной поддержки роли CD8+ Т-клеток в артериальной гипертензии Sun et al. недавно показали, что эти клетки экспрессируют минералокортикоидный рецептор и что этот Т-клеточный рецептор играет важную роль в системной артериальной гипертензии. Было обнаружено, что минералокортикоидный рецептор, представляющий собой ядерный белок, комплексуется с ядерным фактором активированных Т-клеток 1 (NFAT1) и с активирующим белком 1 (AP1), стимулируя продукцию IFN- $\gamma$  CD8+ Т-клетками, и что специфическая делеция минералокортикоидного рецептора в Т-клетках вызывает резкое снижение уровня АД и повреждение почек и сосудов, вызванное Ang II. Напротив, сверхэкспрессия минералокортикоидного рецептора в Т-клетках усугубляла гипертензию. Эплеренон, широко используемый антагонист MR-рецепторов, предотвращал выработку IFN- $\gamma$  CD8+ Т-клетками при АГ [146; 10-16 P.].

Современные достижения в экспериментах позволили глубже понять механизмы, с помощью которых воспаление и иммунитет участвуют в ССЗ, и многочисленные наблюдения продемонстрировали сильную корреляцию между открытиями, сделанными на животных, и открытиями, сделанными у пациентов с гипертензией. Следует отметить, что поразительное фенотипическое сходство наблюдалось в инфильтрации иммунных клеток в почках и развитии повреждения конечных органов у пациентов и животных моделей с чувствительной к натрию гипертензией.

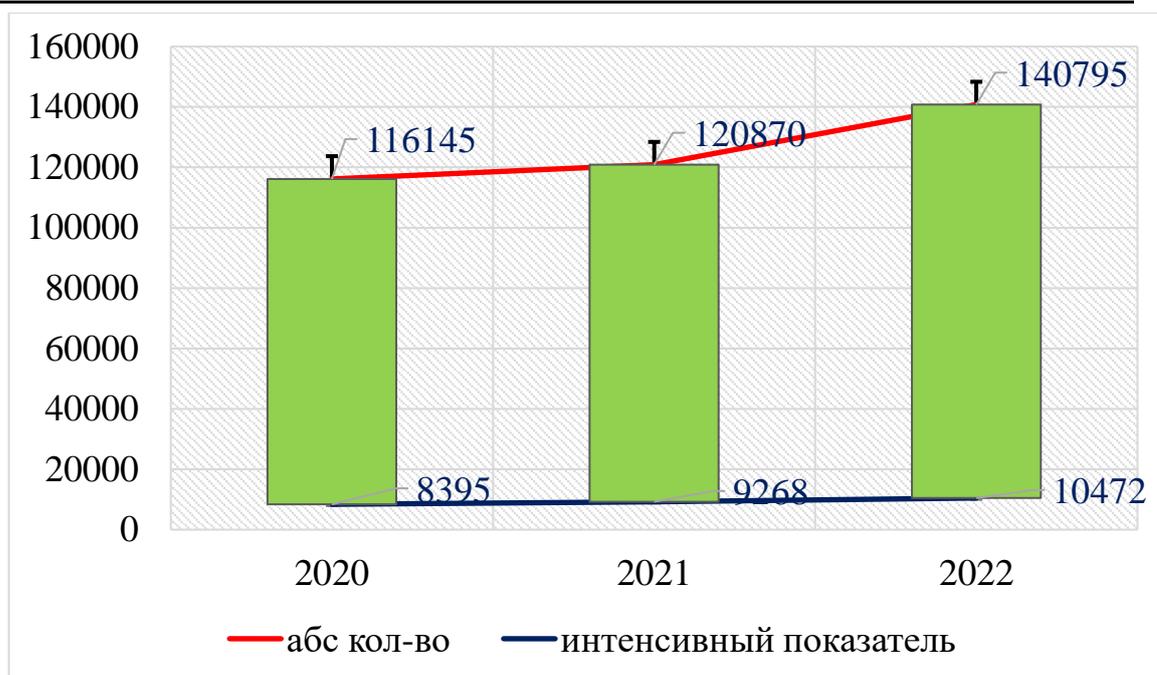
Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что начальное повышение перфузионного давления в почках, вызванное солью, которое, вероятно, не зависит от иммунных механизмов, индуцирует инфильтрацию иммунных клеток в почку. Механизмы, опосредующие инфильтрацию иммунных клеток в почках, не очень хорошо изучены, но, вероятно, включают повреждение тканей, прямое влияние соли на стимуляцию активации иммунных клеток, стимуляцию симпатических нервов или другие факторы. Инфильтрирующие клетки затем высвобождают цитокины, свободные радикалы и другие факторы, которые способствуют повреждению почек, а также повышенному удержанию натрия и воды и сосудистому сопротивлению, что приводит к дальнейшему развитию гипертонии и ИБС [125; 290-300 P.].

## **ГЛАВА II. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ РЕТРОСПЕКТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ**

### **2.1. Частота сердечно-сосудистых заболеваний у лиц среднего возраста**

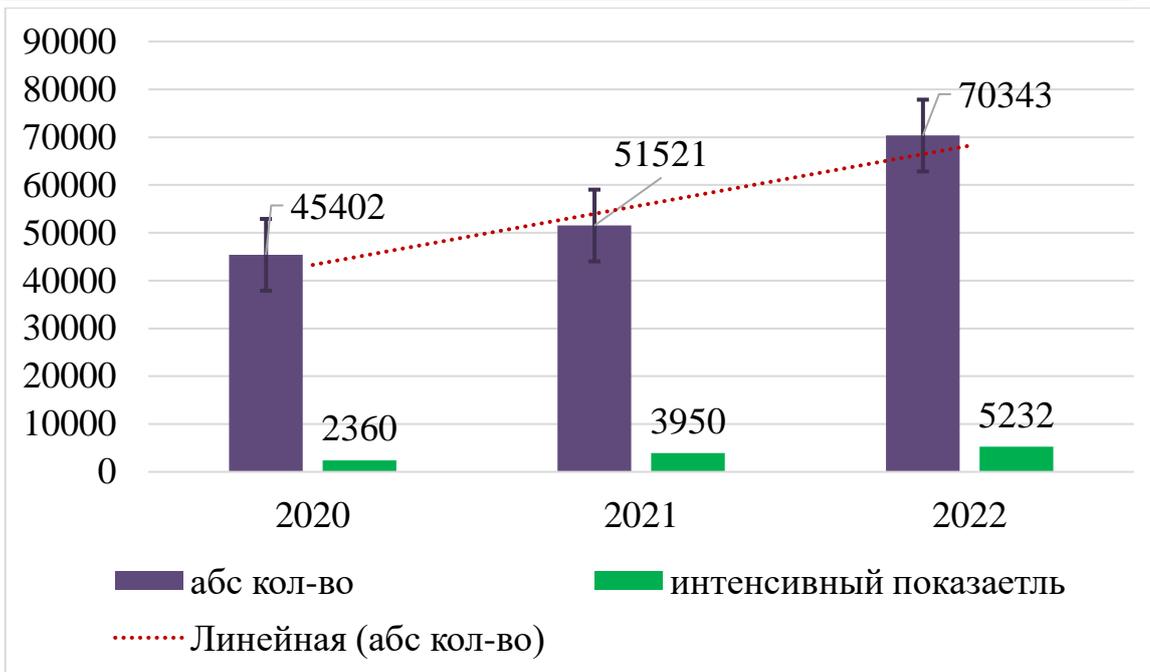
С целью определения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости были изучены статистические данные Бухарского областного отдела здравоохранения в период с 2020 по 2022 годы.

Установлено учащение общей сердечно-сосудистой заболеваемости за последние 3 года (рис.3.1.)



**Рисунок 3.1. Общая сердечно-сосудистая заболеваемость**

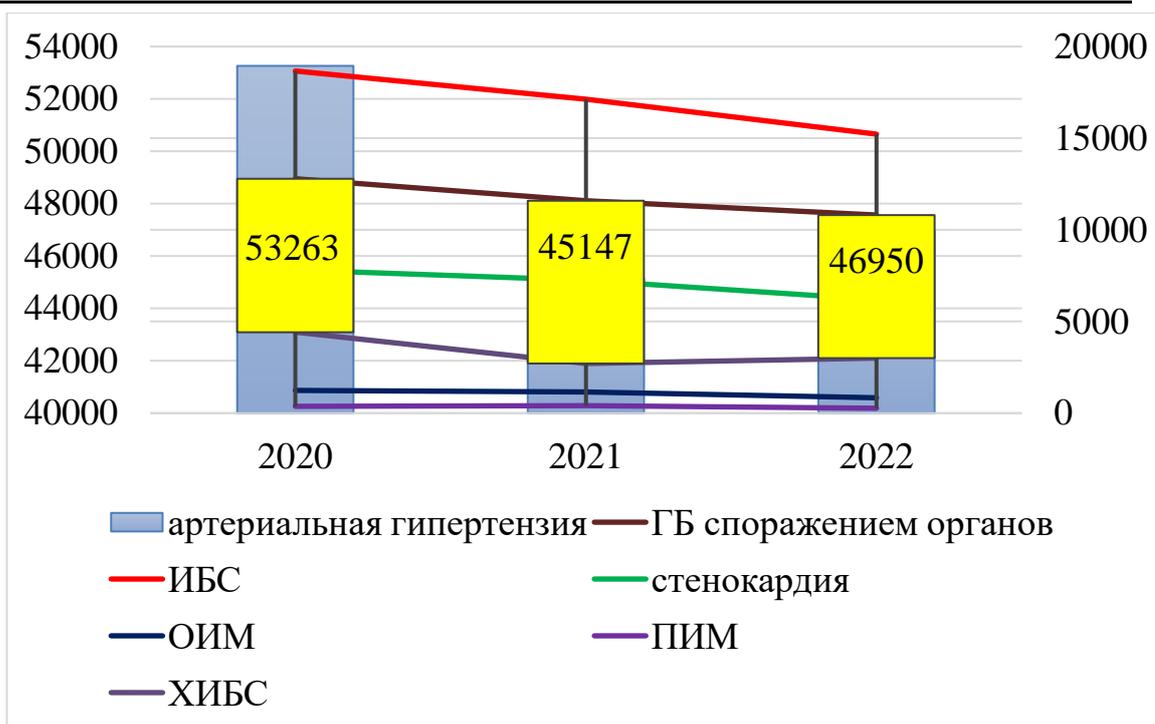
Для оценки динамики сердечно-сосудистой патологии была изучена частота первичной сердечно-сосудистой заболеваемости. В результате у жителей Бухарской области выявили учащение частоты первичной сердечно-сосудистой заболеваемости за последние 3 года в 1,55 раза. При этом интенсивный показатель первичной сердечно-сосудистой заболеваемости в 2022 году повышен в 2,22 раза по сравнению данными 2020 года (рис.3.2).



**Рисунок 3.2. Частота первичной сердечно-сосудистой заболеваемости**

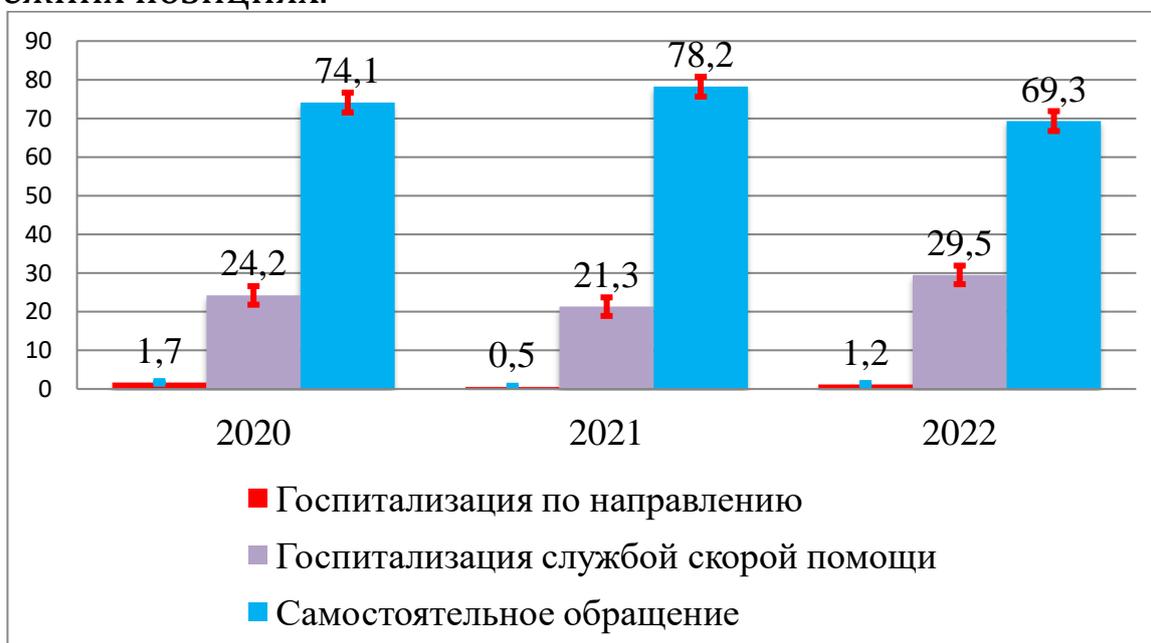
Изучение структуры сердечно-сосудистой патологии позволило определить динамику заболеваемости по нозологиям (рис.3.3.).

Анализ деятельности кардиотерапевтического отделения Бухарского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи за 2020 год показал, что всего за медицинской помощью в стационар обратились 4184 больных, из них 1014 (24,2%) больных были госпитализированы службой скорой помощи, по самостоятельному обращению пациентов – 3100 (74,1%), направлением на лечение – 70 (1,7%). За 2021 год всего поступили 2859 больных, из них 609 (21,3%) больных были госпитализированы службой скорой помощи, по самостоятельному обращению пациентов – 2236 (78,2%), направлением на лечение – 14 (0,5%). В 2022 году госпитализация больных по направлению составила 63 (1,2%) и была в 2,4 раза выше, чем в 2021 году, самостоятельное обращение пациентов составило 3626 (69,3%), службой скорой помощи в стационар было доставлено 1543 (29,5%) (рис.3.4).



**Рисунок 3.3. Структура сердечно-сосудистой патологии в динамике**

Однако с изменением количества кардиологических пациентов, тенденции по маршрутизации оставались на прежних позициях.



**Рисунок 3.4. Распределение больных по маршрутизации в стационар (%)**

Уровень смертности населения от ИБС во многом зависит от качества и доступности оказания медицинской помощи,

также от медицинской просвещенности населения. На примере ретроспективного анализа за последние 3 года установлена низкая частота госпитализации больных по направлению, что косвенно свидетельствует о низкой обращаемости пациентов в первичное звено здравоохранения.

Несмотря на то, что в нашей стране оказание медицинской помощи на региональном уровне имеет трехуровневую структуру, самостоятельная обращаемость пациентов за специализированной помощью имеет высокую частоту.

**Таблица 3.1.**

**Структура госпитализации по нозологиям**

Заболелвания	2020 год		2021 год	
	абс	%	абс	%
ИБС. Острый инфаркт миокарда	59	1,41	65	2,27
ИБС. Впервые возникшая стенокардия напряжения	25	0,59	57	1,99
ИБС. Прогрессирующая стенокардия напряжения	767	18,33	1000	34,97
ИБС. Нарушение ритма и проводимости сердца	142	3,39	222	7,76
ИБС. Ранняя постинфарктная стенокардия	3	0,07	9	0,32
Всего	996	23,8	1353	47,32

За изученный период в структуре ССЗ прослеживается учащение случаев ИБС, при этом отмечается учащение прогрессирующей стенокардии напряжения в 1,9 раза, а ИБС с нарушением ритма и проводимости сердца - в 2,3 раза.

Отмечается также значительное учащение случаев ранней постинфарктной стенокардии в 4,57 раза.

Таким образом, результаты статистического анализа частоты заболеваемости и госпитализации по поводу сердечно-сосудистой патологии свидетельствуют об учащении случаев ИБС, требующей специализированной кардиологической помощи. Необходимо оказание медицинской помощи в соответствии с порядками маршрутизации для достижения структурной эффективности и медицинской результативности.

### **3.2. Факторы риска и отношение шансов ремоделирования сердца**

ИБС, как многофакторное заболевание, привлекает к себе особое внимание специалистов самого широкого профиля, помимо кардиологов, для которых эта проблема, одна из самых глобальных [1; С.50-52]. В большинстве эпидемиологических исследований было убедительно доказано, что увеличение количества факторов риска, в значительной степени повышает риск развития ИБС, среди лиц с ее отсутствием на момент обследования, а так же приводит к значительному росту частоты фатальных и не фатальных осложнений у лиц с уже установленным диагнозом ИБС [52; С.24-36].

Важное значение имеют факторы риска формирования ССЗ в зависимости от возраста и пола в популяции.

С целью дифференциации риска ремоделирования сердца и оценки факторов, способствующих формированию АГ и её трансформации в ИБС, определили ведущие взаимосвязанные по патогенезу и способствующие формированию АГ и её трансформации в ИБС причины. Изучение наличия определенных факторов проведено сравнительно в зависимости от пола и степени тяжести АГ и ИБС путём тщательного изучения анамнеза, объективного осмотра и обследования отобранных пациентов.

