

Учредитель
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Минздрава России



Издатель
Общероссийская **АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Конради А. О. (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)
Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР
Виллевальде С. В. (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ
Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)
Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)
Атьков О. Ю. (Москва)
Багров А. Я. (Санкт-Петербург)
Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)
Бассетти К. (Швейцария)
Галявич А. С. (Казань)
Драпкина О. М. (Москва)
Калинина А. М. (Москва)
Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)
Карпов Р. С. (Томск)
Кобалава Ж. Д. (Москва)
Козиолова Н. А. (Пермь)
Котовская Ю. В. (Москва)
Либис Р. А. (Оренбург)
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)
Наркевич К. (Польша)
Небиеридзе Д. В. (Москва)
Недогода С. В. (Волгоград)
Орлов С. Н. (Москва)
Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)
Симонова Г. И. (Новосибирск)
Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)
Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)
Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)
Гапон Л. И. (Тюмень)
Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)
Дупляков Д. В. (Самара)
Лазебник Л. Б. (Москва)
Лакатта Э. (США)
Мартынов А. И. (Москва)
Ощепкова Е. В. (Москва)
Панов А. В. (Санкт-Петербург)
Стессен Ж. (Бельгия)
Хамет П. (Канада)
Шальнова С. А. (Москва)
Шапиро Д. (США)

издается с 1995 года

ISSN 1607-419X (печатная версия)
ISSN 2411-8524 (электронная версия)

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-87594 от 10 июня 2024 г.
Выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в международную
базу цитирования Scopus
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский
индекс научного цитирования
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Russian Science
Citation Index

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5 000 экземпляров

Директор по маркетингу
Таничева А. А.

Главный бухгалтер
Шапсон М. В.

Технический редактор
Новоселова К. О.

Корректор
Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка
Морозов П. В.

Архив номеров: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
на сайте Научной электронной библиотеки
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:
htn.almazovcentre.ru
Переписка с авторами:
ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:
ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,
по каталогу ГК «Урал-Пресс»:
подписной индекс 36876,
<https://www.ural-press.ru>.
Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.
Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале
с коммерческой целью, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Почтовый адрес редакции:
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8 (812) 702-37-33.
E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

18+

Founder
Almazov National
Medical Research Centre



Publisher
All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

A. O. Konradi (St Petersburg)

VICE-EDITORS

E. I. Baranova (St Petersburg)

V. A. Tsyrlin (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

S. V. Villevalde (St Petersburg)

SCIENTIFIC EDITORS

L. S. Korostovtseva (St Petersburg)

L. G. Ratova (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

A. N. Alekhin (St Petersburg)
O. Y. Atkov (Moscow)
A. Y. Bagrov (St Petersburg)
E. R. Barantsevich (St Petersburg)
C. L. Bassetti (Switzerland)
A. S. Galyavich (Kazan)
O. M. Drapkina (Moscow)
A. M. Kalinina (Moscow)
M. A. Karpenko (St Petersburg)
R. S. Karpov (Tomsk)
Zh. D. Kobalava (Moscow)
N. A. Koziolova (Perm)
Y. V. Kotovskaya (Moscow)
R. A. Libis (Orenburg)
O. M. Moiseeva (St Petersburg)
K. Narkiewicz (Poland)
D. V. Nebieridze (Moscow)
S. V. Nedogoda (Volgograd)
S. N. Orlov (Moscow)
N. N. Petrishchev (St Petersburg)
G. I. Simonova (Novosibirsk)
V. N. Khirmanov (St Petersburg)
S. B. Shustov (St Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL

G. P. Arutyunov (Moscow)
B. B. Bondarenko (St Petersburg)
V. A. Dobronravov (St Petersburg)
D. V. Duplyakov (Samara)
L. I. Gapon (Tyumen)
P. Hamet (Canada)
E. Lakatta (USA)
L. B. Lazebnik (Moscow)
A. I. Martynov (Moscow)
E. V. Oschepkova (Moscow)
A. V. Panov (St Petersburg)
S. A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (USA)
J. A. Steassen (Belgium)

SINCE 1995

ISSN 1607-419X (printed)
ISSN 2411-8524 (online)

Registration certificate
PI# FS77-87594
dated June 10, 2024, issued
by Federal Supervisory Service
on Mass Media, Information Technologies
and Mass Communication
(Roskomnadzor)

The Journal is included in Scopus.
The Journal is recommended by the High
Attestation Commission as one
of the leading scientific journals
for publications.
The Journal is included
in the Russian Citation Index.
The Journal is included
in Russian Science Citation Index.

