

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 591.413:612.67

Влияние различных антигипертензивных препаратов на процессы сосудистого старения

Е. Н. Дудинская¹, Л. В. Мачехина¹, К. А. Ерусланова¹,
О. А. Доготарь², Л. П. Рыльцева², Н. Ю. Лызлова²,
Н. А. Щепин², Ю. В. Котовская¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Контактная информация:

Дудинская Екатерина Наильевна,
ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н. И. Пирогова Минздрава России,
ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва,
Россия, 129226.
E-mail: katarina.gin@gmail.com

Статья поступила в редакцию
25.05.20 и принята к печати 26.08.20.

Резюме

В обзоре суммированы данные за последние два десятилетия о влиянии артериальной гипертензии на старение сосудистой стенки, рассмотрены контуры воздействия хронического воспаления и окислительного стресса на ремоделирование сердечно-сосудистой системы. Статья посвящена анализу данных клинических исследований о действии различных классов антигипертензивных препаратов на возраст-ассоциированные параметры старения слоев стенки артериальных сосудов, такие как эндотелиальная дисфункция, артериальная ригидность, которые оценивались с помощью показателей эндотелийзависимой вазодилатации, скорости пульсовой волны, индекса аугментации, сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, толщины комплекса интима-медиа и так далее.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сосудистое старение, скорость распространения пульсовой волны, жесткость артерий

Для цитирования: Дудинская Е. Н., Мачехина Л. В., Ерусланова К. А., Доготарь О. А., Рыльцева Л. П., Лызлова Н. Ю., Щепин Н. А., Котовская Ю. В. Влияние различных антигипертензивных препаратов на процессы сосудистого старения. Артериальная гипертензия. 2021;27(2):133–145. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-133-145

The impact of various antihypertensive medications on vascular aging

E. N. Dudinskaya¹, L. V. Matchekhina¹, K. A. Eruslanova¹,
O. A. Dogotar², L. P. Ryltseva², N. Yu. Lyzlova²,
N. A. Shchepin², Yu. V. Kotovskaya¹

¹ Pirogov Russian National Medical Research University,
Moscow, Russia

² RUDN University, Moscow, Russia

Corresponding author:

Ekaterina N. Dudinskaya,
Pirogov Russian National
Medical Research University,
16 1-st Leonova street, Moscow,
129226 Russia.
E-mail: katarina.gin@gmail.com

Received 25 May 2020;
accepted 26 August 2020.

Abstract

The review summarizes the data of past two decades on the effect of hypertension on vascular aging and considers the effect of chronic inflammation and oxidative stress patterns on the remodeling of cardiovascular system. Clinical studies on the effect of various classes of antihypertensive drugs on age-associated parameters of vascular aging are discussed. These include endothelial dysfunction and arterial assessed by endothelium-dependent vasodilation, pulse wave velocity, augmentation index, cardiovascular index, thickness of the intima-media complex, and so on.

Key words: hypertension, vascular ageing, pulse wave velocity, arterial stiffness

For citation: Dudinskaya EN, Matchekhina LV, Eruslanova KA, Dogotar OA, Ryltseva LP, Lyzlova NYu, Shchepin NA, Kotovskaya Yu V. The impact of various antihypertensive medications on vascular aging. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(2):133–145. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-133-145

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основными причинами заболеваемости и смертности в развитых странах, несмотря на значительное снижение распространенности за последние 3 десятилетия [1]. Безусловно, самым сильным немодифицируемым фактором риска для ССЗ является возраст, причем более 90% всех ССЗ встречается у людей старше 40 лет [2]. В большинстве стран структуру заболеваемости и смертности от ССЗ определяет артериальная гипертензия (АГ). Особенно это актуально для нашей страны, в которой повышенный уровень систолического артериального давления (АД) у мужчин и диастолического АД у женщин определяет почти 50% смертности от ССЗ [3].

АГ и старение тесно взаимосвязаны, так как старение вызывает прогрессирующее ухудшение функции эндотелия, ремоделирование сосудов, вос-

паление и повышение жесткости артерий [4–6]. Процессы, лежащие в основе этих механизмов, включают активацию провоспалительных факторов транскрипции, окислительного стресса, клеточного старения и апоптоза [7]. Многие из этих явлений также актуальны в патофизиологии АГ, которая характеризуется нарушением эндотелийзависимой вазодилатации, ремоделированием артерий, повышением жесткости и воспалением сосудов [8–10]. Таким образом, старение способствует повышению АД, а прогипертензивные факторы способствуют старению сосудов [11].

Текущие популяционные анализы, прогнозирующие удвоение числа пожилых людей в ближайшие десятилетия, предполагают возможность заметного увеличения количества заболеваний, связанных с сердечно-сосудистой системой [12], что также приведет к росту количества пациентов с АГ, которая ускоряет возрастные изменения в сосудистой стенке.

Данный обзор литературы направлен на изучение механизмов влияния АГ на старение сосудов, а также поиск путей замедления этих процессов с помощью антигипертензивной терапии.

Цель исследования — провести анализ литературы за последние два десятилетия по теме влияния АГ на возраст-ассоциированные изменения сосудов, а также изучить воздействие антигипертензивной терапии на старение сосудов.

Артериальная гипертензия — важнейший фактор старения сосудов

Известно, что старение сосудов затрагивает не только людей старшего и пожилого возраста. Это длительный процесс, берущий свое начало в молодом возрасте. Концепция раннего сосудистого старения (Early Vascular Aging), выдвинутая P. M. Nilsson (2009), описывает «неуспешное» старение, когда в артериях молодых людей развиваются изменения, характерные для старшего хронологического возраста [13].

Популяционные исследования показали, что существует тесная корреляция между уровнем АД и степенью артериальной жесткости, измеряемой с помощью скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) аорты; чем выше плечевое или центральное АД, тем выше СРПВ аорты [14, 15]. Поскольку гемодинамические факторы играют важную роль для морфологии и функциональности артериальной стенки, нет никаких сомнений в том, что АГ является решающим фактором для определения уровня артериальной жесткости [16]. Некоторые исследования показали тесную взаимосвязь между жесткостью артерий и микрососудистым повреждением в сердце, мозге, сетчатке, почках [17]. Артериальная ригидность отражает истинное повреждение артериальной стенки, в то время как АД, гликемия и липиды, значения которых колеблются во время наблюдения за пациентами, не являются надежными в этом смысле показателями. Измерение жесткости артерий может предотвратить ошибочное отнесение пациентов с более высоким риском в группы с низким или средним риском [18].