В качестве ведущих причинных факторов развития ССЗ были изучены образ жизни, сфера деятельности, тип телосложения, характер питания и наследственная отягощенность по сердечно-сосудистой патологии.

В результате установлена частота определенных факторов и отношение шансов (ОШ) риска ремоделирования сердца у больных с кардиоваскулярными заболеваниями (табл. 3.2.):

**Таблица 3.2.**

**Факторы риска и отношение шансов ремоделирования сердца (M±m)**

Факторы риска	Больные (n=174)		Группа контроля (n=60)		ОШ	95% ДИ (min-max)
	абс	%	абс	%		
Малоподвижный образ жизни	42	24,2	11	18,3	1,4	0,65-3,09
Употребление алкоголя	48	27,6	14	23,3	1,25	0,61-2,58
Курение табака	40	22,9	7	11,7	1,9	0,98-3,75
Курение насвая	16	9,5	2	3,4	3,0	0,65-14,18
Избыточный вес	61	35,4	49	81,7	1,2	0,06-0,26
Ожирение	53	45,7	3	5,0	16,0	4,73-53,99
Избыточное употребление поваренной соли с пищей	61	52,6	7	11,7	8,4	3,52-20,01
Стресс и умственное переутомление (нагрузка)	88	75,8	11	18,3	14,0	6,42-30,54
Наследственная предрасположенность	98	56,1	17	28,3	3,2	1,65-6,30
Гиперстенический тип телосложения	64	36,8	18	30	1,4	0,72-2,70

Избыточное употребление жирных продуктов и поваренной соли	70	60,4	13	21,7	5,5	2,68-11,28
Лейкоциты $\times 10^9$ <4,0 >9,0г/л	71	61,2	7	11,7	11,9	4,99-28,58
СОЭ>12 мм/ч	32	27,6	7	11,7	2,9	1,19-7,00
Фибриноген>3,5 г/л	46	39,6	12	20,0	2,6	1,26-5,48
Общий белок <60,0 г/л	29	25,0	11	18,3	1,5	0,68-3,23
Мочевина> 9,0 ммоль/л	87	75,0	21	35,0	5,6	2,83-10,96
Креатинин>100 ммоль/л	93	80,2	9	15,0	22,9	9,86-53,23
ПКТ >0,05 нг/мл	48	41,4	11	18,3	3,1	1,48-6,66
IGF-I >95,0 нг/мл	67	57,7	9	15,0	7,7	3,49-17,22
VEGF>92,5 пг/мл	87	75,0	27	45,0	3,7	1,89-7,09
TGF- $\beta$ 1>10,0пг/мл	91	78,4	22	36,7	6,3	3,16-12,49
Глюкоза >5,5 г/л	33	28,4	12	20,0	1,6	0,75-3,37
Общий холестерин >5,5 ммоль/л	77	66,4	28	46,7	2,3	1,19-4,27
ЛПНП <2,5 ммоль/л	55	47,4	12	20,0	3,6	1,74-7,48
ЛПВП>1,7 ммоль/л	54	46,5	8	13,4	5,7	2,47-12,97
ТГ>1,3 ммоль/л	42	36,2	3	5,0	10,8	3,18-36,57
Индекс атерогенности >2,0 усл.ед	63	54,3	12	20,0	4,78	2,29-9,87
Прогестерон >0,5 нмоль/л	42	36,2	21	35,0	1,1	0,55-2,02
Тестостерон <31,0 у мужчин; <1,2 у женщин (нмоль/л)	23	19,8	11	18,3	1,1	0,49-2,45
ИЛ-6, пг/мл	49	42,3	9	15,0	4,1	1,87-9,21
ФНО- $\alpha$ ,пг/мл	88	50,8	13	21,7	3,7	1,83-7,64

## Иммунологические аспекты кардиоваскулярной синтропии

ЭКГ: Высокий R V5-6, глубокий S V1-2	94	54,3	4	6,7	16,6	5,66-48,92
Одышка в покое	32	18,4	0	0	6,5	1,22-5,29
Одышка при ходьбе или подъеме	88	50,6	4	6,7	9,6	1,34-5,11
Хрипы в легких	118	68,1	17	28,3	5,4	2,73-10,70

Расчет по программе: при  $ОШ > 1$ , фактор способствует наступлению исхода, в наших исследованиях дает прогноз развития ремоделирования сердца.

Например, у пациентов с ожирением и высоким зубцом R в отведениях V5-6, глубоким зубцом S в отведениях V1-2 (на ЭКГ) риск ремоделирования сердца возрастает в 16,0 раза; при эмоциональном стрессе и/или умственном перенапряжении  $ОШ$  составляет 14,0; при сдвиге количества лейкоцитов периферической крови  $< 4,0$  и  $> 9,0$  г/л  $ОШ$  составляет 12,0 соответственно.

Разработка и внедрение в кардиологическую и терапевтическую практику программы стратификации риска ремоделирования сердца способствует повышению эффективности при выборе тактики ведения пациентов с ССЗ и способствует уменьшению риска осложнений и инвалидностей.

На основании расчета  $ОШ$  изученных факторов риска установлено отсутствие связи избыточного веса и изменения баланса прогестеронов и тестостерона в сыворотке крови с развитием ремоделирования сердца,  $ОШ$  которых составляет 0,123 и 1,1 соответственно.

Малоподвижный образ жизни как фактор риска встречается у пациентов с ИБС: ССН +АГ у 42 (24,2%), а в контрольной группе - у 11 (18,3%) случаев, что показывает наличие взаимосвязи данного фактора с повышением шанса развития ремоделирования сердца в 1,42 раза.

Таким образом, при изучении влияния факторов риска на развитие ремоделирования сердца при ИБС и ГБ у больных

установлено, что при повышении уровня креатинина в крови у пациентов с ИБС шанс ремоделирования сердца увеличивается в 23,0 раза, при выявлении на ЭКГ у пациентов с ожирением высокого зубца R в отведениях V5-6, глубокого зубца S в отведениях V1-2 в 16,0 раза; при стрессе и/или умственной нагрузке в 16,0 раза, при сдвиге лейкоцитов периферической крови  $<4,0$  и  $>9,0$  г/л в 11,0 раза.

Важно указать влияние изменения липидного спектра крови на формирование ремоделирования сердца, в частности у пациентов с ИБС повышение ТГ  $>1,3$  ммоль/л способствует повышению шанса ремоделирования сердца в 10,7 раза. При этом индикатором воспаления при ИБС выступают лейкоциты периферической крови, снижение которых  $<4,0$  и/или повышение  $>9,0$  тысяч в мл свидетельствует о повышении шансов развития ремоделирования в 12 раз.

Гиперстенический тип телосложения, который является немодифицируемым фактором риска, в основной группе наблюдался у 64 (36,8%), а в контрольной – у 18 (30%). Данный фактор имел практически схожую частоту среди больных и здоровых с ОШ=1,4.

При изучении вредных привычек, были определены также региональные особенности, отличающиеся от данных зарубежных исследователей. Курящими были в основной группе 40 человек (22,9%), в контрольной 7 (11,7%). Общая продолжительность табакокурения больных в среднем был равен  $8,4 \pm 1,2$  года. При опросе также было выяснено, что 11 (27,5%) больных бросили табакокурение после установления диагноза ИБС и ГБ, однако достаточно долгий период наличия данного фактора риска не исключает его причинную связь с формированием заболевания. Региональной особенностью вредных привычек было то, что курение насвая имело высокий ОШ=3,0. При этом в основной группе – у 16 (9,5%), в контрольной – у 2 (3,4%), хотя по нашему мнению данная частота в ходе опроса может быть не совсем достоверной, в виду того, что пациенты зачастую склонны скрывать свои вредные привычки.

Как известно, используется насвай для расслабляющего эффекта, чаще с целью замены сигареты. Основным отрицательным действием на организм является привыкание (никотиновая зависимость), которое развивается у лиц, употребляющих насвай в течение 10-15 дней по 2-3 порции в день. Частое употребление вызывает также психологическую зависимость. При отсутствии приема насвая в течение 5-7 часов потребитель ощущает синдром отмены [37; С.27-34].

Употребление алкоголя наблюдалось у 48 (27,6%) пациентов в основной группе и 14 (23,3%) в контрольной группе, что свидетельствует о высокой распространенности вредной привычки, как среди больных, так и среди здоровых (ОШ=1,25). Данное явление указывает на то, что одним опросом невозможно выявить пагубное влияние алкоголя, необходимо оценить также частоту и длительность воздействия фактора.

По характеру питания больных было выявлено 2 основных фактора риска, это – избыточное употребление жирных продуктов и поваренной соли. В основной группе 70 пациентов (60,4%) указали на наличие данного фактора (ОШ=5,5).

Многочисленные межгрупповые и когортные исследования определили, что период постменопаузы является более опасным для женщины, чем пременопауза и непосредственно сама менопауза, и сопровождается ростом риска развития острых сердечно-сосудистых событий. Недостаточность уровня эстрогена способствует увеличению частоты возникновения сахарного диабета, артериальной гипертензии, ожирения и других факторов сердечно-сосудистого риска. В период постменопаузы возникают изменения со стороны сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, связанные с сывороточным уровнем эстрадиола и прогестерона. Была установлена корреляционная связь между уровнем свободного тестостерона и степенью окклюзии коронарных артерий у мужчин. Кроме того, было доказано, что уровень свободного тестостерона значимо ниже у пациентов с коронарным атеросклерозом. Изучение

взаимосвязи между андрогенным статусом и состоянием сосудистой стенки показало, что концентрация свободного тестостерона находится в обратном соотношении с увеличением толщины комплекса интима-медиа сонной артерии [64; С.86-92].

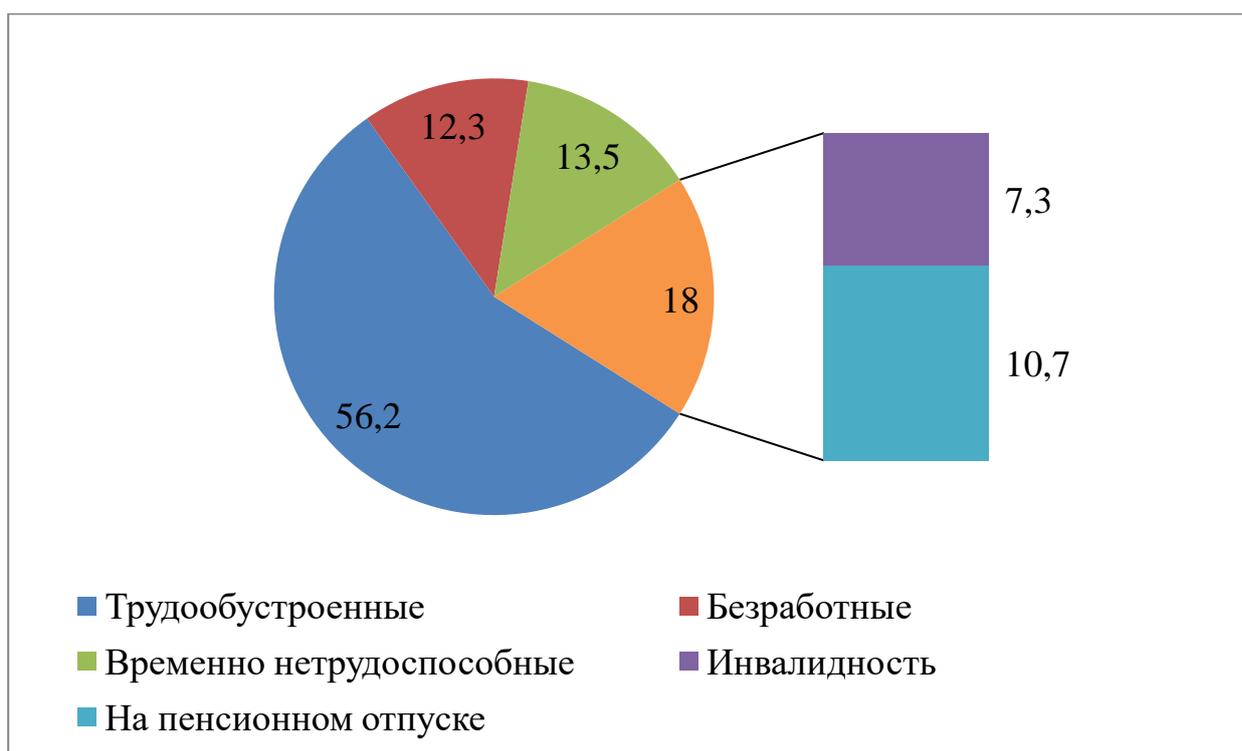
Учитывая вышеперечисленное нами были изучены также уровни половых гормонов у мужчин и женщин при кардиоваскулярной синтропии. У женщин снижение уровня прогестерона менее чем 0,5 нмоль/л, независимо от фазы менструального цикла и повышение уровня тестостерона более чем 1,2 нмоль/л, а у мужчин снижение уровня тестостерона менее чем 31,0 нмоль/л рассматривались как факторы риска и наблюдались у 65 (37,4%) пациентов.

Таким образом, изучение влияния вышеприведенных факторов риска на течение ИБС и АГ, а также развитие реструктуризации сердца как осложнение свидетельствует о необходимости разработки программы стратификации риска ремоделирования сердца у лиц среднего возраста. Внедрение в практическую деятельность лечебных учреждений программы стратификации риска ремоделирования сердца способствует повышению эффективности при выборе тактики ведения пациентов с ССЗ и способствует уменьшению риска осложнений и инвалидностей.

### **3.3. Социальные факторы сердечно-сосудистых заболеваний**

В процессе приспособления личности к болезни немаловажную роль играет способность или неспособность больного сохранить свой социальный, и прежде всего, трудовой, статус. Для лиц, страдающих ИБС, это имеет особое значение, так как многочисленные научные исследования и клинические наблюдения подчеркивают в преморбиде больных ИБС именно те личностные черты, которые определяют высокую работоспособность и мотивированность трудовой деятельности, особую значимость ее в системе жизненных ценностей [24; С.414-421].

С целью определения социальных характеристик кардиологических больных в Бухарской области нами были изучены такие факторы как место жительства, трудоспособность, вид профессиональной деятельности, пол, длительность заболевания 1200 пациентов среднего возраста (45-59 лет) обратившихся за специализированной кардиологической помощью в Бухарский филиал РНЦЭМП в 2022 году.



**Рисунок 3.5. Распределение больных по трудоспособности (%)**

При распределении пациентов по трудоспособности было выявлено преобладание трудоустроенных, т.е. имеющих постоянное место работы 674 (56,2%), на втором месте по распространенности были временно нетрудоспособные лица 162 (13,5%), безработными были 148 (12,3%) пациентов, а лица утратившие трудоспособность (имеющие инвалидность) составили 88 (7,3%), на пенсионном отпуске находились 128 (10,7%) (рис.3.5.). В качестве одной из причин утраты и низкого восстановления трудовой активности рассматривается формирование столь выраженных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, что

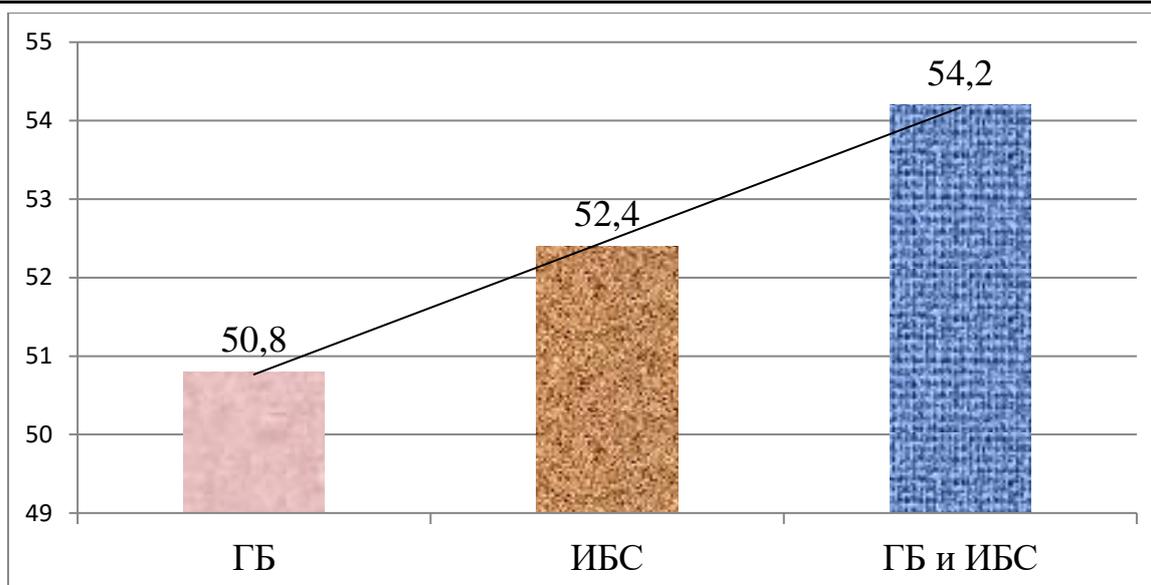
даже реперфузионные чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) не решают данную проблему в полной мере. Следовательно, лечение таких пациентов только медикаментозно (без выполнения оперативного вмешательства) не способно повлиять кардинально на проблему трудоспособности больных.