Хотя многие из молекулярных процессов и сигнальных путей, приводящих к развитию сосудистой дисфункции, характерны как для старения, так и для АГ, биологический возраст сам по себе, возможно, не является фундаментальным фактором в развитии данных осложнений, поскольку сосудистое повреждение уже присутствует у детей и молодых людей с АГ [19]. Это подчеркивается в исследованиях, посвященных изучению сосудистой функции и структуры артерий у детей с АГ [20]. Эндотелиальная

дисфункция, артериальная жесткость и структурные изменения артериальной стенки могут предшествовать моменту выявления высокого АД, которое определяется систолическим и диастолическим АД и может быть независимым от процесса старения. Об этом свидетельствуют результаты исследований, в которых у детей с умеренной АГ уже имеется сосудистое повреждение, развивающееся по мере прогрессирования АГ [21]. Увеличение артериальной ригидности у детей с АГ является важным фактором риска для развития сердечно-сосудистых осложнений в дальнейшей жизни. Результаты Амстердамского проспективного исследования «Рост и здоровье» показывают, что у лиц с повышенной жесткостью сонных артерий в возрасте 36 лет в подростковом возрасте были отмечены повышение АД и увеличение СРПВ. Факторы, которые участвуют в формировании дисфункции сосудов при АГ у детей, включают активацию симпатической нервной системы, адипокинов, усиление регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и окислительного стресса, а именно — процессов, которые также лежат в основе физиологического старения сосудов и преждевременного старения сосудов [19].

Возможности управления процессами сосудистого старения сводятся к двум видам мероприятий. К эндогенным факторам относится изменение образа жизни, такое как ограничение калорийности пищи и регулярная физическая активность, являющиеся эффективными способами восстановления антиоксидантного ответа и уменьшения воспаления [22]. К экзогенным факторам относится антигипертензивная терапия, которая, по данным наблюдательных исследований, может снижать артериальную жесткость.

Влияние блокаторов РААС и ИАПФ на сосудистое старение

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) — ключевой участник РААС. Именно АПФ обуславливает образование ангиотензина II, который, действуя через ангиотензиновые рецепторы 1-го типа (AT1), опосредует различные каскады сигнальной трансдукции, вызывающие, помимо АГ, развитие окислительного стресса, воспаления, атеросклероза, эндотелиальной дисфункции, что влечет за собой ремоделирование сердечно-сосудистой системы. Положительный эффект воздействия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) на сосудистую стенку в первую очередь обусловлен повышением брадикинина в тканях, ввиду идентичности фермента киназы II, участвующего в деградации брадикинина, АПФ [23]. Системные гемодинамические и местные эффекты брадикинина

опосредуются рецепторами брадикинина 1 (B1R) и 2 (B2R). B2R постоянно и в больших количествах экспрессируются в эндотелии, тогда как B1R экспрессируются на низких уровнях и активируются в ответ на стрессовые факторы, такие как ишемия/реперфузионное повреждение, хроническое воспаление или сахарный диабет. В эндотелиальных клетках активация B2R брадикинином индуцирует высвобождение NO, простагличина, эндотелиального фактора гиперполяризации и тканевого активатора плазминогена, которые оказывают различные воздействия на сердечно-сосудистую систему, включая регуляцию тонуса сосудов, коагуляции, фибринолиза и водно-электролитного баланса. Имеются исследования, показывающие, что именно брадикинин является медиатором, ответственным за благотворное влияние ингибирования АПФ на эндотелиальную функцию и развитие атеросклероза за счет антитромботического, противовоспалительного, антиапоптотического эффектов [24]. Положительный эффект ИАПФ на различные параметры сосудистого старения неоднократно подтверждался в исследованиях. Определенное преимущество перед другими препаратами этой группы продемонстрировал периндоприл, что может быть связано с более подходящими фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами препарата в сравнении с другими ИАПФ: он обладает более выгодной тканевой аффинностью, эффективнее снижает апоптоз эндотелиальных клеток, в эквивалентных дозах с другими ИАПФ более выражено снижает деградацию брадикинина [25]. Это преимущество в улучшении возраст-ассоциированных параметров сосудов неоднократно подтверждалось, в том числе в исследовании Ю. Н. Сиренко (2016), целью которого было сравнить эффективность периндоприла и эналаприла в снижении центрального аортального давления и эластических свойств артерий у пациентов с АГ. Периндоприл в дозировке 4–8 мг/сут эффективнее снизил СРПВ (на 1,4 м/с), чем в группе пациентов, принимавших эналаприл в дозировке 40–80 мг/сут (на 0,96 м/с) в течение 6 месяцев. Но эти улучшения были статистически незначимыми ($p > 0,05$) ввиду малого количества пациентов ($n = 40$) [26]. Целью слепого рандомизированного сравнительного исследования С. В. Недогоды и соавторов (2016) было оценить возможности и сравнить ИАПФ периндоприл и эналаприл в предупреждении раннего сосудистого старения [27]. Оно продемонстрировало, что периндоприл оказывает более выраженное положительное влияние на такие ассоциированные с возрастом параметры, как показатели сосудистой эластичности и неинфекционного воспаления у пациентов с АГ и избыточной массой

тела. По результатам исследования, периндоприл снизил СРПВ на каротидно-фemorальном участке на 28,9% и на каротидно-радиальном — на 25,8%, а при лечении эналаприлом эти показатели снизились на 3,3% и 7,1% соответственно (для всех показателей $p < 0,05$). Также в исследовании оценивались изменения индекса аугментации и центрального давления в аорте. При этом периндоприл снизил данные параметры на 14,7% и 7,5% соответственно, в то время как эналаприл лишь на 9,2% и 3,7% (для всех показателей $p < 0,05$). Периндоприл также эффективнее снизил толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ). Вдобавок в исследовании осуществлялся расчет сосудистого возраста с помощью модифицированных шкал SCORE для стран с высоким абсолютным риском ССЗ. По результатам расчета, сосудистый возраст после 24-недельного исследования при использовании периндоприла уменьшился на 5 лет, а при приеме эналаприла — на 2,8 года.

Аналогичные положительные влияния периндоприла на возраст-ассоциированные параметры сосудистой стенки, а именно значимое снижение СРПВ на 9,5% ($p = 0,034$) и уменьшение ТКИМ на 7,9% ($p = 0,034$), независимые от антигипертензивного эффекта, были получены в терапии больных АГ в исследовании, проведенном в рамках диссертационной работы И. Д. Стражеско (2019). И хотя задачей исследования было изучение влияния терапии периндоприлом на активность теломеразы, маркеры хронического вялотекущего воспаления и окислительного стресса, статистически значимых изменений этих показателей найдено не было [28].

В контролируемом двойном слепом исследовании DAPHNET (Diabetes Artery Perindopril Hypertension Normalization Excess stiffness), целью которого было продемонстрировать независимое от изменения АД влияние ИАПФ на артериальную жесткость, периндоприл продемонстрировал положительные эффекты в отношении этого показателя сосудистого старения на примере изменения жесткости правой общей сонной артерии. В исследовании пациенты с АГ и сахарным диабетом 2-го типа, предварительно подобранные по наличию ответа на месячный прием периндоприла в дозировке 4 мг/сут, были рандомизированы в 2 группы, одна из которых и далее получала данный препарат в дозировке 4 мг/сут, а другая — в дозировке 8 мг/сут на протяжении 6 месяцев. По результатам исследования было продемонстрировано, что периндоприл оказывает благоприятное дозозависимое действие на такие показатели артериальной жесткости правой общей сонной артерии, как местное пульсовое АД, модуль упругости Юнга, внутренний диаметр сонной артерии, окружное напряжение и эластичность

сонной артерии. ТКМ значительно уменьшилась в одинаковой степени в обеих группах пациентов. Следует подчеркнуть, что этот эффект препарата был независим от антигипертензивного. Ступенчатый регрессионный анализ подтвердил, что параметры жесткости сонной артерии были в значительной степени связаны с дозировкой периндоприла, а не с динамикой изменения АД [29].

Если рассматривать атеросклероз как возраст-ассоциированное изменение сосудистой стенки, то периндоприл показал свою эффективность и в отношении этого параметра. В исследовании PERSPECTIVE (PERindopril'S Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by angiography and IntraVascular ultrasound Evaluation), являющемся частью рандомизированного многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования EUROPA (The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators), оценивалось влияние периндоприла на прогрессирование атеросклероза коронарных сосудов сердца с помощью количественной коронарной ангиографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных сосудов. По результатам исследования не было выявлено различий в изменении количественных показателей ангиографии и внутрисосудистого ультразвука коронарных сосудов после 3-летнего лечения между группами периндоприла и плацебо [30], но последующий анализ данных 118 пациентов показал, что влияние периндоприла на прогрессирование/регрессию коронарных бляшек зависело от степени кальцификации [31]. Таким образом, коронарные бляшки с отсутствием или небольшим содержанием кальция (0–25%) регрессировали при 3-летнем приеме периндоприла, но не изменялись у пациентов, принимавших плацебо (–0,33 против –0,03 соответственно; $p = 0,04$). Бляшки с умеренным (25–50%) и высоким (50–100%) содержанием кальция не регрессировали в обеих группах пациентов.

Эндотелиальная дисфункция — наиболее частое проявление старения сосудов. Улучшение функции эндотелия при лечении периндоприлом подтверждается рядом исследований. В сравнении с такими антигипертензивными препаратами, как телмисартан, нифедипин, амлодипин, атенолол и небиволол, периндоприл единственный продемонстрировал значимое ($p < 0,01$) улучшение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии ($с 0,25 \pm 0,10$ до $0,32 \pm 0,12$ мм) в исследовании L. Ghiadoni и соавторов (2003) [23].

В исследовании PERFECT (the PERindopril-Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial), являющемся частью исследования EUROPA,

оценивалась способность периндоприла улучшать эндотелиальную функцию у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. По результатам исследования, 36-месячное лечение периндоприлом в дозировке 8 мг/сут увеличило ЭЗВД плечевой артерии, индуцированную ишемией, с 2,6% до 3,3%, в то время как в группе плацебо ЭЗВД увеличилась с 2,8% до 3,0%. Таким образом, увеличение ЭЗВД плечевой артерии по результатам исследования было на 0,55% ($p = 0,23$) выше в группе периндоприла по сравнению с плацебо. Хотя увеличение ЭЗВД плечевой артерии было статистически незначимым, заранее установленная конечная точка 6-месячного изменения ЭЗВД от начального уровня была значимой для периндоприла (0,14%; $p < 0,05$), но не для плацебо (0,02%; $p = 0,74$). Это исследование дополнительно подтверждает положительное влияние периндоприла на функцию эндотелия [32].

В исследовании PERTIENT (PERindopril — Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial), также являющемся частью исследования EUROPA, где периндоприл улучшил функции эндотелия, усилив экспрессию белка / активность эндотелиальной синтазы NO на 19% и 27% соответственно ($p < 0,05$), снизив скорость апоптоза на 31% ($P < 0,05$), также наблюдались значительное снижение уровня ангиотензина II, увеличение концентрации брадикинина, уменьшение уровня сывороточного альфа-фактора некроза опухоли и увеличение уровня нитрита/нитрата ($p < 0,05$ для всех) [33].

Чтобы полностью предотвратить эндотелиальную дисфункцию, оптимальное лечение должно не только ингибировать воспаление и апоптоз, но также стимулировать выработку циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников (СЕРС), являющихся маркером регенерации эндотелия. В экспериментальных условиях было показано, что периндоприл увеличивает количество СЕРС у спонтанно гипертензивных крыс с ишемией задних конечностей, в то время как лозартан не влиял на количество СЕРС [34].

Имеются данные об эффективности других ИАПФ, помимо периндоприла, в снижении сосудистого старения. В исследовании BANFF (Brachial Artery Normalization of Forearm Function) было показано, что квинаприл, являясь ИАПФ с высокой аффинностью, значимо увеличивает ЭЗВД плечевой артерии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ЭЗВД увеличилась на 1,8%, $p < 0,02$). При этом ни лозартан, ни амлодипин, ни эналаприл значимого улучшения этого показателя не продемонстрировали [35]. Высокая эффективность квинаприла в восстановлении эндотелиальной функции обусловлена,

помимо его влияния на РААС и деградацию брадикинина, способностью восстанавливать работу ацетилхолиновых рецепторов и оказывать прямое модулирующее влияние на синтез эндотелиального фактора релаксации-NO [36].

Имеются некоторые данные об эффективности спираприла в восстановлении функции эндотелия по результатам вазодилатационных проб [37]. Также исследовалась клиническая ценность спираприла, в том числе его влияния на структуру сосудистой стенки. По результатам исследования было показано, что помимо снижения АД у пациентов с метаболическим синдромом наблюдалось улучшение таких возраст-ассоциированных параметров сосудистой стенки, как СРПВ и сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ, от англ. “cardio-ankle vascular index”, CAVI): СРПВ справа и слева снизилась с $14,5 \pm 0,4$ до $14,05 \pm 0,3$ м/с ($p = 0,001$) и с $14,91 \pm 0,5$ до $14,19 \pm 0,4$ м/с ($p = 0,005$) соответственно; индексы CAVI1 и L-CAVI1 снизились на 7,6% и 5,7% соответственно. При этом снижение АД не коррелировало с изменением СРПВ и CAVI, что говорит о влиянии спираприла на сосудистую стенку, которое не обусловлено его антигипертензивным эффектом [38].

Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что ИАПФ — одна из наиболее перспективных в отношении контроля процессов сосудистого старения группа антигипертензивных препаратов. Наиболее изученным препаратом в качестве геропротектора является периндоприл. Также имеются некоторые данные о положительных эффектах в отношении параметров сосудистого старения некоторых других ИАПФ (квинаприл, спираприл и другие).

Влияние блокаторов рецепторов к ангиотензину II на сосудистое старение

Исследования на лабораторных грызунах расширяют данные о влиянии блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) на сосудистое старение, показывая, что ингибирование РААС способствует увеличению продолжительности жизни и замедлению связанных с возрастом фенотипических и функциональных изменений в сердечно-сосудистой системе. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что активация тканевой РААС играет роль в старении сосудов, способствуя утолщению и ремоделированию интимы в крупных артериях, и связана с индукцией митохондриального окислительного стресса в сосудистой сети, развитием церебральных микрогеморрагий [39].

Плейотропная активность препаратов данного класса частично обусловлена тем, что при селективной блокаде АТ1-рецепторов ангиотензин на-

чинает в большей степени воздействовать на АТ2-рецепторы, что сопровождается вазодилатацией, угнетением пролиферации гладкомышечных клеток и натрийуретическим эффектом. Помимо блокады эффектов АТ2, опосредуемых рецепторами АТ1 сосудов и надпочечников, БРА препятствуют высвобождению норадреналина в синаптическую щель и вызывают снижение общего периферического сопротивления, расширение сосудов, натрийуретический и диуретический эффекты, усиление антиоксидантной защиты, уменьшение концентрации мочевой кислоты [40].