Важно заметить, что освещаемый вопрос имеет государственное значение, т.к. сохранение и восстановление трудового потенциала страны является важнейшей социально-экономической задачей здравоохранения.

Известно, что риск ССЗ увеличивается у мужчин после 40 лет, а у женщин — после менопаузы, а также, что до 60 лет чаще всего страдают ИБС мужчины, а в дальнейшем эта разница выравнивается. В нашем исследовании при распределении по полу мужчины составили 714 (59,5%), а женщины 486 (40,5%).

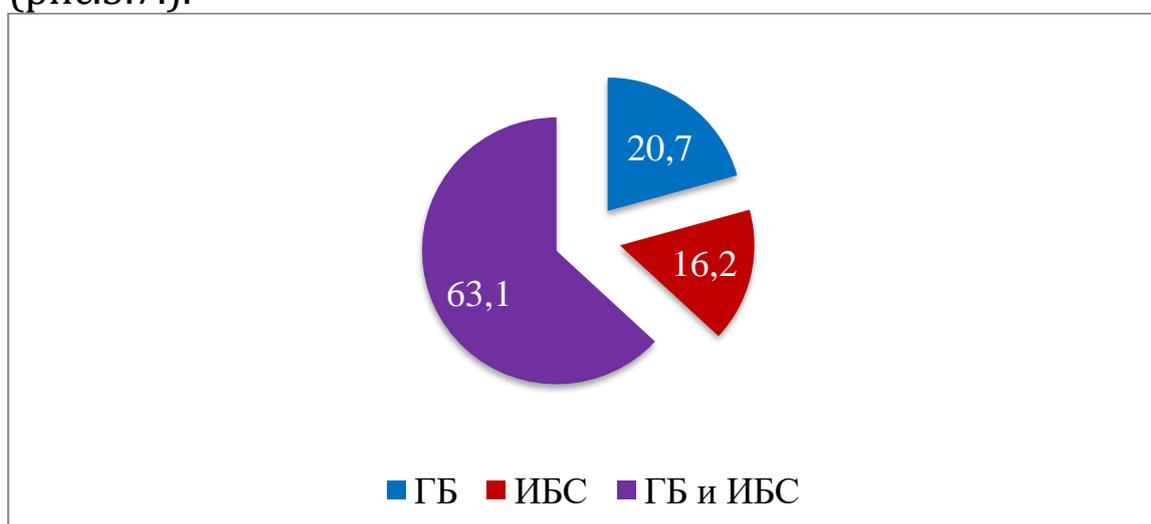
При изучении вида профессиональной деятельности пациентов было определено преобладание работников государственных учреждений 742 (61,8%) (педагоги, работники банка, медицинские работники, строители, водители, лица, занимающие руководящие должности), по сравнению с работниками частных учреждений (продавцы, разнорабочие, работники сферы услуги) – 458 (38,2%). Особенности трудовой деятельности, которые могут повлиять на развитие ИБС и ГБ в большей мере являются режим труда, умственное напряжение, стрессовые и форс-мажорные ситуации, происходящие в течение рабочего времени.

В результате изучения длительности заболевания и частоты госпитализации больных в год были получены следующие результаты: Средняя продолжительность заболевания составила  $6,34 \pm 1,16$  лет, у больных с подтвержденной гипертонической болезнью средний возрастной показатель составил  $50,8 \pm 1,31$ , при сочетании гипертонической болезни и ишемической болезни сердца  $54,2 \pm 1,25$  лет, для ишемической болезни сердца данный показатель составил  $52,4 \pm 1,07$  лет (рис.3.6.).



**Рисунок 3.6. Распределение по длительности заболевания в годах**

В структуре сердечно-сосудистого континуума ГБ составила 248 (20,7%), ИБС 194 (16,2%), сочетание ГБ и ИБС наблюдалось у 758 (63,1%), что свидетельствует о преобладании сердечно-сосудистой синдронопии, которая у 357 (29,75%) протекала на фоне сахарного диабета 2 типа (рис.3.7.).

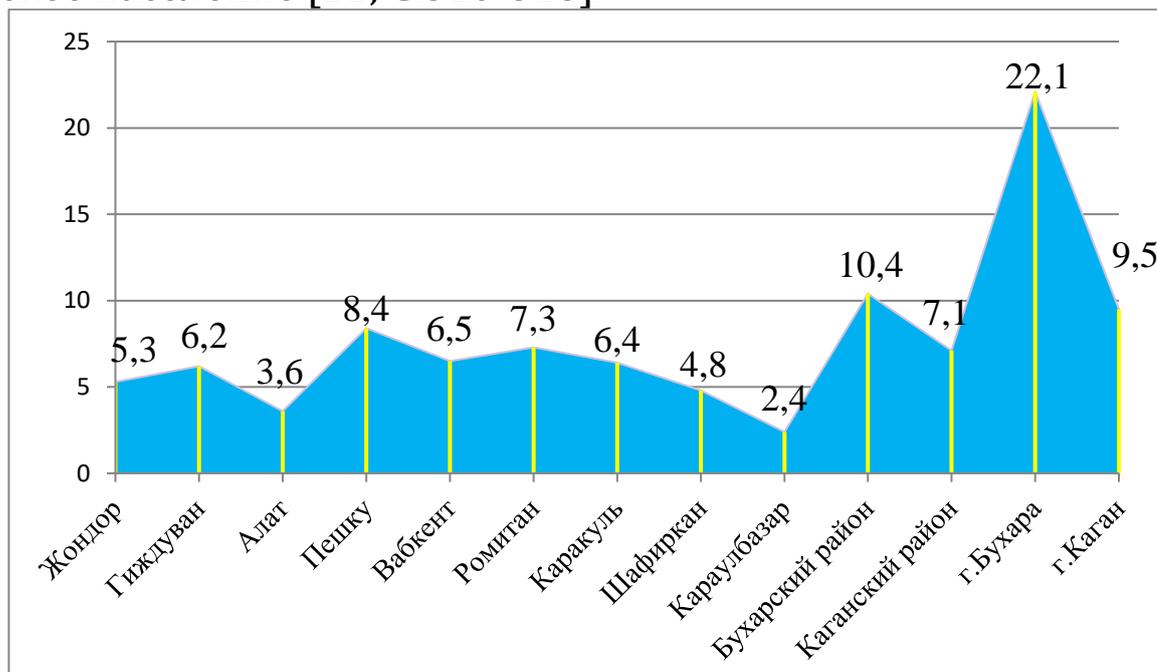


**Рисунок 3.7. Структура сердечно-сосудистого континуума (%)**

При распределении больных по месту жительства было выявлено преобладание населения, проживающего в районах Бухарской области, преимущественно в сельской местности

821 (68,4%), по сравнению с городским населением (г.Бухара и г.Каган) которое составило 379 (31,6%) (рис.3.8).

Установлено, что при наличии повышенного АД среди населения отмечаются значительно более высокие показатели смертности от ИБС среди лиц с низким уровнем образования и злоупотреблением алкоголя, а также среди лиц, занятых преимущественно физическим трудом и проживающих в сельской местности. Следовательно, профилактику необходимо осуществлять в отношении АГ и других ССЗ с учетом их взаимосвязи, т. е. на мультифакториальном уровне, обратив особое внимание на поведенческие, социальные характеристики, характер труда мужчин среднего и пожилого возрастов и, особенно, на сельское население [22; С.310-318].



**Рисунок 3.8. Распределение больных по месту жительства (%)**

В настоящее время для лечения ишемической болезни сердца используются: медикаментозная терапия, аортокоронарное шунтирование и эндоваскулярные вмешательства. Лечение ишемической болезни сердца преследует две основные цели: улучшение конечного прогноза (предупреждение осложнения, повышение выживаемости) и повышение качества жизни (уменьшение

частоты и выраженности приступов стенокардии. Под термином чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) объединяют баллонную ангиопластику и различные виды стентирования, демонстрирующие все более высокую эффективность в плане контроля ишемических симптомов у больных с различными формами ИБС, а в ряде клинических ситуаций и улучшения прогноза [40; С.66-70].



**Рисунок 3.9. Распределение больных по виду основного лечения (%)**

В ходе ретроспективного анализа данных историй болезни 1028 (85,7%) больные получали только медикаментозное лечение, кардиохирургическая коррекция проводилась 312 (26,0%) из них стентирование коронарных артерий 249 (86,5%), аортокоронарное шунтирование 63 (13,5%) больным (рис.3.9.).

Таким образом, анализ частоты заболеваемости и госпитализации по поводу сердечно-сосудистой патологии свидетельствуют об учащении случаев ИБС в Бухарской области с 2020 по 2022 годы. В поиске причин развития ИБС, проведено детальное изучение вероятных факторов риска формирования ССЗ и отобрано 35 факторов риска с высоким ОШ. При изучении социальных аспектов ИБС у больных определено преобладание среди больных мужчин,

проживающих в сельской местности, также преобладали работники государственных учреждений, в 63,1% случаев наблюдалось сочетание ГБ и ИБС, которая в у 29,75% больных протекала на фоне сахарного диабета 2 типа, а преимущественным видом лечения было медикаментозное.

## **ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

### **3.1. Клинико-биохимические показатели при кардиоваскулярной синтропии**

Проведенное проспективное одномоментное исследование соответствует основным методологическим принципам (комплексности, целостности, объективности и достоверности). В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения диссертационной работы, выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования: клинических, иммунологических, биохимических, функциональных, инструментальных и статистических. Серия одномоментных исследований проведена на базе Бухарского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (РНЦЭМП) с 2021 по 2023 годы.

Было изучено 234 больных, 110 больных госпитализированных в отделение неотложной терапии Бухарского филиала РНЦЭМП и 124 больных, получающих амбулаторное лечение в Бухарской городской семейной поликлинике №4: 1-ю группу сравнения составили 64 больных с гипертонической болезнью (ГБ) 1 стадия, 1-степени, риск II, 2-группа состояла из 52 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС): стабильная стенокардия напряжения (СН), II функциональный класс (ФК), ГБ 2-стадии, 2-степени, риск III; 3-группу составили 58 больных с ИБС: СН, III ФК, ГБ 3-стадии, 3-степень, риск IV, контрольную группу составили 60 лиц без подтвержденных ССЗ. Исследуемые основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту, полу и наличию факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Для репрезентативности групп и минимизации системных ошибок исследования, связанных с наличием полиморбидности, искажающей результаты исследования в исследовании был проведен

сравнительный анализ одной возрастной категории: пациентов среднего возраста от 45 до 59 лет. Средний возрастной показатель составил  $52,4 \pm 1,27$  лет.

Одним из самых частых и опасных «спутников» АГ является нарушение липидного состава крови, обнаруживающееся у 40—85% больных АГ, которое очень часто клинически манифестирует развитием различных форм ИБС. Уровень АД и холестерина плазмы крови, наряду с возрастом, полом и курением лежит в основе шкалы оценки 10-летнего риска смерти от ССЗ.

В ходе анализа биохимического статуса установлено достоверное повышение уровня мочевины, креатинина, фибриногена и прокальцитонина при АГ 1-степени у пациентов среднего возраста (рис.4.1.).

Была обнаружена статистически значимая тенденция в биохимическом анализе крови в отношении снижения концентрации общего белка и печеночных трансфераз (АЛТ и АСТ) на фоне гипергликемии и гипербилирубинемии, и это состояние свидетельствовало о снижении белково-синтетической функции печени у пациентов. В то же время в качестве показателей, определяющих, что повреждение сердечной ткани сопровождается системным воспалительным синдромом, у пациентов было обнаружено повышение уровня прокальцитонина и фибриногена в сыворотке крови наряду с обострением заболевания. Было обнаружено, что концентрация прокальцитонина увеличивается в 4,5 раза в 1-основной группе, в 10 раз во 2-группе и в 12 раз в 3-группе по сравнению с показателями контрольной группы. Это состояние указывает на то, что существует низкая вероятность сепсиса или септического шока, однако в организме присутствует системный воспалительный процесс (табл.4.1.).

Известно, что повышение уровня холестерина у больных АГ на 1% повышает риск развития ИБС на 2%. При этом не только повышенный, но высокий нормальный уровень триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов низкой

плотности (ХС ЛПНП) увеличивают риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ.

**Таблица 4.1.**

**Биохимические показатели крови при кардиоваскулярной синтропии (M ± m)**

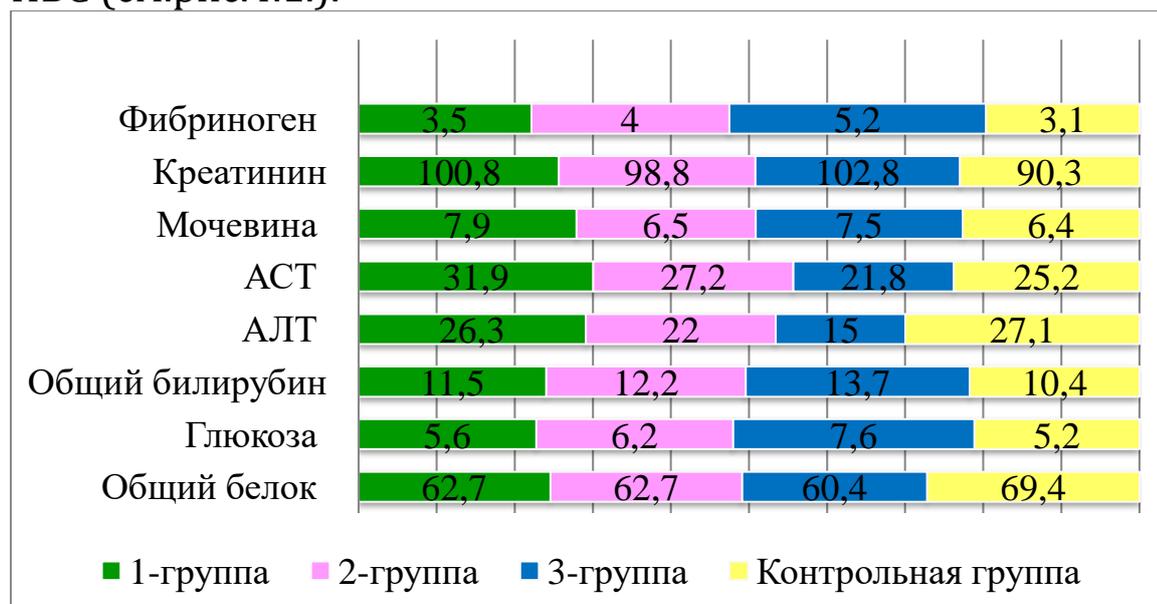
Показатели	1-группа (n=64)	2-группа (n=52)	3-группа (n=58)	Контрольная группа (n=60)
Общий белок (г/л)	62,7±1,10*	62,7±1,10*	60,4±1,32*	69,4±0,78
Глюкоза (г/л)	5,6±0,49*	6,2±0,49*	7,6±0,59*	5,2±0,25
Общий билирубин (мкмоль/л)	11,5±0,64*	12,2±0,45*	13,7±0,73*	10,4±0,32
АЛТ (МЕ/л)	26,3±0,55* *	22,0±0,91* *	15,0±0,75**	27,1±1,02
АСТ (МЕ/л)	31,9±0,71*	27,2±0,71*	21,8±0,71*	25,2±0,76
Мочевина (ммоль/л)	7,9±0,36	6,5±0,42	7,5±0,30	6,4±0,26
Креатинин (мкмоль/л)	100,8±3,78	98,8±4,21	102,8±5,33	90,3±4,68
Фибриноген (г/л)	3,5±0,51*	4,0±0,63*	5,2±0,33**	3,1±0,30
Прокальцитонин (нг/мл)	0,18±0,09*	0,41±0,12*	0,48±0,14** *	0,04±0,01

Примечание: \* Значения достоверны по отношению к контролю (\*P<0,05; \*\*0,01;\*\*\* - 0,001)

Полипептид прокальцитонин является предшественником кальцитонина и считается маркером сепсиса. При тяжелых бактериальных инфекциях и сепсисе массовое образование эндотоксинов, увеличение уровней провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF-α приводит к увеличению синтеза прокальцитонина в первую очередь, в лейкоцитах, моноцитах, а также в нейроэндокринных клетках легких, кишечника и печени. Диагностическое значение имеет не только наличие повышения, но и степень

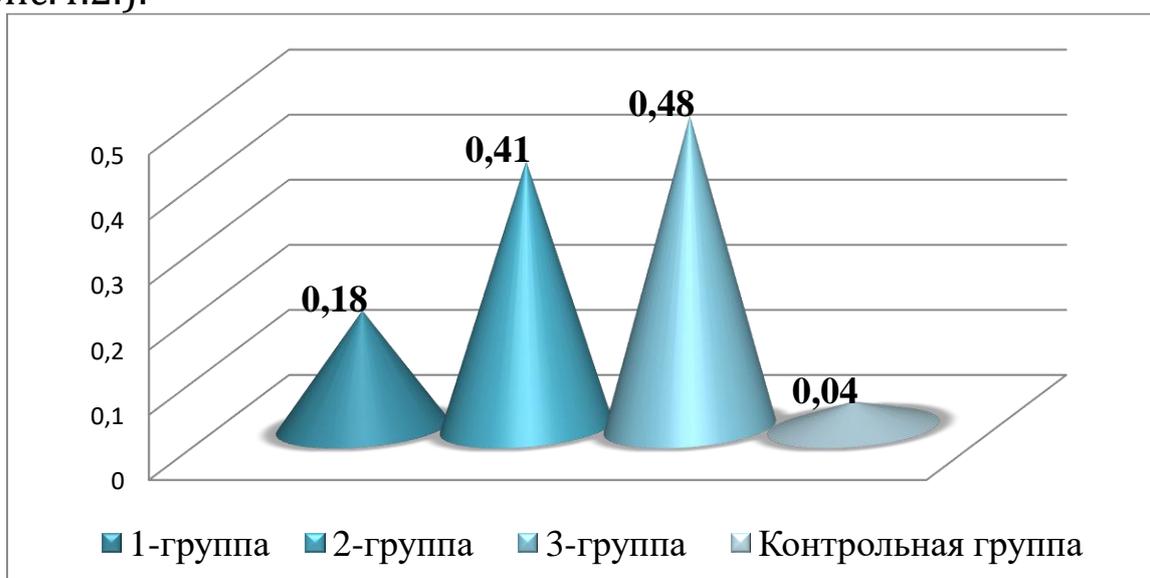
повышения, и динамика уровня прокальцитонина. Поэтому важен учет повышения прокальцитонина, что не происходит при грибковых и вирусных инфекциях, аллергических и аутоиммунных заболеваниях, что позволяет проводить дифференциальную диагностику данных состояний. При этом постоянно повышающиеся показатели прокальцитонина свидетельствуют о плохом прогнозе заболевания. Повышение уровня прокальцитонина в крови выше 1,8 нг/мл указывает на развитие инфекционных осложнений (чувствительность — 80–95%, специфичность — 88–93%).