В многочисленных исследованиях установлено, что в процессах атерогенеза важную роль играют PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ — рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, гамма), стимуляция которых позволяет снизить уровень триглицеридов, оказывает антипролиферативное действие и улучшает функцию эндотелия. Будучи наиболее сильным стимулятором PPAR- γ , телмисартан активирует пролиферацию пероксисом и регулирует внутриклеточный метаболизм липидов и глюкозы, уменьшает воспаление, обладает антиоксидантными и антипролиферативными свойствами, что и предопределяет его положительное влияние на эндотелиальные сосудистые клетки, уровень глюкозы, триглицеридов, чувствительность к инсулину и антифибринозное действие в отношении поджелудочной железы. При длительном приеме телмисартан продемонстрировал способность уменьшать ТКИМ сонных артерий и объем крупных атеросклеротических бляшек [41]. В исследовании TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease), в котором 5926 пациентов в возрасте 55 лет и старше с непереносимостью ИАПФ в течение 56 месяцев получали телмисартан, отмечались снижение СРПВ и улучшение сосудистой эластичности [42].

Локально образование ангиотензина II увеличивается в стареющих артериях и способствует воспалительной и фиброзной активности гладкомышечных клеток и ремоделированию артериальной стенки. Были проведены эксперименты на изолированных хвостовых артериях молодых (3–4 месяца) и старых (22–24 месяцев) крыс F344, чтобы определить, способствует ли местная ренин-ангиотензиновая система дисфункции эндотелиальной дилатации при старении. В изолированных артериях блокада рецепторов АТ1 с помощью валсартана и лозартана не влияла на дилатацию в молодых артериях, но усиливала реакцию в старых артериях. Следовательно, вызванное старением нарушение ЭЗВД при старении обусловлено локальной внутрисосудистой ренин-ангиотензиновой системой [43].

В исследовании М. В. Яковлевой и соавторов (2019) о влиянии ИАПФ, сартанов и хирургической реваскуляризации на жесткость сосудистой стенки приняли участие 74 пациента с хроническими формами ишемической болезни сердца и с хронической болезнью почек в возрасте от 40 до 75 лет. Все пациенты получали дезагрегантную терапию, статины, β -адреноблокаторы. Дополнительно к этому 1-я группа получала ИАПФ, 2-я — сартаны, 3-й группе проводилось чрескожное коронарное вмешательство. Лабораторное и инструментальное обследование по протоколу выполнялось в 1-й день и через 12 недель от начала исследования. Региональную жесткость сосудистой стенки изучали с помощью объемной сфигмографии. Так, при консервативной терапии с применением ИАПФ (группа 1) за 12 недель наблюдения произошло уменьшение СРПВ на 2,3 %, в группе 3 — на 5,4 %, а при применении сартанов (группа 2) — на 15,7 % ($p < 0,05$) [44].

М. Janić и соавторы (2019) изучали влияние валсартана и флувастатина на экспрессию генов долголетия. В исследовании приняли участие 130 практически здоровых мужчин, которые принимали флувастатин, валсартан, комбинацию флувастатин-валсартан и плацебо. В начале и в конце периода лечения (день 0 и день 30) было произведено ультразвуковое измерение свойств стенок артерий (функция эндотелия, жесткость артерий). Было обнаружено, что комбинация низких доз флувастатина и валсартана улучшает характеристики артериальной стенки, связанные с повышенной экспрессией теломеразы и снижением воспаления, а также параметров окислительного стресса [45].

HaiYan Shan и соавторы (2014) отмечают положительное действие валсартана на вызванную старением дегенерацию аорты. В этом исследовании 40 стареющих крыс были случайным образом разделены на две группы: группу, которая не получала никакого лечения, и группу, которая принимала валсартан ежедневно в течение 6 месяцев. Структуру аорты анализировали гистологическим окрашиванием и электронной микроскопией. Лечение валсартаном значительно улучшило ультраструктуру эндотелиальных клеток аорты. У стареющих животных, получавших лечение валсартаном, в эндотелиальных клетках, в цитоплазме которых содержались многочисленные митохондрии, хорошо развитый комплекс Гольджи и много рибосом, появлялся рассеянный хроматин. Признаки дегенерации аорты уменьшились в группе лечения валсартаном по сравнению с группой старения, что указывает на то, что валсартан может играть роль в предотвращении развития старения аорты [46].

В 2012 году М. Lunder и соавторы в своем исследовании доказали, что возрастные изменения артериальной стенки у мужчин среднего возраста являются обратимыми и могут быть уменьшены с помощью кратковременного применения валсартана в низких дозах. В исследовании приняли участие 40 мужчин среднего возраста ($42,9 \pm 0,9$ года), которые получали плацебо или валсартан (20 мг в день) в течение 30 дней. Дилатацию, опосредованную потоком плечевой артерии, СРПВ и β -жесткость общей сонной артерии, измеряли с помощью зонда через 30 дней после 3 и 8 месяцев. В результате было выявлено увеличение потока плечевой артерии ($154,2 \pm 20,1$ %; $p < 0,001$) и снижение СРПВ и β -жесткости по сравнению с исходными значениями ($-6,9 \pm 1,0$ % и $-13,2 \pm 1,4$ %; оба $p < 0,01$) у пациентов, принимавших валсартан, тогда как значения в другой группе ($p < 0,001$ для всех параметров) оставались неизменными на протяжении всего исследования. Благоприятные эффекты снижались в течение нескольких месяцев после прекращения приема валсартана, они оставались значительными через 3 месяца и становились незначимыми через 8 месяцев. Благоприятные изменения были приписаны плейотропным эффектам валсартана, так как никаких изменений АД не было зарегистрировано [47].

Влияние терапии β -блокаторами на возраст-ассоциированные изменения сосудистой стенки

В-блокаторы — незаменимая в кардиологической практике группа препаратов, используемая на протяжении многих лет в лечении основных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Распространенность их применения обусловлена основными эффектами этой группы препаратов, а именно их антиангинальным, антигипертензивным, антиагрегационным и антиаритмическим действием.

Имеется также ряд исследований относительно влияния β -блокаторов на функцию эндотелия, являющуюся одним из основных показателей возраста сосудистой стенки. Особый интерес в этом аспекте представляет небиволол, являющийся высоко-селективным β_1 -адреноблокатором со свойствами $\beta_2,3$ -агониста, а также обладающий способностью участвовать в синтезе эндотелиоцитами NO и рядом других свойств, обуславливающих его вазопротективный эффект. В ряде исследований было показано, что небиволол улучшает ЭЗВД реакции у пациентов с эссенциальной гипертензией. В частности, небиволол в сочетании с бендрофлуазидом значимо ($p < 0,001$) увеличивал у пациентов с эссенциальной АГ как стимулированное, так и базальное высвобождение эндотелиального NO, тогда как при той же степени контроля АД атенолол/бендрофлуазид

не оказывали влияния на биологическую активность NO. Было показано, что небиволол может обеспечить дополнительную защиту сосудов при лечении АГ [48]. В исследовании R. J. Zepeda и соавторов (2012) небиволол и карведилол показали на 7,3 % и 8,1 % соответственно более высокую ЭЗВД по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$) у пациентов с эссенциальной АГ. Кроме того, небиволол увеличил концентрацию диоксида азота в плазме после лечения на 62,1 %, чего не продемонстрировал карведилол. Небиволол также показал более выраженные вазопротективные свойства в отношении лечения гипертонической болезни у курильщиков в сравнении с карведилолом и целипрололом [49].

Влияние небиволола на функцию эндотелия, по-видимому, опосредуется увеличением выделения NO и снижением протромботических уровней в крови фибриногена, гомоцистеина и ингибитора активатора плазминогена-1, особенно у курильщиков. А. Е. Пристром и А. Е. Гайшун (2012) проводили исследование небиволола и бисопролола в отношении влияния на эластичность и растяжимость сосудов у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, перенесших интракоронарное стентирование. По результатам данного исследования, через 4 месяца от начала лечения было установлено, что в обеих группах пациентов, принимавших небиволол (1-я группа) и бисопролол (2-я группа) наблюдались положительные изменения оценок растяжимости и эластичности общей сонной артерии. Однако только в первой группе пациентов наблюдались статистически значимые улучшения параметров растяжимости и эластичности, в то время как во второй группе эти эффекты были обусловлены прежде всего антигипертензивным действием препарата [50].

Другим перспективным представителем данного класса препаратов является карведилол, неселективный антагонист β_1 и β_2 со свойствами α -антагониста, который также улучшает эндотелийзависимые ответы у пациентов с эссенциальной гипертензией. Комбинация карведилола с ИАПФ оказывает более благоприятное влияние на функцию эндотелия, чем каждый препарат отдельно у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением [51].

Имеются некоторые данные о положительных эффектах метопролола в отношении сосудистого старения. Метопролол — селективный β_1 -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности, имеющий слабое мембраностабилизирующее действие. В. Э. Олейниковым и соавторами (2011) проводилось открытое простое проспективное исследование, целью которого, в частности, было оценить влияние 24-недельной терапии метопрололом в дозировке 50–200 мг/сут на

артериальную жесткость у больных с АГ 1-й и 2-й степени. По результатам исследования, препарат значительно снизил показатели сосудистой жесткости. СРПВ в артериях преимущественно эластического типа снизилась справа и слева на 6,5 % и 6 % соответственно, в артериях мышечного типа на 16,3 %. Статистически значимая ($p < 0,01$) динамика СЛСИ (CAVI 1 и L-CAVI снизились на 7 % и 11,2 %) свидетельствует, что регресс сосудистой жесткости не зависел от снижения АД [52]. Жесткость артериальной стенки — не единственный возможный путь влияния метопролола на старение сосудистой стенки. Также в исследовании Maryam Majidinia и соавторов (2016) месячный прием метопролола в дозировке 100 мг/сут улучшил биохимические показатели эндотелиальной функции у пациентов с кардиальным синдромом Х. При этом эндотелиальная функция была оценена на основе биохимической оценки уровня таких эндогенных веществ, высвобождаемых из эндотелиальных клеток, как Е-селектин, эндотелин и молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 (vascular cell adhesion molecule, sVCAM-1) [53]. С другой стороны, трехмесячный прием метопролола сукцината в аналогичной дозировке в отличие от небиволола не показал эффективности в отношении увеличения другого маркера эндотелиальной дисфункции — тканевого активатора плазминогена у пациентов с повышенным АД [54].

Имеется ряд исследований, подтверждающих антиатеросклеротические эффекты метопролола, в частности, исследование β -Blocker Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS), целью которого являлось изучение влияния 36-месячной терапии метопрололом сукцинатом в дозировке 25 мг/сут на прогрессирование показателя ТКМ в правой общей сонной артерии у клинически здоровых пациентов. По результатам исследования, терапия метопрололом снизила прогрессирование показателя максимальной ТКМ в луковице сонной артерии через 18 и 36 месяцев в сравнении с плацебо (–0,09 против –0,023 мм; $p = 0,004$ и –0,044 против –0,003; $p = 0,014$ соответственно), чего не продемонстрировал флувастатин [55]. Антиатеросклеротический эффект метопролола сукцината также был продемонстрирован в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ELVA (Effect of Long-Term Treatment of Metoprolol CR/XL on Surrogate Variables for Atherosclerotic Disease). Целью данного исследования являлась проверка гипотезы о том, что метопролола сукцинат при назначении пациентам с гиперхолестеринемией при сопутствующей гиполипидемической терапии обеспечивает дополнительный антиатеросклеротический эффект. По результатам исследования, наблюдалось весьма

значительное снижение ТКМ в луковиче сонной артерии в группе метопролола сукцината в сравнении с плацебо после 1 года лечения ($-0,08$ против $-0,01$ мм; $p = 0,004$) и после 3 лет наблюдения ($-0,06$ против $+0,03$ мм; $p = 0,011$) [56].

Несмотря на то, что этот тип β -блокаторов продемонстрировал эффективность в улучшении показателей артериальной жесткости, данных о влиянии метопролола на функцию эндотелия крайне мало, и в большинстве случаев препарат оказывался неэффективен в отношении этого показателя сосудистого старения.

Влияние терапии блокаторами кальциевых каналов на возраст-ассоциированные изменения сосудистой стенки

Рассмотрим влияние различных представителей вазотропных, то есть дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БКК) на старение сосудистой стенки. Эта группа препаратов недостаточно изучена в этом аспекте, но в большинстве своем влияние дигидропиридиновых БКК опосредуется антиоксидантной активностью некоторых представителей этого класса антигипертензивных препаратов. Снижая процессы перекисного окисления липидов, а значит, и снижая продукцию аденозинфосфат-киназы, данные препараты обуславливают защиту эндотелиоцитов сосудистой стенки, являющихся ключевым звеном в регуляции сосудистого тонуса и процессов, ассоциированных со старением сосудистой стенки. К числу таких представителей относятся никардипин и нифедипин, которые защищают от гибели в результате оксидативного стресса эндотелиальные клетки и потерю ими глутатиона, что было продемонстрировано в исследованиях *ex vivo*, где также было показано, что бенидипин предотвращает повреждение, вызываемое лизофосфатидилхолином (компонент окисленных липопротеинов низкой плотности), а также препятствует образованию под его действием активных форм кислорода в эндотелиальных клетках аорты человека [57].

Кроме того, было показано, что некоторые дигидропиридины, такие как амлодипин, азелнидипин и нифедипин, оказывают противовоспалительное действие, о чем свидетельствует снижение уровня С-реактивного белка, интерлейкина-6, а также снижение активации лейкоцитов, что было продемонстрировано в ряде исследований [58, 59]. Также была показана эффективность амлодипина и его комбинации с ингибитором ренина алискиреном в улучшении эндотелиальной функции у пациентов с гипертонической болезнью. Такие эффекты были опосредованы способностью препарата воздействовать на процессы высвобождения эндотелиального

фактора релаксации — NO, а также его противовоспалительным эффектом. Кроме того, в исследовании на крысах было показано, что комбинация статинов с БКК (аторвастатин + амлодипин) вызывает более благоприятные сосудистые эффекты, включая улучшение эндотелиальной функции, чем каждое лекарственное средство по отдельности [60, 61].