У пациентов с АГ установлена гипопроотеинемия и гиперкреатининемия по отношению пациентов 1-й и 2-й группы. Гипопроотеинемия носит статистическую значимость по отношению показателей группы пациентов 3-й группы с ИБС ССН ФК 3,  $p < 0,05$ . А гиперкреатининемия обнаруженная у пациентов с АГ имеет достоверность против показателей 2-й группы  $p < 0,05$ . При этом у больных 2-й группы выявлено повышение прокальцитонина, что может быть связано с наличием воспалительного процесса в момент осмотра и обследования. Все установленное свидетельствует о влиянии сопутствующего заболевания на течение АГ и её прогрессию в ИБС (см.рис.4.1.).



**Рисунок 4.1. Биохимические показатели крови при кардиоваскулярной синтропии**

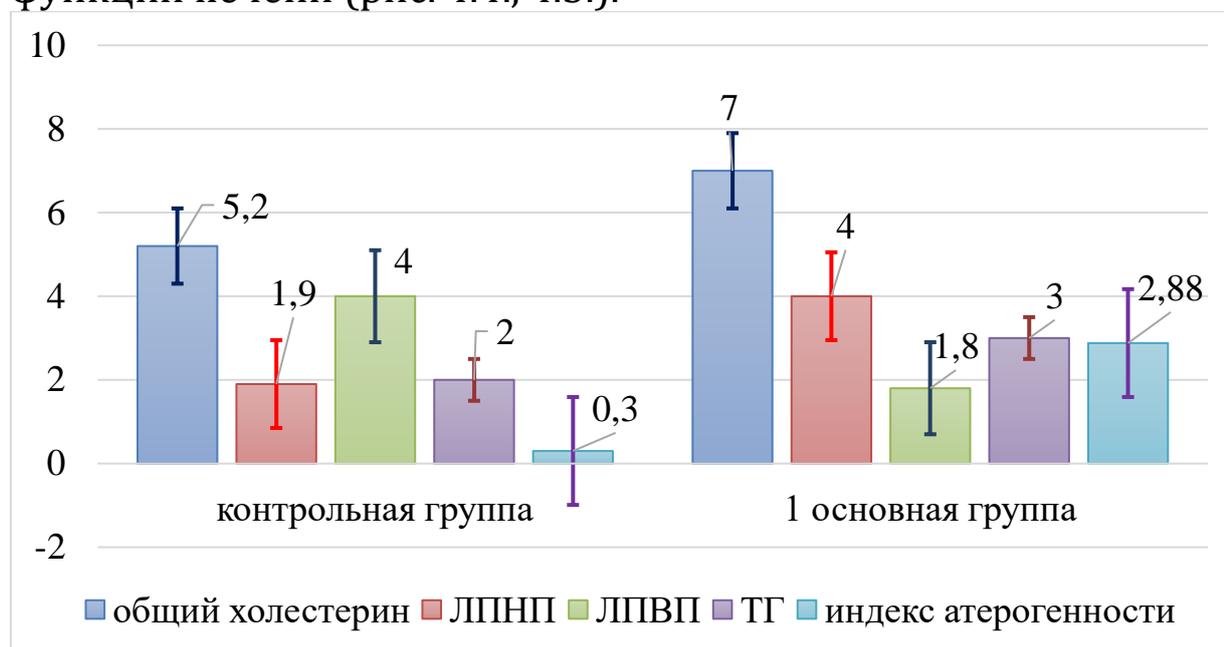
У пациентов с ИБС 2-группы средняя концентрация прокальцитонина составила  $0,41 \pm 0,12$  нг/мл, а в 3-группе  $0,48 \pm 0,14$  нг/мл, что показывает отсутствие или низкий риск развития инфекционных осложнений. Однако будучи в пределах допустимых значений, при сравнении показателей основных групп с контрольной, концентрация прокальцитонина была достоверно повышена (см. табл.4.1., рис.4.2.).



**Рисунок 4.2. Концентрация прокальцитонина в сыворотке крови при сердечно-сосудистой синдронопии (нг/мл)**

Содержание общего холестерина крови 1-группы пациентов была в 1,4 раза выше, ЛПНП в 2 раза, а индекс атерогенности превышал в 6 раз по сравнению с контрольной группой (рис.4.3.), данная тенденция повторялась также во 2 и 3 группах исследования, что подтверждает дислипидемию, являющуюся основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и обосновывает необходимость проведения корреляционного анализа с остальными показателями. Исследование липидного спектра крови показало, что общий холестерин у пациентов 3-й группы составил  $5,2 \pm 0,18$  ммоль/л, что в 1,5 раза превышает показатели контрольной группы в  $7,6 \pm 0,23$  ммоль/л. В то же время у пациентов этой группы наблюдалось увеличение индекса атерогенности в 5,7

раза по сравнению с контрольной группой, а коэффициент Ритиса увеличился в 1,6 раза, что указывает на важность учета функции печени (рис. 4.4., 4.5.).



**Рисунок 4.3. Липидный спектр 1-группы больных с ГБ**

Известно, что повышение уровня общего холестерина на 1% у пациентов с ГК увеличивает риск развития ИБС на 2%. Однако триглицериды (ТГ) и липопротеины низкой плотности (ЛПНП) повышают риск прогрессирования АГ и сердечно-сосудистых осложнений.

**АЛТ — аланинаминотрансфераза - фермент, играющий ключевую роль в обмене аминокислот. АЛТ содержится в печени, а также в скелетной мускулатуре и сердце. Резкое понижение АЛТ может означать дефицит витамина В6 или обширный некроз тканей печени. Обычно АСТ в максимальной концентрации содержится в сердечной мышце (миокарде) и печени, в меньшей степени - в остальных органах, таких как почки, легкие, поджелудочная железа и селезенка. Данный фермент присутствует также в скелетных мышцах и в самой незначительной степени - в крови человека (разница между содержанием АСТ в миокарде и в крови составляет 10 000 раз).**

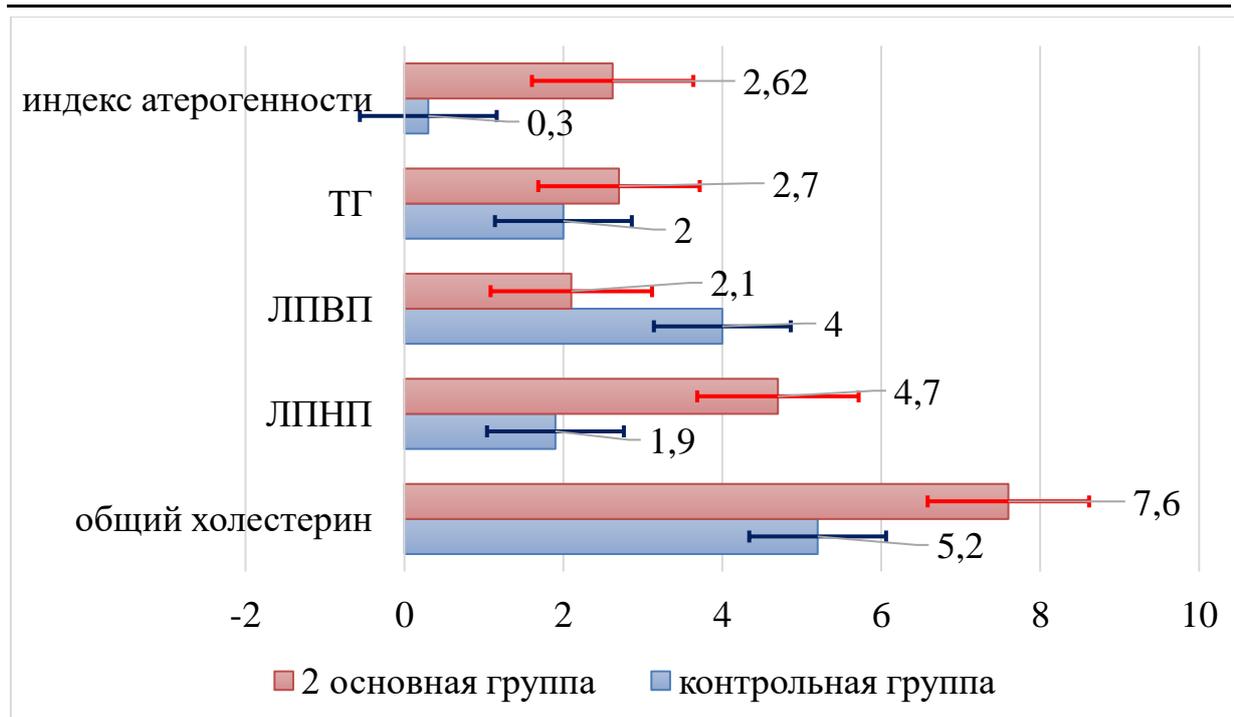
Современная литература гласит, о том, что пониженное содержание АСТ наблюдается при недостаточном содержании в крови витамина В6, а также при тяжелых поражениях печени – разрывах, циррозе. Неблагоприятным признаком является резкое снижение активности АСТ и АЛТ на фоне стабильной или прогрессирующей гипербилирубинемии. Кроме того, низкий уровень может указать на почечную недостаточность или частый гемодиализ.

С учетом выше приведенных данных литературных источников мы рекомендовали пациентам данной группы консультацию нефролога, гепатолога, инфекциониста и иммунолога. Также была высокая вероятность связи развития АГ с перенесенной коронавирусной инфекцией.

Для исключения почечной патологии также были изучены мочевина и креатинин сыворотки крови, при этом результаты были на уровне контрольных значений.

Расчет коэффициента Ритиса при АГ 1-степени показал его повышение до 1,45 (в норме 1,3), что свидетельствует о высоком риске развития инфаркта миокарда. При этом в пользу воспаления сердечной ткани уровень фибриногена и прокальцитонина были повышенными до  $5,2 \pm 0,33$  г/л и  $0,6 \pm 0,14$  нг/мл, против контроля -  $4,0 \pm 0,30$  г/л и  $0,2 \pm 0,01$  нг/мл соответственно (4.1.).

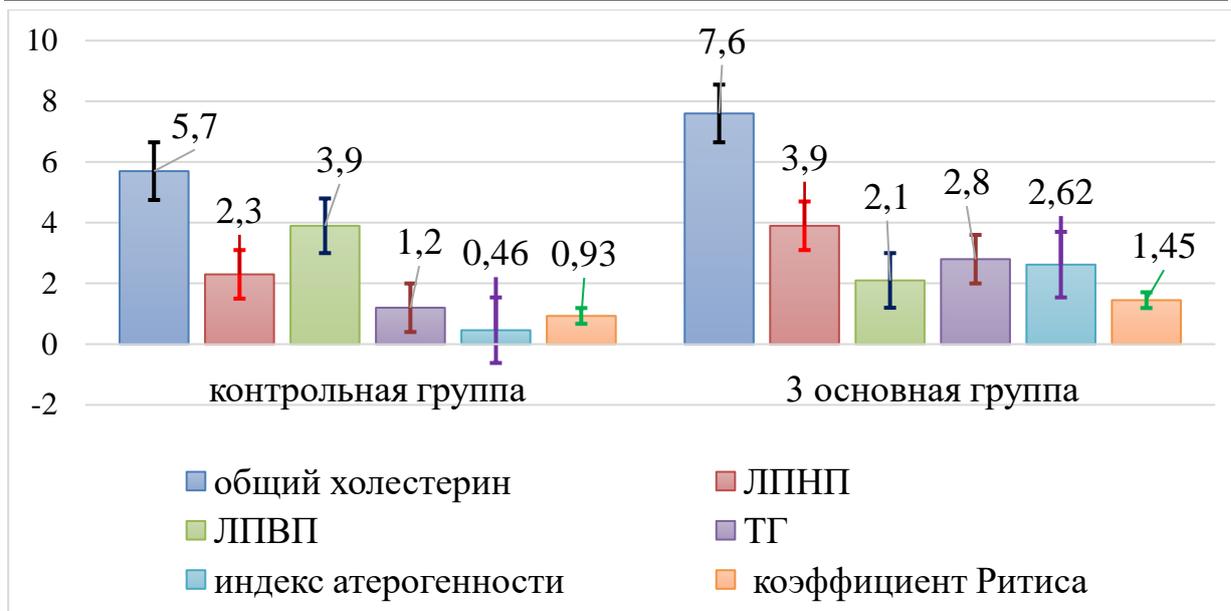
При изучении уровня ЛПВП наблюдалась тенденция к снижению во 2-группе до  $2,1 \pm 0,05$  ммоль/л против контрольных значений -  $3,9 \pm 0,07$  ммоль/л. Следовательно, снижение ЛПВП способствует развитию атеросклероза.



**Рисунок 4.4. Липидный спектр 2-группы больных с ИБС**

**Лipoproteины низкой плотности (ЛПНП)** – это фракция липoproteинов, отвечающая за перенос холестерина к клеткам тканей и органов. ЛПНП являются основной транспортной формой холестерина, перенося его главным образом в виде эфиров холестерола. Они осуществляют транспорт липидов, включая холестерин, от одной клеточной популяции к другой. Лipoproteины высокой плотности (ЛПВП) состоят в основном из белковой части и содержат немного холестерина. Их основная функция – переносить излишки холестерина обратно в печень, откуда они выделяются в виде желчных кислот. Поэтому холестерин ЛПВП (ХС ЛПВП) также называют "хорошим холестерином" [12; С.9-15].

Известно, что триглицериды (ТГ) являются основным источником энергии для организма на его клеточном уровне. Обычно ТГ поступают в организм с продуктами питания. В зависимости от возраста они синтезируются в жировой ткани, печени и кишечнике.



**Рисунок 4.5. Липидный спектр больных 3-группы с ИБС**

Полученные результаты биохимического анализа крови пациентов среднего возраста с АГ 1-степени показывают роль синдрома воспаления и дислипидемии в прогрессировании заболевания. Следовательно, синтропия при ССЗ способствует прогрессированию АГ в ИБС.

Таким образом, с учетом состояния синтропии у пациентов среднего возраста при АГ 1-степени важен учет биохимического статуса.

В исследованиях у пациентов 3-группы ТГ повышаются до  $2,8 \pm 0,12$  ммоль/л, против контроля- $1,2 \pm 0,06$  ммоль/л. Полученные данные имеют статистическую значимость  $p < 0,01$ .

Индекс атерогенности также достоверно повышен в 5,7 раза против контрольных значений.

Результаты биохимического анализа крови при ИБС: ССН ФК-2, ГБ 2-стадии и АГ 2-степени показали гипопроотеинемию, гипергликемию, уремию (повышение мочевины и креатинина), гиперфибриногеномию, повышение прокальцитонина и коэффициента Ритиса, также отмечался подъем общего холестерина до  $7,6 \pm 0,26$  ммоль/л против контроля- $5,2 \pm 0,18$  ммоль/л (табл. 4.1.).

Установлено достоверное повышение ЛПНП в данной группе до  $4,7 \pm 0,41$  ммоль/л по отношению контролю -  $1,9 \pm 0,04$  ммоль/л,  $p < 0,05$ . Полученный результат подтверждает течение

кардиоваскулярной синтропии у больных среднего возраста на фоне дислипидемии.

Установлено статистически значимое снижение ЛПВП у пациентов 3-группы до  $2,1 \pm 0,05$  ммоль/л против контроля -  $4,0 \pm 0,08$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). При этом отмечается повышение уровня ТГ до  $2,7 \pm 0,1$  ммоль/л против контрольных значений -  $2,0 \pm 0,07$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) (рис.4.5.).