Влияние других антигипертензивных препаратов и их комбинаций на старение сосудов

В исследовании 19257 пациентов ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) двойным слепым методом сравнивали влияние лечения АГ. Пациенты получали следующие схемы лечения: 1) назначение β -адреноблокатора атенолола с присоединением при необходимости тиазидного диуретика бендрофлуметиазида; 2) назначение БКК амлодипина с присоединением при необходимости ИАПФ периндоприла. Целью было АД менее 140/90 мм рт. ст. Исследование было прекращено досрочно, поскольку «новая» для того времени медикаментозная комбинация БКК + ИАПФ (амлодипин + периндоприл) убедительно опередила «классическое» сочетание β -адреноблокатор + диуретик (атенолол + бендрофлуметиазид) по положительному влиянию на смертность от сердечно-сосудистых причин. У пациентов, получавших комбинацию амлодипина с периндоприлом, центральное аортальное давление было на 4,3 мм рт. ст. ниже ($p < 0,0001$), чем у пациентов, получавших атенолол в комбинации с диуретиком бендрофлуметиазидом. Было сделано заключение, что более высокое центральное АД на фоне терапии комбинацией β -адреноблокатор $\pm$ диуретик может быть обусловлено различиями во влиянии на характеристики отраженной волны, значения которой были выше в группе, получавшей такую комбинацию антигипертензивных препаратов вследствие брадикардии и периферической вазоконстрикции [62].

В исследовании Е. Д. Головановой (2008) проводилось изучение влияния терапии индапамидом на жесткость сосудистой стенки. В исследовании приняло участие 88 пациентов в возрасте 30–59 лет. Регистрировали систолическое АД, диастолическое АД, СРПВ и индексы CAVI, позволяющие оценивать истинную «жесткость» сосудов смешанного (CAVI R и L) и эластического типов (CAVI 2) вне зависимости от уровня АД. Пациенты были разделены на 3 группы с назначением исследуемых препаратов: индапамид, метопролол и комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом на 6 месяцев. В результате индапамид продемонстрировал высокую эффективность в отношении уменьшения жесткости сосудов, смешанного и эластического

типов, причем биологический возраст сосудов также снизился на 5,2 года [63].

В исследовании Ж. Д. Кобалава с соавторами (2006) монотерапия индапамидом в течение 12 недель у лиц с АГ старше 80 лет не привела к снижению показателей жесткости, что свидетельствует о необратимости этого процесса у лиц старческого возраста. Положительный результат монотерапии индапамидом в течение 6 месяцев у пациентов с АГ в зрелом возрасте доказывает обратимость процессов ремоделирования сосудистой стенки как минимум до 60-летнего возраста [64].

Заключение

Комплексная оценка состояния сосудистой стенки по параметрам функции эндотелия и жесткости артерий с определением сосудистого возраста у пациентов с АГ является важным диагностическим исследованием, необходимым не только для назначения подходящих препаратов для антигипертензивной терапии, но и для профилактики ССЗ. На величину сосудистого возраста оказывает влияние уровень систолического АД как у здоровых лиц, так и у пациентов с АГ. На старение сосудов также влияют абдоминальное ожирение, нарушение углеводного и липидного обмена. Вовремя подобранное эффективное лечение данных патологий способствует предотвращению серьезных последствий. Как показывают исследования, препараты, относящиеся к блокаторам РААС, ИАПФ, БРА, β-адреноблокаторам, диуретикам, БКК, наряду со снижением АД препятствуют ремоделированию сосудистой стенки, способствуя улучшению ее эндотелиальной функции, снижению жесткости. Также препараты данных групп эффективно используются для уменьшения рисков развития ССЗ и профилактики синдрома раннего сосудистого старения. Следовательно, целесообразно проведение исследований для разработки стратегий, препятствующих ремоделированию сердечно-сосудистой системы.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–71. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2
2. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Россий-

ский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines* 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. In Russian].

3. Демографический ежегодник России. 2019. Стат. сб. Росстат. М. 2019. 263 с. [The Demographic Yearbook of Russia. Rosstat. M. 2019. 263 p. In Russian].

4. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. The role of ankle brachial index and carotid intima-media thickness in vascular risk stratification. *Curr Opin Cardiol*. 2010;25(4):394–398. doi:10.1097/hco.0b013e328338c109

5. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318–1327. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.061

6. Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension*. 2011;57(3):363–369. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.167015

7. Стражеско И. Д., Ткачева О. Н., Акашева Д. У., Дудинская Е. Н., Агальцов М. В., Кругликова А. С. и др. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 2. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(3):244–252. [Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU, Dudinskaya EV, Agaltsov MV, Kruglikova AS et al. Correlations of different structural and functional characteristics of arterial wall with traditional cardiovascular risk factors in healthy people of different age. Part 2. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii* = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(3):244–252. In Russian].

8. Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S. Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J*. 2013;34(30):2368–2380. doi:10.1093/eurheartj/ehs380

9. Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circ Res*. 2015;116(6):1007–1021. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303596

10. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension*. 2005;45(6):1050–1055. doi:10.1161/01.HYP.0000164580.39991.3d

11. Nilsson PM, Boutouyrie P, Cunha P, Kotsis V, Narkiewicz K, Parati G et al. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J Hypertens*. 2013;31(8):1517–1526. doi:10.1097/HJH.0b013e328361e4bd

12. Laslett LJ, Alagona P, Clark BA, Drozdzda JP, Saldivar F, Wilson SR et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25 Suppl):S1–S49. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.002

13. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension*. 2009;54(1):3–10. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129114

14. Mitchell GF. Arterial stiffness and wave reflection: biomarkers of cardiovascular risk. *Artery Res*. 2009;3(2):56–64. doi:10.1016/j.artres.2009.02.002

15. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;43(6):1239–1245. doi:10.1161/01.HYP.0000128420.01881.aa

16. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, Wright JG, Muller DC, Fleg JL et al. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(14):1377–1383. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.065
17. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, Rudnicki A, Benetos A, London GM et al. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int*. 2001;59(5):1834–1841. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.0590051834.x
18. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, Roman MJ, Safar ME, Smulyan H et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy a consensus document. *Hypertension*. 2007;50(1):154–160. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.090068
19. Feber J, Ahmed M. Hypertension in children: new trends and challenges. *Clin Sci (Lond)*. 2010;119(4):151–161. doi:10.1042/CS20090544
20. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(7):1219–1224. doi:10.1007/s00467-009-1200-3
21. Ferreira I, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Seidell JC, Stehouwer CD. Current and adolescent body fatness and fat distribution: relationships with carotid intima-media thickness and large artery stiffness at the age of 36 years. *J Hypertens*. 2004;22(1):145–155. doi:10.1097/00004872-200401000-00024
22. Petersen KS, Blanch N, Keogh JB, Clifton PM. Effect of weight loss on pulse wave velocity: systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(1):243–252. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304798
23. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, Kardasz I, Huang Y, Taddei S et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension*. 2003;41(6):1281–1286. doi:10.1161/01.HYP.0000070956.57418.22
24. Taddei S, Bortolotto L. Unraveling the pivotal role of bradykinin in ACE inhibitor activity. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(5):309–321. doi:10.1007/s40256-016-0173-4.
25. Ceconi C, Francolini G, Bastianon D, Gitti GL, Comini L, Ferrari R. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007;21(6):423–429. doi:10.1007/s10557-007-6068-5
26. Сиренко Ю. Н., Рековец О. Л., Кушнир С. Н., Торбас Е. Сравнительная эффективность эналаприла и периндоприла по влиянию на центральное артериальное давление и упруго-эластические свойства артерий у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2016;2(46):101–112. [Sirenko JuN, Rekovec OL, Kushnir SN, Torbas E. Comparative efficiency of enalapril and perindopril in terms of the effect on central blood pressure and elastic properties of arteries in patients with mild to moderate hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;2(46):101–112. In Russian].
27. Недогода С. В., Палашкин Р. В., Ледяева А. А., Чумачек Е. В., Смирнова В. О., Хрипаева В. Ю. Предупреждение раннего сосудистого старения при ожирении на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. *Доктор. Ру*. 2016;11(128):5–9. [Nedogoda SV, Palashkin RV, Ledjaeva AA, Chumachyok EV, Smirnova VO, Khripaeva VYu. Preventing early vascular aging in obese patients who are receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Doctor.Ru*. 2016;11(128):5–9. In Russian].
28. Стражеско И. Д. Возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки: взаимосвязь с гормонально-метаболическим статусом и биологией теломер. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2019. URL: <https://www.dissercat.com/content/vozrast-assotsiirovannye-izmeneniya-arterialnoi-stenki-vzaimosvyaz-s-gormonalno-metaboliches>
29. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, Joannides R, Balkestein E, Katsahian S et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension*. 2006;48(1):80–86. doi:10.1161/01.HYP.0000224283.76347.8c
30. Rodriguez-Granillo GA, Vos J, Bruining N, Garcia-Garcia HM, Winter S, Ligthart JMR et al. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the perindopril's prospective effect on coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation [PERSPECTIVE] study). *Am J Cardiol*. 2007;100(2):159–163. doi:10.1016/j.amjcard.2007.02.073
31. Bruining N, de Winter S, Roelandt JR, Rodriguez-Granillo GA, Heller I, van Domburg RT et al. Coronary calcium significantly affects quantitative analysis of coronary ultrasound: importance for atherosclerosis progression/regression studies. *Coron Artery Dis*. 2009;20(6):409–414. doi:10.1097/MCA.0b013e32832fa9b8
32. Bots ML, Remme WJ, Lüscher TF, Fox KM, Bertrand M, Ferrari R et al. ACE inhibition and endothelial function: main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007;21(4):269–279. doi:10.1007/s10557-007-6041-3
33. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, Simoons ML, Bertrand M, Parrinello G et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res*. 2007;73(1):237–246. doi:10.1016/j.cardiores.2006.10.021
34. You D, Cochain C, Loinard C, Vilar J, Mees B, Duriez M et al. Hypertension impairs postnatal vasculogenesis: role of antihypertensive agents. *Hypertension*. 2008;51(6):1537–1544. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.109066
35. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):60–66. doi:10.1016/s0735-1097(99)00537-9
36. De Gennaro Colonna V, Rossoni G, Rigamonti A, Bonomo S, Manfredi B, Berti F et al. Enalapril and quinapril improve endothelial vasodilator function and aortic eNOS gene expression in L-NAME-treated rats. *Eur J Pharmacol*. 2002;450(1):61–6. doi:10.1016/S0014-2999(02)02046-0
37. Леонова М. В., Демидова М. А., Тарасов А. В., Белоусов Ю. Б. Гипотензивная, органопротективная и метаболическая эффективность спираприла у больных артериальной гипертензией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2005;1(2):4–8. [Leonova MV, Demidova MA, Tarasov AV, Belousov Ju B. Antihypertensive, organoprotective and metabolic efficacy of Spirapril in hypertensive patients. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2005;1(2):4–8. In Russian].
38. Олейников В. Э., Матросова И. Б., Томашевская Ю. А., Герасимова А. С. Влияние ингибитора АПФ квадроприла на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки при метаболическом синдроме и эссенциальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2006;58(2):36–41. [Olejnikov VJe, Matrosova IB, Tomashevskaja JuA, Gerasimova AS. The impact of ACE inhibitor Quadropil on structural and functional properties of vascular wall in metabolic syndrome and essential hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2006;58(2):36–41. In Russian].