Установленные данные доказывают течение ГБ и ИБС на фоне дислипидемии и гипергликемии, что свидетельствует о наличии метаболического синдрома у больных, также относительное повышение содержания фибриногена и прокальцитонина косвенно указывает на наличие воспалительного синдрома. Несмотря на отсутствие выраженных отклонений от референсных значений результатов биохимического анализа крови, при сравнении в основных и контрольных группах были получены статистически значимые различия. Поэтому для более глубокого анализа механизма прогрессии АГ в ИБС и определения природы воспаления, прогноза исхода ССЗ у отобранных для исследования больных были изучены иммунологические факторы роста и цитокиновый статус.

#### **4.2. Иммунологические показатели крови при кардиоваскулярной синтропии**

Иммунологические показатели крови при сердечно-сосудистой синтропии имели тенденцию к пропорциональному увеличению концентрации всех цитокинов по нарастанию тяжести заболевания: у пациентов 1-й группы наблюдалось увеличение ИЛ-17А в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой, ИЛ-1 $\beta$  в 1,25 раза, однако содержание других цитокинов практически не отличались от контрольных показателей. У пациентов 2-й группы было обнаружено увеличение уровня ИЛ-17А ( $99,9 \pm 2,71$  пг/мл) в 2 раза по сравнению с контролем ( $49,9 \pm 2,65$  пг/мл), в то время как комплемент С3 увеличился в 1,4 раза, в 3-группе ИЛ-17А увеличился в 2 раза, ИЛ-6 и С3 - в 1,5 раза. Было установлено,

что увеличение уровня цитокинов пропорционально прогрессированию тяжести заболевания доказывает патогенетическую значимость иммунологических изменений при патологии сердечно-сосудистой системы (табл. 4.2.).

**Таблица 4.2.**  
**Цитокиновый статус при кардиоваскулярной синтропии**

Цитокины	1-группа (n=64)	2-группа (n=52)	3-группа (n=58)	Контрольн ая группа (n=60)
IL-1 $\beta$ , пг/мл	54,1 $\pm$ 1,97* *	58,2 $\pm$ 2,07**	67,5 $\pm$ 0,89** *	43,2 $\pm$ 1,57
IL-6, пг/мл	31,0 $\pm$ 13,8*	35,8 $\pm$ 0,84** *	45,2 $\pm$ 0,86** *	29,8 $\pm$ 0,59
IL-17A, пг/мл	62,8 $\pm$ 1,61* *	99,9 $\pm$ 2,71** *	105,5 $\pm$ 1,08* **	49,9 $\pm$ 2,65
TNF- $\alpha$ , пг/мл	32,1 $\pm$ 1,89*	50,2 $\pm$ 1,0**	50,4 $\pm$ 1,74**	30,2 $\pm$ 1,17
С3, нг/мл	53,2 $\pm$ 5,4*	68,2 $\pm$ 2,07** *	73,0 $\pm$ 1,15** *	50,2 $\pm$ 1,34

Примечание: \* Значения достоверны по отношению к контролю (\*P<0,05; \*\*0,01;\*\*\* - 0,001)

При изучении факторов роста IGF-1, VEGF-A и TGF-1 $\beta$  установлено повышение уровня IGF-1 у пациентов 3-й группы до 134,0 $\pm$ 0,05 против данных 1-й и 2-й группы, 127,7 $\pm$ 2,59 и 124,8 $\pm$ 2,18 соответственно (табл.4.3.).

Повышение концентрации IGF-I при ИБС можно рассматривать как механизм активации процессов повреждения и защиты сосудистой стенки и как показатель “нестабильности атеросклеротических бляшек”, а значит повышенного риска исхода в инфаркт миокарда.

Таблица 4.3.

**Иммунологические факторы роста при  
кардиоваскулярной синтропии**

Показатели крови (пг/мл)	1-группа n=64	2-группа n=52	3-группа n=58	Контроль ная группа
IGF-1	127,7±2,59	124,8±2,18	134,0±0,05*	120,9±1,44
VEGF-A	95,9±7,1*	193,8±0,05** *	318,7±16,52* **	88,4±1,61
TGF-1β	21,9±1,84	25,2±0,05*	20,8±0,90	22,7±1,52

Примечание: \* Значения достоверны по отношению к контрольной группе (\*P<0,05; \*\*0,01;\*\*\* - 0,001)

С учетом патогенетических механизмов развития ГБ и её прогрессии в ИБС, было проведено определение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у отобранных для исследования групп пациентов. В результате установлено повышение уровня VEGF у пациентов 3-й группы до 318,7±16,52 пг/мл по сравнению показателей пациентов 1-й и 2-й группы, 95,9±7,1 нг/мл и 193,8±0,05 нг/мл (p<0,001-0,05). В 3 группе показатель был достоверно повышен в 3,6 раза, во 2 группе в 2,4 раза, что свидетельствовало о глубоких патогенетически значимых изменениях и тяжести эндотелиального поражения.

Одним из важнейших патогенетических факторов, которые приводят к активации процессов фиброобразования и гипертрофии миокарда, является трансформирующий фактор роста - 1 (TGF-β1). В экспериментальных условиях в культуре кардиомиоцитов была показана его роль в развитии их гипертрофии. С активацией TGF-β1 связывают фенотипическую неоднородность миофибробластов, а значит, и возможность образования ими соединительной ткани, поскольку эти клетки способны синтезировать гликопротеиды и все типы коллагенов, а также матрикс модифицирующие белки. С действием этого ростового

фактора связывают развитие интерстициального фиброза, а также снижение эластических свойств миокарда и сосудов.

Таким образом, механизм прогрессии АГ в ИБС тесно взаимосвязан с дисфункцией эндотелия сосудов. Активность факторов роста и маркеров воспаления имеет важное прогностическое значение для оценки прогрессирования ССЗ и развития других осложнений.

Известно, что IL-1, -2, -5, -6, -8 и TNF- $\alpha$  являются провоспалительными маркерами. IL-6, так же как IL-1, инициирует синтез белков острой фазы. Повышение уровней IL-1 и -6 ассоциируется с повторными коронарными событиями у больных ИБС. В ряде многочисленных исследований показано, что повышенный уровень IL-6 имеет более важное прогностическое значение по сравнению с hsCRP для развития сердечно-сосудистой смерти и других кардиоваскулярных осложнений. У больных с острым коронарным синдромом отмечалось достоверное повышение уровней IL-1, -4 и -10 по сравнению со здоровыми лицами. Обнаружено существенное повышение уровней IL-2, -4, -6, -12 и -18 у больных ИБС по сравнению со здоровыми лицами, причем уровень IL-6 был еще выше у пациентов с инфарктом миокарда [154; 1821-1840 P.].

Изучение иммунологических и биохимических показателей крови в сравнении прогрессии АГ в ИБС показало повышение IL-1 $\beta$  в 3,0 раза у пациентов 1-й и 2-й группы против пациентов 3-й группы, то есть по мере прогрессирования АГ в ИБС отмечается повышение синтеза провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  (табл.4.4.).

В исследовании установлено повышение уровня IL-6 до  $101,0 \pm 13,8$  пг/мл в 3-группе, до  $35,8 \pm 0,84$  пг/мл во 2-группе с ИБС по отношению к пациентам с АГ- $15,2 \pm 0,86$  пг/мл (см. табл.4.2.).

По данным Choу EHS с соавторами (2018), IL-6 является плеiotропным цитокином, действующим и на ткани, не относящиеся к иммунной системе. Помимо иммунного ответа, IL-6 участвует в патогенезе сосудистых нарушений, инсулинорезистентности, метаболизме липидов, активности

митохондрий, нейроэндокринных взаимосвязях и нейропсихологических реакциях. IL-6 считается одним из наиболее важных цитокинов, обеспечивающих быстрое взаимодействие между иммунной и центральной нервной системой (ЦНС) и в норме, и при патологических состояниях [87; 1885-1895 P.].

IL-6 относят к семейству цитокинов, другими представителями которого являются IL-11, IL-27, IL-31, цилиарный нейротрофический фактор, кардиотрофин 1, кардиотрофин-подобный цитокин, лейкоэмический ингибиторный фактор, нейропозитин и онкостатин М. Биологическая активность IL-6 связана с его способностью активировать гены-мишени, участвующие в процессах дифференцировки, выживаемости, апоптоза и пролиферации клеток. IL-6 представляет собой малый мультифункциональный белок, синтезирующийся различными клетками организма, в том числе Т- и В-лимфоцитами, моноцитами, фибробластами, кератиноцитами, эндотелиальными и эпителиальными клетками, адипоцитами, астроцитами, клетками микроглии, нейронами. Индукторами синтеза IL-6 служат IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN и колониестимулирующие факторы, ингибиторами – IL-4, IL-10 и IL-13. IL-6 обладает преимущественно провоспалительной активностью, однако описаны и его противовоспалительные свойства [106; 4-16 P.].

Полученный результат показывает активность синдрома воспаления и высокого риска нарушения мозгового кровообращения при прогрессии АГ в ИБС.

IL-17A - был повышен до  $62,8 \pm 1,61$  пг/мл при ИБС ССН ФК 2, до  $99,9 \pm 4,71$  пг/мл при ИБС ССН ФК 3 против показателей группы пациентов с ГБ -  $35,5 \pm 1,08$  пг/мл ( $p < 0,001$ ). Установленное явление свидетельствует о влиянии сопутствующих заболеваний на течение АГ, что способствует быстрой прогрессии его в ИБС (см. табл.4.2.).

TNF $\alpha$  обладает в основном иммуномодулирующим и провоспалительным действием. Концентрация циркулирующего TNF $\alpha$  обычно очень низка, однако резко

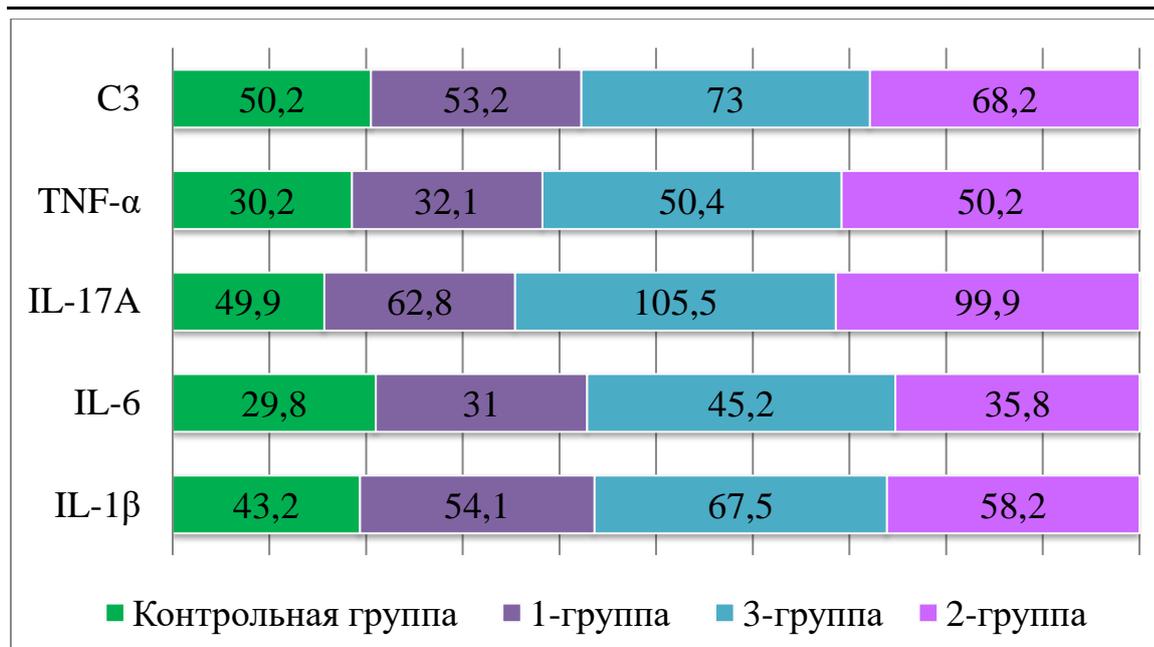
возрастает (максимум за 1,5 часа) при возникновении острой ситуации. Определение уровней TNF $\alpha$  и IL-6 играет немаловажную роль в диагностике застойной сердечной недостаточности [154; 1821-1840 P.].

В ходе изучения цитокинов у отобранных пациентов для исследования выявили снижение уровня TNF- $\alpha$  у пациентов 3-группы до  $39,1 \pm 1,89$  пг/мл по сравнению с данными пациентов с АГ- $50,4 \pm 1,74$  пг/мл. При этом во 2-группе значение TNF- $\alpha$  было на уровне 1-группы пациентов с ГБ. Следовательно, можно сделать заключение о том, что интенсивный распад клеток происходит в ответ на активное воспаление эндотелия кровеносных сосудов при АГ. По мере прогрессирования АГ в ИБС происходит апоптоз и гибель клеток на тканевом уровне, в ответ, на который происходит активация компенсаторных механизмов защиты организма.

При изучении компонента комплемента С3 у пациентов установлено его статистически значимое повышение в 3-группе -  $58,2 \pm 2,07$  нг/мл, против 1-группы -  $53,0 \pm 1,15$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). У пациентов 2-группы концентрация С3 была на уровне значений 3-й группы:  $56,2 \pm 5,4$  нг/мл и  $53,0 \pm 1,15$  нг/мл соответственно.

Следовательно, полученные результаты исследования показывают взаимосвязь ишемии миокарда с факторами роста.

Таким образом, при изучении иммунологических параметров крови установлено повышение IL-1 в 3,0 раза у пациентов 1-й и 2-й группы против пациентов 3-й группы, повышение IL-6 в 6,64 раза у пациентов 1-й группы и в 2,35 раза у пациентов 2-й группы по отношению показателей 3-й группы ( $15,2 \pm 0,86$  пг/мл), повышение IL-17A в 1,76 раза в 1-й группе и в 2,81 раза во 2-й группе против показателей группы пациентов с АГ- $35,5 \pm 1,08$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) (см.рис.4.6.).



**Рисунок 4.6. Цитокиновый статус при кардиоваскулярной синтропии**

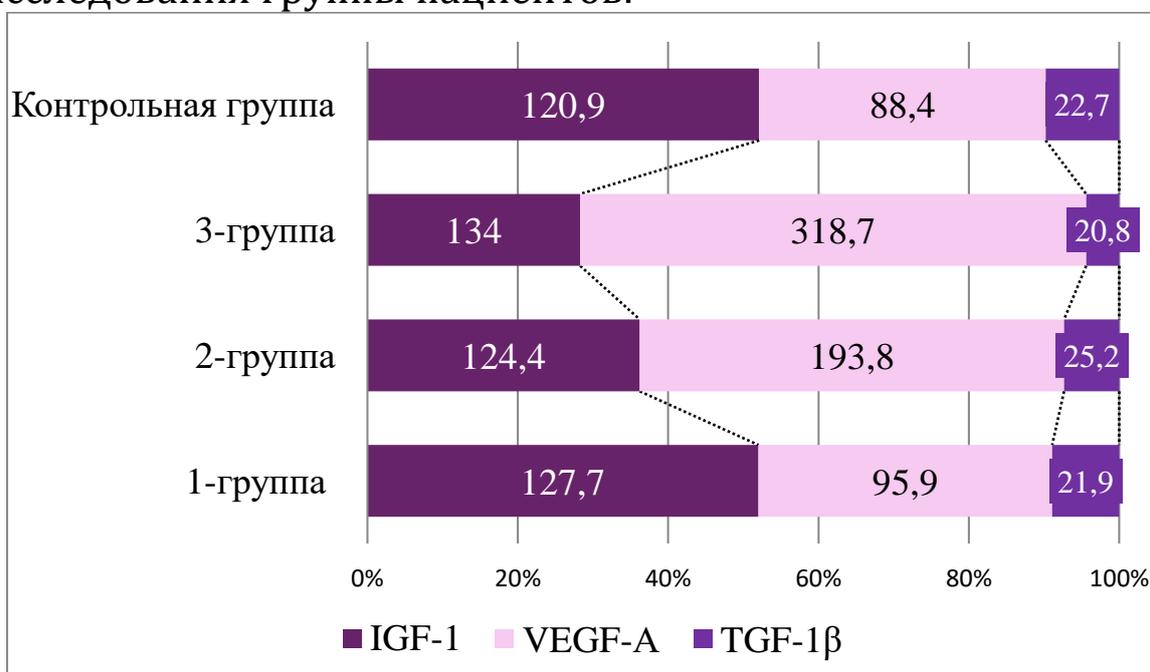
Отсюда вытекает заключение о том, при АГ в результате воспаления кровеносных сосудов и нарушения микроциркуляции на тканевом уровне происходит распад клеток-миоцитов. По мере прогрессирования АГ в ИБС происходит апоптоз и гибель клеток на тканевом уровне, в ответ чего происходит активация компенсаторных механизмов защиты организма. В подтверждение данного заключения, в исследовании было установлено статистически значимое повышение компонента комплемента С3 при ИБС ССН ФК 3 ( $58,2 \pm 2,07$  нг/мл), против ГБ -  $53,0 \pm 1,15$  нг/мл ( $p < 0,05$ ) (см.табл.4.2. и рис.4.6.).

Известно, что инсулиноподобный фактор роста (IGF-I) как полипептидный гормон, состоит из небольших белковых молекул. Они же необходимы для нормального роста и развития костей и тканей организма. IGF-I синтезируется в печени и в скелетные мышцы в результате их стимуляции гормоном роста. IGF-I, подобно тропному гормону, активизирует репаративные механизмы восстановления сосудистой стенки, тем самым защищая и предотвращая процессы повреждения сосудистой стенки [80; 234-240 P.].

В результате изучения IGF-1 установлено повышение его уровня у пациентов 2-й группы до  $134,0 \pm 0,05$  против данных 1-й и 3-й группы,  $127,7 \pm 2,59$  и  $124,8 \pm 2,18$  соответственно (табл.4.3., рис.4.7.).

По литературе известно, что эндотелий интимы сосудов выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую, вазотоническую функции, играет важную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки.

С учетом патогенетических механизмов развития АГ и её прогрессии в ИБС, было проведено определение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) у отобранных для исследования группы пациентов.



**Рисунок 4.7. Иммунологические факторы роста при кардиоваскулярной синтропии**

Было определено повышение уровня VEGF-A у пациентов 3-й группы до  $318,7 \pm 16,52$  пг/мл по сравнению показателей пациентов 1-й и 2-й группы,  $95,9 \pm 7,1$  нг/мл и  $193,8 \pm 0,05$  нг/мл ( $p < 0,001-0,05$ ) (см.рис.4.7.).

Таким образом, механизм прогрессии АГ в ИБС тесно взаимосвязан с дисфункцией эндотелия сосудов. Активность факторов роста и маркеров воспаления имеет важное прогностическое значение для оценки прогрессирования ССЗ и развития других осложнений.

Одним из важнейших патогенетических факторов, которые приводят к активации процессов фиброобразования и гипертрофии миокарда, является трансформирующий фактор роста - 1 (TGF- $\beta$ 1). В экспериментальных условиях в культуре кардиомиоцитов была показана его роль в развитии их гипертрофии. С активацией TGF- $\beta$ 1 связывают фенотипическую неоднородность миофибробластов, а значит, и возможность образования ими соединительной ткани, поскольку эти клетки способны синтезировать гликопротеиды и все типы коллагенов, а также матрикс модифицирующие белки. С действием этого ростового фактора связывают развитие интерстициального фиброза, а также снижение эластических свойств миокарда и сосудов [38; С.118-129].

Фактор роста фибробластов (в отличие от VEGF) специфичен не только для эндотелиальных клеток, его рецепторы обнаружены на многих других клетках, включая фибробласты и гладкомышечные клетки сосудов. FGF (также, как и VEGF) стимулирует многие функции эндотелиоцитов, такие как пролиферация, миграция, внеклеточная протеолитическая активность и трубчкообразование [51; С.29-41].

Важнейшая роль TGF- $\beta$ 1 в развитии патологического ремоделирования ЛЖ при ГБ достаточно четко обоснована в литературе данными о мощных профиброгенных и гипертрофических эффектах этого фактора. Более того, TGF- $\beta$ 1 сегодня рассматривают в качестве основного фактора, инициирующего и реализующего формирование фиброобразования миокарда. Было высказано предположение, что чрезмерная продукция трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) участвует в долгосрочных последствиях гипертонии, включая гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), 1,2-сосудистое ремоделирование 3 и прогрессирующее заболевание почек [155; 126-138 P.].

В наших исследованиях установлено статистически значимое повышение уровня TGF- $\beta$ 1 при АС ИБС до  $25,2 \pm 0,05$

нг/мл против данных пациентов с АГ  $-20,8 \pm 0,90$  нг/мл ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты анализов показали угрозу развития ССЗ и фиброзирования, гипертрофии ЛЖ при АГ. Следовательно, течение и исход АГ у лиц среднего и пожилого возраста взаимосвязаны с синтропией. Поэтому для своевременного выявления риска развития ССЗ у лиц среднего и пожилого возраста с АГ рекомендуется изучение активности факторов роста и повреждения в динамике.

В пользу заключения имеются литературные источники о взаимосвязи степени АГ с TGF- $\beta$ 1. Установлено, что чрезмерная продукция трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) участвует в долгосрочных последствиях гипертонии, включая гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), 1,2-сосудистое ремоделирование 3 и прогрессирующее заболевание почек. Известна вазоконстрикторная активность эндотелина-1, что может быть фактором усиления вазоспазма, замыкающего порочный круг патобиохимических реакций и усугубляющего церебральную ишемию при АГ [155; 126-138 P.].

С учетом выше указанных для профилактики церебральных осложнений АГ рекомендуется исследование VEGF в динамике. Пороговое значение VEGF в крови, в пользу повышения риска церебральных осложнений АГ у лиц с ИБС ССН является VEGF  $\geq 95,9$  пг/мл, для больных с ИБС АС - VEGF  $\geq 193,8$  пг/мл.

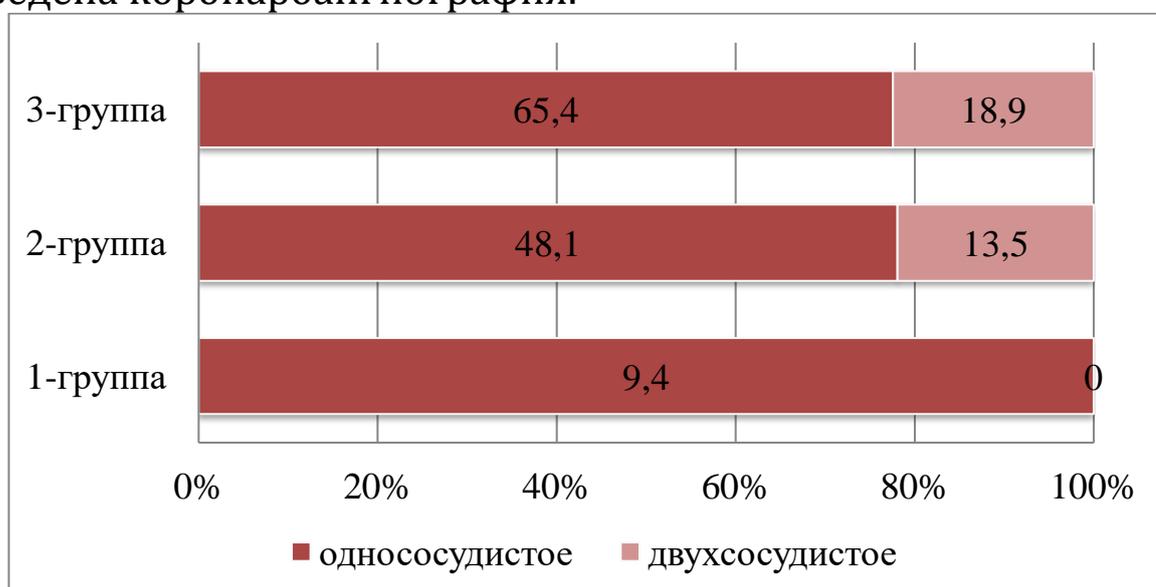
Повышение концентрации IGF-I при ИБС можно рассматривать как механизм активации процессов повреждения и защиты сосудистой стенки и как показатель "нестабильности атеросклеротических бляшек", а значит повышенного риска исхода в ИМ. Следовательно, полученные результаты исследования показывают важность определения иммуно-биохимических факторов роста при кардиоваскулярной синтропии.

Таким образом, результаты изучения иммунологических и биохимических показателей крови у пациентов с ССЗ позволили установить диагностическое значение цитокинов

и факторов роста в кардиоваскулярной синтропии, а также изучение цитокинового статуса и маркеров воспаления является необходимым для обоснования обязательного иммунологического обследования больных с ИБС, как для прогноза осложнений, так и для оценки эффективности терапии.

### 4.3. Гемодинамические показатели кардиоваскулярной синтропии

С целью подтверждения диагноза ИБС и выбора дальнейшей тактики ведения 83 (47,7%) больным была проведена коронароангиография.



**Рисунок.4.7. Распределение по поражению коронарных артерий (%)**

На коронароангиографии было выявлено однососудистое поражение в 1-группе у 6 (9,4%), во 2-группе у 25 (48,1%), в 3-группе у 34 (65,4%) двухсосудистое поражение в 1-группе не наблюдалось, во 2-группе у 7 (13,5%), в 3-группе у 11 (18,9%), трехсосудистое поражение коронарных артерий выявлено не было (см. рис.4.8).

При изучении основных клинических параметров сердечно-сосудистой системы у больных при поступлении в стационар наблюдалось повышение АД и учащение пульса на

фоне относительного снижения уровня сатурации крови (табл.4.4).

**Таблица 4.4.**  
**Основные клинические показатели ССС**

Показатели	1-группа (n=64)	2-группа (n=52)	3-группа (n=58)	Контроль -ная группа (n=60)
Пульс (уд/мин)	74,50±1,47 *	82,40±1,45* *	77,05±1,85* *	70,50±1,6 2
САД (мм.рт.ст.)	145,4±3,24 **	157,6±4,12* **	168,9±3,41* **	113,5±2,6 3
ДАД (мм.рт.ст.)	90,3±1,43* *	106,6±1,34* **	112,5±2,08* **	72,4±1,55
Сатурация (%)	98,4±0,25	97,2±0,12**	96,5±0,19**	98,7±1,02

Примечание: \* Значения достоверны по отношению к контролю (\*P<0,05; \*\*0,01;\*\*\* - 0,001)

На эхокардиограмме больных 3-группы наблюдался незначительный стеноз аорты на уровне клапанов 3,12±0,02см по сравнению со здоровыми 3,45±0,04 см, у всех больных ГБ и ИБС мышечная масса ЛЖ была больше, чем у здоровых. Достоверное снижение фракции выброса ЛЖ также наблюдалось независимо от тяжести ИБС во 2-группе 45,3±0,97% и 49,1±1,03% в 3-группе против 68,4±1,06% в контрольной группе (табл.4.5).

Как известно, атеросклероз коронарных артерий в стадии дестабилизации атеросклеротической бляшки и формирования над ней внутрисосудистого тромба является основной причиной развития ОИМ и в целом ОКС, хотя существуют и другие этиопатогенетические механизмы его развития. По данным некоторых исследований, даже у молодых пациентов с низким риском развития ССЗ по шкале Framingham Risiko Score (FRS) (<5%) при УЗИ сонных артерий выявляются начальные атеросклеротические изменения, что

может свидетельствовать о прогрессировании атеросклеротического процесса в коронарных артериях.

Таблица 4.5.

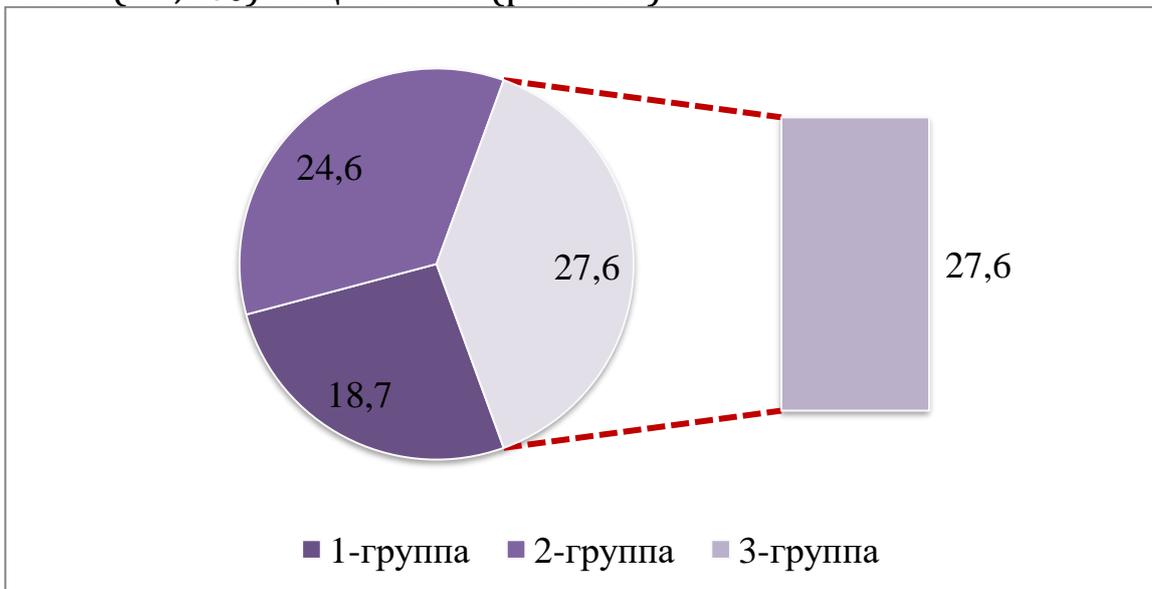
**Показатели ЭхоКГ при кардиоваскулярной синтропии  
(M±m)**

Показатели ЭхоКГ	1-группа (n=64)	2-группа (n=52)	3-группа (n=58)	Контрольная группа (n=60)
ЧСС (уд/мин)	74,50±1,47	82,40±1,45	77,05±1,85	70,50±1,62
Диаметр аорты на уровне клапанов (см)	3,49±0,18	3,12±0,04	3,25±0,01	3,45±0,10
КДР левого предсердия (см)	4,05±0,19	4,25±0,11	4,08±0,05	3,98±0,16
КДР правого желудочка (см)	2,60±0,07	2,94±0,11	2,73±0,02	2,54±0,09
МЖП (см)	1,04±0,03	1,15±0,04	1,11±0,01	1,07±0,05
ЗС левого желудочка (см)	1,07±0,04	1,16±0,03	1,11±0,02	1,02±0,05
ММ левого желудочка (гр)	219,22±2,15	246,29±2,52	222,33±1,92	207,15±2,26
КДО левого желудочка (мл)	139,73±2,54	151,46±4,60	140,36±3,36	136,68±3,26
КСО левого желудочка (мл)	59,65±1,03	76,35±3,38	70,23±2,59	56,40±1,73
УО левого желудочка (мл)	79,10±1,31	62,30±1,00	67,69±0,82	78,10±1,14
ФВ левого желудочка (%)	70,40±1,14	45,30±1,08	49,08±0,97	68,40±1,20

Примечание: \* Значения достоверны по отношению к контролю (\* $P < 0,05$ ; \*\* $0,01$ ; \*\*\* -  $0,001$ )

В нашем исследовании при оценке результатов дуплексного ангиосканирования брахиоцефальных сосудов на экстракраниальном уровне выявлено увеличение комплекса интима-медиа (КИМ) в обеих группах на обеих сторонах, при этом диаметры общей и внутренней сонных артерий как справа, так и слева были меньше чем в контрольной группе, хоть и находились в пределах референсных значений.

При проведении дуплексного ангиосканирования сонных артерий у 41 пациента (23,6%) были определены признаки атеросклероза общей сонной артерии и значимого нарастания толщины КИМ. Данное состояние в 1-группе наблюдалось у 12 (18,7%), во 2-группе у 13 (24,6%), а в 3-группе 16 (27,6%) пациентов (рис.4.8.).



**Рисунок 4.8. Признаки атеросклероза общей сонной артерии**

Толщина КИМ общей сонной артерии справа у больных с ИБС 2-группы ( $1,21 \pm 0,04$  мм) и 3-группы ( $1,24 \pm 0,03$  мм) была в 1,3 раза больше, чем в контрольной группе ( $0,93 \pm 0,03$  мм), в группе пациентов с ГБ статистически значимых изменений не наблюдалось. Что касается общей сонной артерии слева, во 2-группе больных толщина КИМ была достоверно в 1,5 раза

выше, чем в контрольной группе  $1,3\pm 0,04$  мм против  $0,89\pm 0,03$  мм (табл.4.6.).

**Таблица 4.6.**  
**Дуплексное ангиосканирование брахиоцефальных артерий (M±m)**

Показатели (мм)	1-группа (n=64)	2-группа (n=52)	3-группа (n=58)	Контроль-ная группа (n=60)
Диаметр ОСА справа	$5,79\pm 0,29^*$	$5,20\pm 0,11^*$ *	$5,33\pm 0,11^{**}$ *	$5,84\pm 0,18$
Диаметр ВСА справа	$5,10\pm 0,24^*$	$4,70\pm 0,12^*$ **	$4,90\pm 0,11^{**}$ *	$5,22\pm 0,14$
Толщина КИМ ОСА справа	$0,93\pm 0,03$	$1,21\pm 0,04^*$ **	$1,24\pm 0,03^{**}$ *	$0,91\pm 0,05$
Диаметр ОСА слева	$5,64\pm 0,39$	$4,92\pm 0,11^*$ **	$4,75\pm 0,09^{**}$ *	$5,73\pm 0,28$
Диаметр ВСА слева	$5,22\pm 0,14$	$4,70\pm 0,15^*$ **	$4,89\pm 0,12^{**}$ *	$5,34\pm 0,11$
Толщина КИМ ОСА слева	$0,89\pm 0,03$	$1,30\pm 0,04^*$ *	$1,21\pm 0,04^{**}$	$0,90\pm 0,02$

Примечание: \* Значения достоверны по отношению к контролю  
(\*P<0,05; \*\*0,01;\*\*\* - 0,001)

Таким образом, комплексное изучение клинических, гемодинамических, биохимических и иммунологических параметров при ИБС является необходимым для подтверждения диагноза, прогнозирования осложнений и патогенетического обоснования лечения.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено повышение частоты первичной сердечно-сосудистой заболеваемости в 1,55 раз в период с 2020 по 2022 годы. Интенсивный показатель первичной сердечно-сосудистой заболеваемости в 2022 году был повышен в 2,22 раза по сравнению с данными 2020 года. В структуре сердечно-сосудистой заболеваемости отмечается учащение случаев ишемической болезни сердца, прогрессирующей стенокардии напряжения в 1,9 раза, а ишемической болезни сердца с нарушением ритма и проводимости сердца - в 2,3 раза, учащение ранней постинфарктной стенокардии в 4,57 раз.