39. Ungvari Z, Tarantini S, Donato AJ, Galvan V, Csiszar A. Mechanisms of vascular aging. *Circ Res*. 2018;123(7):849–867. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311378
40. Подзолков В. И., Писарев М. В., Затеишчикова Д. А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: рациональный выбор с учетом влияния на кардиоваскулярный риск и сопутствующие заболевания. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(11):89–95. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-89-95 [Podzolkov VI, Pisarev MV, Zateyshchikova DA. Angiotensin receptor blockers: rational prescription tailored to the cardiovascular risk and comorbidities. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(11):89–95. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-89-95. In Russian].
41. Недогода С. В. PPAR- γ -активация — ключевое преимущество телмисартана и его комбинаций. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2016;1. [Nedogoda SV. PPAR- γ -activation is a key benefit of telmisartan and its combinations. *Atmosphere. Novosti Kardiologii = Cardiology news*. 2016;1. In Russian].
42. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2008;372(9647):1384]. *Lancet*. 2008;372(9644):1174–1183. doi:10.1016/S0140-6736(08)61242-8
43. Flavahan S, Chang F, Flavahan NA. Local renin-angiotensin system mediates endothelial dilator dysfunction in aging arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;311(3):H849–H854. doi:10.1152/ajpheart.00422.2016
44. Яковлева М. В., Прибылов С. А., Прибылова Н. Н. Влияние ИАПФ, сартанов и хирургической реваскуляризации на жесткость сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической болезнью почек. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(3):12–19. doi:10.21626/vestnik/2019-3/02 [Yakovleva MV, Pribylov SA, Pribylova NN. Effect of ACE inhibitors, sartans and surgical revascularization on the rigidity of the vascular wall in patients with coronary heart disease in combination with chronic kidney disease. *Kyrskiy Nauchno-prakticheskiy Vestnik "Chelovek i ego Zdorovie" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and his health"*. 2019;(3):12–19. doi:10.21626/vestnik/2019-3/02. In Russian].
45. Janić M, Lunder M, Novaković S, Škerl P, Šabović M. Expression of longevity genes induced by a low-dose fluvastatin and valsartan combination with the potential to prevent/treat "Aging-Related Disorders". *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1844. doi:10.3390/ijms20081844
46. Shan H, Zhang S, Li X, Yu K, Zhao X, Chen X et al. Valsartan ameliorates ageing-induced aorta degeneration via angiotensin II type 1 receptor-mediated ERK activity. *J Cell Mol Med*. 2014;18(6):1071–1080. doi:10.1111/jcmm.12251
47. Lunder M, Janić M, Sabovic M. Reduction of age-associated arterial wall changes by low-dose valsartan. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(6):1243–1249. doi:10.1177/1741826711423104
48. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation*. 2001;104(5):511–514. doi:10.1161/hc3001.094207
49. Zepeda RJ, Castillo R, Rodrigo R, Prieto JC, Aramburu I, Brugere S et al. Effect of carvedilol and nebivolol on oxidative stress-related parameters and endothelial function in patients with essential hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012;111(5):309–316. doi:10.1111/j.1742-7843.2012.00911.x
50. Пристром А. М., Гайшун Е. И. Влияние β -адреноблокаторов на растяжимость и эластичность общей сонной артерии пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, перенесших интракоронарное стентирование. *Медицинские новости*. 2012;6. [Pristrom AM, Gaishun EI. Effect of β -blockers on the extensibility and elasticity of the common carotid artery in patients with chronic ischemic heart disease who underwent intracoronary stenting. *Meditsinskiye Novosti = Medical News*. 2012;6. In Russian].
51. Kelly AS, Gonzalez-Campoy JM, Rudser KD, Katz H, Metzger AM, Thalin M et al. Carvedilol-lisinopril combination therapy and endothelial function in obese individuals with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(2):85–91. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00569.x
52. Олейников В. Э., Матросова И. Б., Томашевская Ю. А., Гусаковская Л. И., Мельникова Е. А. Влияние терапии метопрололом на артериальную ригидность. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011;7(6):685–689. doi:10.20996/1819-6446-2011-7-6-685-689 [Oleynikov VE, Matrosova IB, Tomashevskaya YA, Gusakovskaya LI, Melnikova EA. Effect of metoprolol therapy on the arterial stiffness. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(6):685–689. In Russian].
53. Majidinia M, Rasmi Y, Khadem Ansari MH, Seyed-Mohammadzad M, Saboory E, Shirpoor A. Metoprolol improves endothelial function in patients with cardiac syndrome X. *Iran J Pharm Res*. 2016;15(3):561–566.
54. Stauffer BL, Dow CA, Diehl KJ, Bammert TD, Greiner JJ, DeSouza CA. Nebivolol, but not metoprolol, treatment improves endothelial fibrinolytic capacity in adults with elevated blood pressure. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e007437. doi:10.1161/JAHA.117.007437
55. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: main results from the Beta-blocker Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation*. 2001;103(13):1721–1726. doi:10.1161/01.cir.103.13.1721
56. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J, Schmidt C, Olofsson SO, Bondjers G. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study. *Stroke*. 2002;33(2):572–577. doi:10.1161/hs0202.102332
57. Matsubara M, Hasegawa K. Benidipine, a dihydropyridine-calcium channel blocker, prevents lysophosphatidylcholine-induced injury and reactive oxygen species production in human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2005;178(1):57–66. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.020
58. Fukao K, Shimada K, Hiki M, Kiyonagi T, Hirose K, Kume A et al. Effects of calcium channel blockers on glucose tolerance, inflammatory state, and circulating progenitor cells in non-diabetic patients with essential hypertension: a comparative study between azelnidipine and amlodipine on glucose tolerance and endothelial function — a crossover trial (AGENT). *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:79. doi:10.1186/1475-2840-10-79
59. Yasu T, Kobayashi M, Mutoh A, Yamakawa K, Momomura S, Ueda S. Dihydropyridine calcium channel blockers inhibit non-esterified-fatty-acid-induced endothelial and rheological dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2013;125(5):247–255. doi:10.1042/CS20120311
60. Okamura T, Tawa M, Geddaya A, Shimosato T, Iwasaki H, Shintaku H et al. Effects of atorvastatin, amlodipine, and their combination on vascular dysfunction in insulin-resistant rats. *J Pharmacol Sci*. 2014;124(1):76–85. doi:10.1254/jphs.13178fp
61. Zhou MS, Tian R, Jaimes EA, Raj L. Combination therapy of amlodipine and atorvastatin has more beneficial vascular effects than monotherapy in salt-sensitive hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27(6):873–880. doi:10.1093/ajh/hpt272

62. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895–906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1

63. Голованова Е. Д. Ремоделирование сосудов и вариабельность сердечного ритма при фармакотерапии артериальной гипертензии различными средствами. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008;4(1):62–66. doi:10.20996/1819-6446-2008-4-1-62-66 [Golovanova ED. Vascular remodeling and heart rate variability in pharmacotherapy of arterial hypertension by various means. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii* = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2008;4(1):62–66. doi:10.20996/1819-6446-2008-4-1-62-66. In Russian].

64. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Маркова М. А., Виллеваальде С. В. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий. КВТиП. 2006;5(6):10–16. [Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Markova MA, Villevalde SV. High systolic pressure: emphasis on the elastic properties of arteries. *КВТиП*. 2006;5(6):10–16. In Russian].

Информация об авторах

Дудинская Екатерина Наильевна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией возрастных метаболических и эндокринных нарушений ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7891-6850, e-mail: katharina.gin@gmail.com;

Мачехина Любовь Викторовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории возрастных метаболических и эндокринных нарушений ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2028-3939, e-mail: mlv66@list.ru;

Ерусланова Ксения Алексеевна — научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистого старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0048-268X, e-mail: kae.07@mail.ru;

Доготарь Олеся Александровна — кандидат медицинских наук, доцент Центра симуляционного обучения Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, ORCID: 0000-0002-2349-8740, e-mail: dogotar-0a@rudn.ru;

Рыльцева Лидия Павловна — студентка 4-го курса Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, ORCID: 0000-0001-6153-360X, e-mail: rylceva.lida@gmail.com;

Лызлова Наталия Юрьевна — студентка 4-го курса Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, ORCID: 0000-0003-0140-3509, e-mail: lyzlova.nataliya@mail.ru;

Щепин Николай Алексеевич — студент 4-го курса Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, ORCID: 0000-0002-4089-3144, e-mail: kolia.shchepin@yandex.ru;

Котовская Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1628-5093, e-mail: kotovskaya@bk.ru.

Author information

Ekaterina N. Dudinskaya, MD, PhD, Head, Laboratory of Age-related Endocrine and Metabolic Diseases, Gerontology Research Centre, Pirogov Russian National Medical Research University, ORCID: 0000-0001-7891-6850, e-mail: katharina.gin@gmail.com;

Lubov V. Matchekhina, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of Age-related Endocrine and Metabolic Diseases, Gerontology Research Centre, Pirogov Russian National Medical Research University, ORCID: 0000-0002-2028-3939, e-mail: mlv66@list.ru;

Kseniya A. Eruslanova, MD, Junior Research Fellow, Laboratory of Cardiovascular Ageing, Gerontology Research Centre, Pirogov Russian National Medical Research University, ORCID: 0000-0003-0048-268X, e-mail: kae.07@mail.ru;

Olesia A. Dogotar, MD, PhD, Associate Professor, Medical Institute Simulation Training Center, RUDN University, ORCID: 0000-0002-2349-8740, e-mail: dogotar-0a@rudn.ru;

Lidia P. Ryltseva, Student, RUDN University, ORCID: 0000-0001-6153-360X, e-mail: rylceva.lida@gmail.com;

Nataliya Y. Lyzlova, Student, RUDN University, ORCID: 0000-0003-0140-3509, e-mail: lyzlova.nataliya@mail.ru;

Nikolay A. Shchepin, Student, RUDN University, ORCID: 0000-0002-4089-3144, e-mail: kolia.shchepin@yandex.ru;

Yuliya V. Kotovskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director, Gerontology Research Centre, Pirogov Russian National Medical Research University, ORCID: 0000-0002-1628-5093, e-mail: kotovskaya@bk.ru.