2. При ишемической болезни сердца у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, функциональным классом II, гипертонической болезнью 2 стадии, артериальной гипертензией 2 степени, Риск III - установлен повышенный риск по отношению шансов концентрического типа ремоделирования сердца в 2,0 раза, при стабильной стенокардии напряжения, функциональным классом - III, гипертонической болезнью 3 стадии, артериальной гипертензией 3 степени, Риск IV - в 3,3 раза.

3. Установлено, что при повышении уровня креатинина в крови у пациентов с ИБС относительный шанс (ОШ) ремоделирования сердца равен 23,0, при ожирении и наличии на ЭКГ высокого зубца R в отведениях V5-6, глубокого зубца S в отведениях V1-2 шанс ремоделирования увеличивается в 16 раз; при стрессе и/или умственной нагрузке ОШ равен 14,0, при сдвиге лейкоцитов периферической крови  $<4,0$  и  $>9,0$  г/л ОШ равен 11,0, при повышении в крови триглицеридов  $>1,3$  ммоль/л шанс ремолирования сердца увеличивается в 10,7 раз.

4. Установлено, что предикторами развития ишемической болезни сердца у пациентов с артериальной гипертензией являются повышенные уровни креатинина, фибриногена, прокальцитонина и IL-6 в крови. Эти показатели были повышены у пациентов с атеросклерозом

сонных артерий, выявленным с помощью дуплексного ангиосканирования, наряду с патологическими изменениями липидного спектра. Выявление сильной положительной корреляционной связи между липопротеинами низкой плотности, прокальцитонином, IL-6 и комплексом интима-медиа сонных артерий доказывает, что атеросклероз сосудов протекает на фоне деструктивных воспалительных изменений эндотелия сосудов;

5. При ишемической болезни сердца была выявлена значимая положительная корреляционная связь концентрации VEGF-A и IL-1 $\beta$ , с увеличением массы миокарда левого желудочка и диаметра левого желудочка, на фоне сильной отрицательной связи с фракцией выброса левого желудочка. Эти показатели указывают на риск развития дисфункции левого желудочка. Повышение концентрации компонента C3, IL-17 было обратно пропорционально к диаметру коронарных сосудов, что указывает на высокий риск эндотелиального поражения и атеротромбоза коронарных сосудов.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманов И.У., Айдаров З.А., Умурзаков Ш.Э., Юлдашев А.А., Жамилова Г.К., Тургын И.Н. Коронарная болезнь сердца и хроническая болезнь почек: распространенность и факторы риска // Sciences of Europe. 2020. №50-2 (50). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/koronarnaya-bolezn-serdtsa-i-hronicheskaya-bolezn-pochek-rasprostranennost-i-factory-riska>

2. Алейникова Т.В. Ремоделирование сердца у пациентов, страдающих артериальной гипертензией // Проблемы здоровья и экологии. 2019. №2 (20). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/remodelirovanie-serdtsa-u-patsientov-stradayuschih-arterialnoy-gipertenziey>.

3. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., Жбанов И.В., Никитин С. И.Г. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. Архивъ внутренней медицины. 2018;8(5):333-45

4. Алиева Амина Магомедовна, Алмазова Ильда Исмаиловна, Пинчук Татьяна Витальевна, Резник Елена Владимировна, Рахаев Алик Магомедович, Никитин Игорь Геннадьевич Фракталкин и сердечно-сосудистые заболевания // Consilium Medicum. 2020. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fraktalkin-i-serdechno-sosudistye-zabolevaniya>

5. Альмухамбетова Р.К., Ш.Б. Жангелова, М.Б. Жангелова, Г.Ж. Уменова Кардиопротективная стратегия в терапии ИБС // Вестник КазНМУ. 2015. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kardioprotektivnaya-strategiya-v-terapii-ibs>

6. Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Сабиржанова З.Т., Нуритдинова С.К., Раджабова Д.И., Юнусова Л.И. Особенности содержания фактора роста эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью // КВТиП. 2019. №S1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-soderzhaniya>

faktora-rosta-endoteliya-sosudov-u-bolnyh-ishemicheskoy-boleznyu-serdtsa-i-gipertonicheskoy-boleznyu

7. Астрейко А.В., & Штонда М.В. (2020). Хроническая форма ишемической болезни сердца: место атерогенеза в сердечно - сосудистом континууме. Медицинские новости, (5 (308)), 3-7.

8. Байболова Молдир Канатовна, Трушева Кымбат Саматкызы, Токтарбаева Айжан Акбуркитовна Сон и сердечно-сосудистые заболевания // Наука, образование и культура. 2018. №4 (28). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/son-i-serdechno-sosudisty-zabolevaniya>

9. Волкова Ирина Ивановна Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца // ПКиК. 2010. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/remodelirovanie-serdtsa-i-sosudov-pri-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa>

10. Волкова Ирина Ивановна Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца // ПКиК. 2010. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/remodelirovanie-serdtsa-i-sosudov-pri-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa>

11. Гавриленко Т.И., Н.А. Рыжкова, А.Н. Пархоменко Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение// Український кардіологічний журнал 4/2011.-87-95

12. Галиханова Л.И., Сагадеева Э.Г., & Муталова Э.Г. (2019). Ремоделирование сердца у молодых женщин с ожирением. Медицинский вестник Башкортостана, 14 (3 (81)), 9-15.

13. Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Дроздова Л. Ю., Орлов Д. О. Профилактический континуум: Оценка профилактических аспектов сердечно-сосудистых заболеваний по данным медико-социологического опроса врачей // КВТиП. 2021. №8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilakticheskiy-kontinuum-otsenka-profilakticheskikh-aspektov-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy-po-dannym-mediko-sotsiologicheskogo>

14. Иванникова Е. В., Калашников В. Ю., Смирнова О. М., Кузнецов А. Б., Терёхин С. А., Ильин А. В. Влияние факторов роста фибробластов и конечных продуктов гликирования на толщину комплекса интима-медиа у больных с ишемической

болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2014. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-faktorov-rosta-fibroblastov-i-konechnyh-produktov-glikirovaniya-na-tolschinu-kompleksa-intima-media-u-bolnyh-s-ishemicheskoy>

15.Ивашкин, В.Т. Клинические варианты метаболического синдрома/ В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева. – М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012. – 220 с.

16.Иммунопатологическое значение интерлейкина-17 при псориазическом артрите Шилова Л. Н., Панышина Н. Н., Чернов А. С., Трубенко Ю. А., Хортиева С. С., Морозова Т. А., Панышин Н. Г// Журнал Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6; С 45-51.

17.Интерлейкин-17: Функциональные и структурные особенности; использование в качестве терапевтической мишени О. С. КОСТАРЕВА, А. Г. ГАБДУЛХАКОВ, И. А. КОЛЯДЕНКО, М. Б. ГАРБЕР, С. В. ТИЩЕНКО// Успехи биологической химии, т. 59, 2019, с. 393–418;

18.Искаков Е. Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний // Медицина и экология. 2017. №2 (83). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy>

19.Каладзе Н.Н., Янина Т.Ю. Роль функции эндотелия в патогенезе первичной артериальной гипертензии у детей // ЗР. 2013. №1 (44). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-funksii-endoteliya-v-patogeneze-pervichnoy-arterialnoy-gipertenzii-u-detey>.

20.Карпов Ю.А., & Шубина А.Т. (2017). Эффективность валсартана на различных этапах сердечно-сосудистого континуума. Атмосфера. Новости кардиологии, (2), 32-38.

21.Климчук А.В., Белоглазов В.А., Заяева А.А. и др. Атеросклероз: иммунологические аспекты патогенеза, роль воспаления, терапевтические стратегии, перспективы применения нанотехнологий. Таврический медикобиолог. вестник. 2021;24(3):77–89. DOI: 10.37279/2070-8092-2021-24-3-77-89.

22.Константинов В. В., Ерченкова В. Е., Тимофеева Т. Н., Баланова Ю. А., Капустина А. В., Деев А. Д., Лельчук И. Н. Артериальная гипертония: заболеваемость и смертность среди неорганизованного населения Брянской области // КВТиП. 2012. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/arterialnaya-gipertoniya-zabolevaemost-i-smertnost-sredi-neorganizovannogo-naseleniya-bryanskoj-oblasti>

23.Кривошеков Сергей Георгиевич, Суворова Ирина Юрьевна, Максимов Владимир Николаевич, Баранов Виктор Ильич, Шевченко Игорь Владиленович, Мельников Владимир Николаевич, Колесник Ксения Николаевна, Иванова Анастасия Андреевна Полиморфизм генов и ремоделирование миокарда при гипертонической болезни // Журнал медико-биологических исследований. 2016. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-genov-i-remodelirovanie-miokarda-pri-gipertonicheskoj-bolezni> (дата обращения: 13.12.2022).

24.Круглова Надежда Евгеньевна, Щелкова Ольга Юрьевна Психологические и социальные факторы трудового прогноза при операциях на сосудах сердца // Психология. Психофизиология. 2016. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/psihologicheskie-i-sotsialnye-factory-trudovogo-prognoza-pri-operatsiyah-na-sosudah-serdtsa>

25.Кубарева М.И., Ибатов А.Д. Психосоциальные факторы и ишемическая болезнь сердца // Терапевтический архив. 2019. №12. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/psihosotsialnye-factory-i-ishemicheskaya-bolezn-serdtsa>

26.Курбонов А. К., Гадаев А. Г., Нуриллаева Н. М., Эрназаров М. М., Насретденова Д. О. Роль галектина-3 в формировании различных гемодинамических фенотипов хронической сердечной недостаточности и его взаимодействие с некоторыми нейрогуморальными факторами // РКЖ. 2020. №7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-galektina-3-v-formirovanii-razlichnyh-gemodinamicheskikh-fenotipov-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-i-ego-vzaimodeystvie-s>

27. Лебедева И.А., Маградзе Г.Н., Парцерняк С.А., Устюжанинов В.С., Парцерняк А.С., Айвазян Б.Г., & Афлитонов М.А. (2021). Общность патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и воспалительных процессов полости рта и челюстно-лицевой области с позиций взаимосвязи системных провоспалительных биомаркеров. Кардиология: Новости. Мнения. Обучение, (1 (26)), 39-48.

28. Литвицкий П. Ф. Клиническая патофизиология. Учебник: Учебное пособие. – М: ГЕОТАР-Медиа. - 2016. – 624 с.

29. Лямина С.В., Н.П. Лямина, В.Н. Сенчихин и др. // Артериальная гипертензия. — 2010. — Том 16, № 3. — С. 261-265.

30. Макеева О.А., Слепцов А.А., Кулиш Е.В., Барбараш О.Л., Мазур А.М., Прохорчук Е.Б., Чеканов Н.Н., Степанов В.А., & Пузырев В.П. (2015). Геномное исследование коморбидности сердечно-сосудистого континуума. Acta Naturae (русскаяязычная версия), 7 (3 (26)), 99-110.

31. Максимов М.Л., Кулагина Л.Ю., Кадысева Э.Р., Исмаилова М.А., Звезгинцева А.А. Витаминотерапия и витаминопрофилактика сердечно-сосудистых заболеваний // Sciences of Europe. 2020. №58-2 (58). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vitaminoterapiya-i-vitaminoprofilaktika-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy>

32. Марханова Елена Сергеевна Этнические особенности ремоделирования левого желудочка при артериальной гипертензии // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2013. №8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/etnicheskie-osobennosti-remodelirovaniya-levogo-zheludochka-pri-arterialnoy-gipertenzii>

33. Михайличенко В.Ю., Пилипчук А.А., & Самарин С.А. (2017). Постинфарктное ремоделирование сердца у крыс в эксперименте. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины, 7 (3), 50-58.

34. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4): 416-27 doi: 10.14412/1995-4484-2013-1254 ;

35.Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Усачева ЮВ и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):201-10 doi: 10.14412/1995-4484-2017-201-210;

36.Новицкий В.В. Патофизиология. Т.2/ под ред. В.В. Новицкого, О.И. Уразовой – М.: ГЕОТАРМедиа, 2018. – 592с.

37.Пац Н. В., Балейко И. О. Информированность различных групп населения о рисках для здоровья, обусловленных использованием насвая // Журнал ГрГМУ. 2010. №1 (29). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/informirovannost-razlichnyh-grupp-naseleniya-o-riskah-dlya-zdorovya-obuslovlennyh-ispolzovaniem-nasvaya>

38.Петелина Т., Мусихина Н., Гапон Л., Такканд А., Осипова И., Белослудцева О. Биохимические показатели липидного обмена у пациентов с нестабильной стенокардией и гемодинамически значимым коронарным стенозом // Врач. 2015. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biohimicheskie-pokazateli-lipidnogo-obmena-u-patsientov-s-nestabilnoy-stenokardiey-i-gemodinamicheski-znachimym-koronarnym-stenozom>

39.Пирожков Сергей Викторович, Перегуд Данил Игоревич, Теребилина Наталья Николаевна, Литвицкий Петр Францевич, Кабаева Екатерина Николаевна Однонуклеотидные полиморфизмы генов цитокинов и их роль в патогенезе сердечных, сосудистых и легочных заболеваний // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2021. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/odnonukleotidnye-polimorfizmu-genov-tsitokinov-i-ih-rol-v-patogeneze-serdechnyh-sosudistyh-i-legochnyh-zabolevaniy>

40.Плечев В.В., Рисберг Р.Ю., Бузаев И.В., Олейник Б.А., Харасова А.Ф. Осложнения чрескожных коронарных вмешательств (современное состояние проблемы) // Медицинский вестник Башкортостана. 2016. №6 (66). URL:

<https://cyberleninka.ru/article/n/oslozhneniya-chreskozhnnyh-koronarnyh-vmeshatelstv-sovremennoe-sostoyanie-problemy>

41. Поветкин С. В., Забелина И. В., Черепова Л. В., Кобзева Г. Д., Шилина Г. Ю. Оценка сопряженности ремоделирования сердца и сонных артерий у больных с артериальной гипертонией // Актуальные проблемы медицины. 2014. №11 (182). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-sopryazhennosti-remodelirovaniya-serdtsa-i-sonnyh-arteriy-u-bolnyh-s-arterialnoy-gipertoniey>.

42. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных с гипертонической болезнью. Российский кардиологический журнал. 2018;4:7-13 doi: 10.15829/1560-4071-2018-4-7-13

43. Подзолков Валерий Иванович, Сафронова Татьяна Аркадьевна, Наткина Динара Умарбековна Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией // Терапевтический архив. 2019. №9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/endotelialnaya-disfunktsiya-u-bolnyh-s-kontroliruемой-i-nekontroliruемой-arterialnoy-gipertenziey>

44. Попов А.П., Сопрунов Н.И. Заболевание сердца: Ишемическая болезнь сердца (ИБС) // Вестник науки. 2019. №2 (11). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zabolevanie-serdtsa-ishemicheskaya-bolezn-serdtsa-ibs>

45. Потиевская Вера Исааковна, Ахобеков Альберт Амалиевич, Хмелевский Евгений Витальевич, Кононова Елена Владиславовна Радиационно-индуцированная ишемическая болезнь сердца // Вопросы онкологии. 2022. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/radiatsionno-indutsirovannaya-ishemicheskaya-bolezn-serdtsa>

46. Протасов К. В., Синкевич Д.А., Федоришина О. В. Сосудистый возраст и сердечно-сосудистое ремоделирование при артериальной гипертензии // АГ. 2011. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sosudistyuy-voznrast-i->

serdechno-sosudistoe-remodelirovanie-pri-arterialnoy-gipertenzii

47. Рафальский В. В., Багликов А. Н. Комплаентность - определяющий фактор эффективности профилактического применения ацетилсалициловой кислоты // КВТиП. 2011. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/komplaentnost-opredelyayuschiy-faktor-effektivnosti-profilakticheskogo-primeneniya-atsetilsalitsilovoy-kisloty>

48. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии Европейского общества по гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 23, №12. – С.143-228.

49. Ризаев Ж.А., Агабабян И.Р., Ярашева З.Х., Мухамедова М.Г. Значение коморбидных состояний в развитии хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста // Достижения науки и образования. 2022. №1 (81). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-komorbidnyh-sostoyaniy-v-razvitii-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-u-bolnyh-pozhilogo-i-starcheskogo-vozrasta>

50. Рябова А.Ю., Шаповалова Т.Г., Шашина М.М., Лекарева Л.И., Кудишина М.М. Прогнозирование ремоделирования сердца у больных бронхиальной астмой // Саратовский научно-медицинский журнал. 2018. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognozirovanie-remodelirovaniya-serdtsa-u-bolnyh-bronhialnoy-astmoy>.

51. Салихова А.Ф. Иммунологические аспекты патогенеза артериальной гипертонии при метаболическом синдроме // Казанский мед.ж.. 2014. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-aspekty-patogeneza-arterialnoy-gipertenzii-pri-metabolicheskom-sindrome>.

52. Сафаралиева А.Л. Распространенность факторов риска ИБС среди населения старше 20 лет в городе Баку // Вестник КазНМУ. 2020. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-faktorov-riska-ibs-sredi-naseleniya-starshe-20-let-v-gorode-baku>

53.Сафроненко А.В., Макляков Ю.С., Харсеева Г.Г. Иммунологические аспекты рефрактерной артериальной гипертензии // Мед. науки. Фундаментал. исслед. — 2012. — №2. — С. 124–127.

54.Солодков А. С., Талибов А. Х. Морфофункциональные особенности ремоделирования сердца у спортсменов // Ученые записки университета Лесгафта. 2007. №10. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfofunktsionalnye-osobennosti-remodelirovaniya-serdtsa-u-sportsmenov>

55.Стародубова А.В., Кисляк О.А., Червякова Ю.Б. Ишемическая болезнь сердца у женщин // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2016. №9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ishemicheskaya-bolezn-serdtsa-u-zhenschin-2>

56.Стахнёва Е.М., & Рагино Ю.И. (2021). Современные методы исследования атеросклероза и ишемической болезни сердца: проточная цитометрия. Бюллетень сибирской медицины, 20 (2), 184-190.

57.Стрюк Р.И., Брыткова Я.В. Дисфункция эндотелия – ранний маркер дебюта артериальной гипертонии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(2):110-5 [Stryuk RI, Brytkova YaV.Disfunkciya endoteliya – rannij marker debyuta arterial'noj gipertonii. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2014;13(2):110-5

58.Сумин А.Н., Осокина А.В., Федорова Н.В., Райх О.И., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. Уровень матриксных металлопротеиназ-2, -9 и растворимого лиганда CD40 у больных ишемической болезнью сердца с предрасположенностью к психологическому дистрессу // Атеросклероз и дислипидемии. 2015. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/uroven-matriksnyh-metalloproteinaz-2-9-i-rastvorimogo-liganda-cd40-u-bolnyh-ishemicheskoy-boleznyu-serdtsa-s-predraspolozhennostyu-k>

59.Таратухин Е.О. Место социокультурных факторов в сердечно-сосудистом континууме // КВТиП. 2019. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mesto-sotsiokulturnyh-faktorov-v-serdechno-sosudistom-kontinuume>

60.Терещенко И.В., Каюшев П.Е. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  и его роль в патологии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(9):523-527. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527.

61.Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли альфа и возрастассоциированная патология. Архив внутренней медицины. 2020;10(6):414–421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421.

62.Тугуз А.Р., Шумилов Д.С., Муженя Д.В., Лысенков С.П., Смольков И.В., Татаркова Е.А., Хацац Д.З., Ашканова Т.М. Дисбаланс субпопуляций НК-клеток и полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов в патогенезе атеросклероза // Медицинская иммунология. 2022. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/disbalans-subpopulyatsiy-nk-kletok-i-polimorfizmu-genov-provospalitelnyh-tsitokinov-v-patogeneze-ateroskleroza>

63.Хабибулина М., & Дмитриев А. (2017). Воздействие на ремоделирование сердца при аг с гипоестрогемией и дислипидемией. Врач, (1), 46-49.

64.Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Фролов Д.С. Возрастной андрогенный дефицит как фактор риска кардиоваскулярной патологии // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2013. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozrastnoy-androgennyu-defitsit-kak-faktor-riska-kardiovaskulyarnoy-patologii>

65.Хамитова А.Ф., Дождев С.С., Загидуллин Ш.З., Ионин В.А., Гареева Д.Ф., Загидуллин Н.Ш. Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности и смертности // АГ. 2018. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-syvorotochnyh-biomarkerov-v-prognozirovanii-razvitiya-serdechnoy-nedostatochnosti-i-smertnosti>

66.Чаулин А.М. Сердечные тропонины как биомаркеры риска сердечно-сосудистых заболеваний // The Scientific Heritage. 2021. №70-2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/serdechnye-troponiny-kak-biomarkery-riska-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy>

67. Шаповалова Э.Б., Максимов С.А., Артамонова Г.В. Половые и гендерные различия сердечно-сосудистого риска // РКЖ. 2019. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/polovye-i-gendernye-razlichiya-serdechno-sosudistogo-riska>

68. Шилов А.М. Роль дефицита магния в сердечно-сосудистом континууме // Лечебное дело. 2013. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-defitsita-magniya-v-serdechno-sosudistom-kontinuume>

69. Щербак Сергей Григорьевич, Лисовец Д.Г., Сарана А.М., Камилова Т.А., Глотов О.С., Анисенкова А.Ю., Апалько С.В., Уразов С.П. Биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2019. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biomarkery-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy>.

70. Явелов Игорь Семенович Covid-19 и сердечно-сосудистые заболевания // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2020. №27. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-i-serdechno-sosudistye-zabolevaniya>.

71. Яскевич Р.А., Москаленко О.Л. Особенности конституции у женщин с различными типами ремоделирования левого желудочка, имеющих ишемическую болезнь сердца // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2021. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-konstitutsii-u-zhenschin-s-razlichnymi-tipami-remodelirovaniya-levogo-zheludochka-imeyuschih-ishemicheskuyu-bolezn>

72. Agita A, Alsagaff MT. Inflammation, Immunity, and Hypertension. Acta Med Indones. 2017 Apr;49(2):158-165. PMID: 28790231.

73. Aird WC. Endothelium In: Kitchens CS, Kessler CM, Konkle BA, eds. Consultative Hemostasis and Thrombosis, 3rd ed Philadelphia. PA: W.B. Saunders; 2013. p33–41. [[Google Scholar](#)]

74. Akhmaltdinova L., Sirota V., Zhumaliyeva V. et al. Inflammatory Serum Biomarkers in Colorectal Cancer in

Kazakhstan Population. Int J Inflam. 2020;2020:9476326. DOI: 10.1155/2020/9476326.

[https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Faktor\\_nekroza\\_o\\_puholi\\_i\\_ego\\_roly\\_v\\_patologii/#ixzz7wP9ztsD9](https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Faktor_nekroza_o_puholi_i_ego_roly_v_patologii/#ixzz7wP9ztsD9)].

75. Alessandro E, Becker C, Bergmeier W, et al. Thrombo-inflammation in cardiovascular disease: an expert consensus document from the Third Maastricht Consensus Conference on Thrombosis. *Thromb Haemost* 2020;120:538–564. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

76. Ansari WM, Humphries SE, Naveed AK, et al. Influence of cytokine gene polymorphisms on proinflammatory/anti-inflammatory cytokine imbalance in premature coronary artery disease. *Postgrad Med J*. 2017;93(1098):209–214. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134167.

77. Ardeshtna D.R., Bob-Manuel T., Nanda A. et al. AsianIndians: a review of coronary artery disease in this understudied cohort in the United States // *Ann Transl Med*. 2018. V.6(1). P.12. DOI: 10.21037/atm.2017.10.18.

78. Baghai, T. C., Varallo-Bedarida, G., Born, C., Hdfner, S., Schьle, C., Eser, D., et al. (2018). Classical risk factors and inflammatory biomarkers: One of the missing biological links between cardiovascular disease and major depressive disorder. *InternationalJournal of Molecular Sciences*, 19(6), 1740.

79. Barton M, Yanagisawa M, Endothelin: 30 years from discovery to therapy, *Hypertension* 74 (2019) 1232–1265, 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

80. Benjamin E. J. Heart disease and stroke Statistics-2019 update a report from the American Heart Association / E. J. Benjamin [et al.] // *Circulation*. – 2019.

81. Bergmark BA, Udell JA, Morrow DA et al. Association of Fibroblast Growth Factor 23 with recurrent cardiovascular events in patients after an acute coronary syndrome: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2018;3(6):473–480. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0653.

82. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(1):1-20. doi:10.1016/j.jchf.2012.10.002

83. Caillon, A. , Paradis, P. , & Schiffrin, E. L. (2019). Role of immune cells in hypertension. *British Journal of Pharmacology*, 176, 1818–1828. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

84. Calvillo L, Gironacci MM, Crotti L, Meroni PL, Parati G. Neuroimmune crosstalk in the pathophysiology of hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Aug;16(8):476-490. doi: 10.1038/s41569-019-0178-1. PMID: 30894678.

85. Chatterjee P, Chiasson VL, Seerangan G, Tobin RP, Kopriva SE, Newell-Rogers MK, Mitchell BM: Cotreatment with interleukin 4 and interleukin 10 modulates immune cells and prevents hypertension in pregnant mice. *Am J Hypertens* 28: 135–142, 2015 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

86. Chavan SS, Pavlov VA, Tracey KJ. Mechanisms and therapeutic relevance of neuro-immune communication. *Immunity*. 2017;46(6):927–42. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.06.008>. This review proposes a detailed examination of neuroimmune mechanisms described in several pathophysiological contexts, posing the accent of the related translational perspectives.

87. Choy EHS, Calabrese LH. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2018;57:1885-95. doi: 10.1093/rheumatology/kex391].

88. Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol*. 2016;594(8):2061–73. Epub 2015/09/24. 10.1113/JP270538 ; PubMed Central PMCID: PMC4933114. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

89. Cypowyj, S., Picard, C., Maródi, L., Casanova, J.-L., and Puel, A. (2018) Immunity to infection in IL-17-deficient mice and humans. *Eur. J. Immunol.*, 42, 2246–2254.

90. DeBerge M.P., Ely K.H., Enelow R.I. Soluble, but not transmembrane, TNF- $\alpha$  is required during influenza Infection to Limit the Magnitude of immune Responses and the Extent of Immunopathology. *J Immunol*. 2014;92(12):5839–5851. DOI: 10.4049/jimmunol.1302729

[https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Faktor\\_nekroza\\_o\\_puholi\\_i\\_ego\\_roly\\_v\\_patologii/#ixzz7wP9jpGEP](https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Faktor_nekroza_o_puholi_i_ego_roly_v_patologii/#ixzz7wP9jpGEP)].

91. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol*. 2019. **State-of-the-art review of innate and adaptive immunity mechanisms of hypertension.**

92. Eelen G, de Zeeuw P, Simons M, et al. Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature. *Circ Res* 2015;116(7):1231–44.

93. Furuuchi R, Shimizu I, Yoshida Y, Hayashi Y, Ikegami R, Suda M, Katsuomi G, Wakasugi T, Nakao M, Minamino T. Boysenberry polyphenol inhibits endothelial dysfunction and improves vascular health. *PLoS One*. 2018 Aug 14;13(8):e0202051. doi: 10.1371/journal.pone.0202051. PMID: 30106986; PMCID: PMC6091942.

94. Gay I.C., Tran D.T., Cavender A.C., Weltman R., Chang J., Luckenbach E. et al. The effect of periodontal therapy on glycemic control in a hispanic population with type 2 diabetes: a randomized controlled trial // *J. Clin. Periodontol*. 2014. Vol. 41. P. 673–680.

95. Ghebre YT, Yakubov E, Wong WT, Krishnamurthy P, Sayed N, Sikora AG, et al. Vascular Aging: Implications for Cardiovascular Disease and Therapy. *Transl Med (Sunnyvale)*. 2016;6(4). Epub 2017/09/22. 10.4172/2161-1025.1000183 ; PubMed Central PMCID: PMC5602592. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

96. Gijsberts C.M., Seneviratna A., Bank I.E.M. et al. The ethnicity-specific association of biomarkers with the angiographic severity of coronary artery disease // *Netherlands Heart Journal*. 2016. V.24(3). P.188-198. DOI: 10.1007/s12471-015-0798-y.

97. Gimbrone MA, García-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res* 2016;118:620–636. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

98. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A. Clinical significance of endothelial dysfunction in essential hypertension. *Pathogenesis of hypertension*. 2015;17(85):84-92. doi: 10.1007/s11906-015-0596-3

99. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017 Sep;37(9):e108-e114. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309813. PMID: 28835487.

100. Gogiraju R, Xu X, Bochenek ML, Steinbrecher JH, Lehnart SE, Wenzel P, et al. Endothelial p53 deletion improves angiogenesis and prevents cardiac fibrosis and heart failure induced by pressure overload in mice. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(2). Epub 2015/02/26. 10.1161/JAHA.115.001770; PubMed Central PMCID: PMC4345879. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

101. Gupta RM, Libby P, Barton M. Linking regulation of nitric oxide to endothelin-1: The Yin and Yang of vascular tone in the atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis.* 2020;292:201-203. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.001

102. Guzik TJ, Skiba DS, Touyz RM, Harrison DG. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res.* 2017;113(9):1009-23. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx108>

103. Harmon A, Cornelius D, Amaral L, Paige A, Herse F, Ibrahim T et al (2015) IL-10 supplementation increases Tregs and decreases hypertension in the RUPP rat model of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 34:291-306

104. Harrison DG & Bernstein KE Inflammation and Immunity in Hypertension. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease* 60-69 (2018). doi:10.1016/b978-0-323-42973-3.00007-x

105. Hernandez AL, Kitz A, Wu C, Lowther DE, Rodriguez DM, Vudattu N et al (2015) Sodium chloride inhibits the suppressive function of FOXP3+ regulatory T cells. *J Clin Invest* 125:4212-4222

106. Hodes GE, Menard C, Russo SJ. Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment. *Neurobiol Stress.* 2016;4:15-22. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.03.003 ]

107. Hutan, Ashrafian. Heart remodelling and obesity: the complexities and variation of cardiac geometry/ Hutan Ashrafian, Thanos Athanasiou, Carel W. le Roux. // *Heart.* – 2021. – 97. – 171-172.

108. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in

endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol.* 2018 Jan;100:1-19. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.005. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28579545.

109. Jantsch J, Schatz V, Friedrich D, Schroder A, Kopp C, Siegert I et al (2015) Cutaneous Na<sup>+</sup> storage strengthens the antimicrobial barrier function of the skin and boosts macrophage-driven host defense. *Cell Metab.* 21:493–501

110. Jufri N.F., Mohamedali A., Avolio A., and Baker M.S.. 2015. Mechanical stretch: physiological and pathological implications for human vascular endothelial cells. *Vasc. Cell.* 7:8 10.1186/s13221-015-0033-z [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

111. Kamat NV, Thabet SR, Xiao L, Saleh MA, Kirabo A, Madhur MS et al (2015) Renal transporter activation during angiotensin-II hypertension is blunted in interferon-gamma<sup>-/-</sup> and interleukin-17A<sup>-/-</sup> mice. *Hypertension* 65:569–576

112. Khodja NI, Oneeb R, Pierre P, et al. Dual opposing roles of adaptive immunity in hypertension. *European Heart J.* 2014;35:1238-44.

113. Kolev M, Le Friec G, Kemper C: Complement—tapping into new sites and effector systems. *Nat Rev Immunol* 14: 811–820, 2014 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

114. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:511-540. doi: 10.1007/5584\_2016\_90. PMID: 28035582.

115. Lamb F.S., Choi H., Miller M.R. et al. TNF $\alpha$  and Reactive Oxygen Signaling in Vascular Smooth Muscle Cells in Hypertension and Atherosclerosis. *Am. J. Hypertens.* 2020; 33(10):902–913. DOI: 10.1093/ajh/hpaa089.].

116. Lee DD, Schwarz MA. Cell-Cell Communication Breakdown and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020 Apr;36(2):189-200. doi: 10.1016/j.ccc.2019.11.001. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32172808; PMCID: PMC7078071.

117. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, eds. *Braunwald's Heart Disease*, 11th ed Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p859–875. [[Google Scholar](#)]

118. Lilly LS. Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. Elsevier. 2015;10:935–53.

119. Lima VV, Zemse SM, Chiao CW, Bomfim GF, Tostes RC, Clinton R, Giachini FR (2016) Interleukin-10 limits increased blood pressure and vascular RhoA/Rho-kinase signaling in angiotensin II-infused mice. *Life Sci.* 145:137–143

120. Lorente L, Martín MM, Pérez-Cejas A, et al. Non-survivor septic patients have persistently higher serum sCD40L levels than survivors. *J Crit Care.* 2017;41:177-82. doi:10.1016/j.jcrc.2017.05.021.







**Ганиева Шахзода Шавкатовна**

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ  
СИНТРОПИИ**

**Монография**

<i>Muharrir:</i>	<i>A. Qalandarov</i>
<i>Texnik muharrir:</i>	<i>G. Samiyeva</i>
<i>Musahhih:</i>	<i>Sh. Qahhorov</i>
<i>Sahifalovchi:</i>	<i>M. Bafoyeva</i>

Nashriyot litsenziyasi AI № 178. 08.12.2010. Original-maketdan bosishga ruxsat etildi: 15.12.2024. Bichimi 60x84. Kegli 16 shponli. «Times New Roman» garn. Ofset bosma usulida bosildi. Ofset bosma qog'ozi. Bosma tobog'i 7,0. Adadi 100. Buyurtma №794.

“Sadridin Salim Buxoriy” MCHJ  
“Durдона” nashriyoti: Buxoro shahri Muhammad Iqbol ko'chasi, 11-uy.  
Bahosi kelishilgan narxda.

“Sadridin Salim Buxoriy” MCHJ bosmaxonasida chop etildi.  
Buxoro shahri Muhammad Iqbol ko'chasi, 11-uy. Tel.: 0(365) 221-26-45