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies

Director on Marketing Tanicheva A. A.
General Accountant Shapson M. V.
Technical editor Novoselova K. O.
Proofreader Afanasieva O. V.
Makeup Morozov P. V.

Archive: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru,
web-site of Scientific Electronic Library
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Article submission and guidelines:
htn.almazovcentre.ru

Subscription: www.ahleague.ru, a
ccording to the catalog of the Ural-Press
Group of Companies:
subscription index 36876,
<https://www.ural-press.ru>.
Direct mailing to specialists.

Copyright © 2015. For commercial reuse,
distribution, and reproduction, please,
contact ag_journal@almazovcentre.ru.
Non-commercial reuse, distribution,
and reproduction provided the original
work is properly cited, is permitted.

Editorial office: 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341 Russia.
Phone: 8 (812) 702-37-33.
E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

Содержание

- 132** Плисс М. Г., Кузьменко Н. В.,
Цырлин В. А. **Метаанализ
экспериментальных исследований
влияния монотерапии мелатонином
на параметры гемодинамики
нормотензивных и гипертензивных
крыс**
- 159** Борщев Ю. Ю., Сонин Д. Л.,
Минасян С. М., Процак Е. С.,
Семенова Н. Ю., Галагудза М. М.
**Роль кишечной микробиоты
в развитии артериальной гипертензии:
механизмы и терапевтические мишени**
- 174** Гончарова Н. С., Лапшин К. Б.,
Матакаева Ж. А., Андреева Е. М.,
Моисеева О. М. **Клиническое значение
вазореактивности у пациентов
с легочной артериальной гипертензией:
новый взгляд на хорошо забытое**
- 185** Ветошкин А. С., Шуркевич Н. П.,
Гапон Л. И., Карева М. А.
**Перспективный сравнительный анализ
динамики показателей суточного
мониторирования артериального
давления у пациентов с артериальной
гипертензией, перенесших COVID-19
в условиях арктической вахты**
- 198** Рязанов А. С., Мельникова Л. В.,
Макаровская М. В., Кечина О. В.
**Эффективность
сакубитрила/валсартана
по сравнению с валсартаном
у пациентов с артериальной
гипертензией**

Content

- 132** Pliss M. G., Kuzmenko N. V.,
Tsyrlin V. A. **Meta-analysis of experimental
studies of the effect of melatonin
monotherapy on hemodynamic parameters
in normotensive and hypertensive rats**
- 159** Borschev Yu.Yu., Sonin D. L.,
Minasian S. M., Protsak E. S.,
Semenova N.Yu., Galagudza M. M.
**The role of intestinal microbiota
in the development of arterial hypertension:
mechanisms and therapeutic targets**
- 174** Goncharova N. S., Lapshin K. B.,
Matakaeva Zh.A., Andreeva E. M.,
Moiseeva O. M. **Clinical significance
of vasoreactivity in patients with pulmonary
arterial hypertension: a new glance**
- 185** Vetoshkin A. S., Shurkevich N. P.,
Gapon L. I., Kareva M. A.
**Prospective comparative analysis
of the ambulatory blood pressure monitoring
changes in patients with hypertension
after COVID-19 in the conditions
of the Arctic watch**
- 198** Ryazanov A. S., Melnikova L. V.,
Makarovskaya M. V., Kechina O. V.
**Efficacy of sacubitril/valsartan versus
valsartan in patients with arterial
hypertension**

Содержание

- 207** Зюбанова И. В., Рюмшина Н. И.,
Мордовин В. Ф., Манукян М. А.,
Личикаки В. И., Солонская Е. И.,
Вторушина А. А., Хунхинова С. И.,
Гусакова А. М., Фальковская А. Ю.
**Взаимосвязи размеров абдоминальных
и паранефральных жировых депо
с маркерами метавоспаления
и повреждения почек у пациентов
с резистентной артериальной
гипертензией**
- 224** Свеклина Т. С., Кучмин А. Н.,
Коняев В. В., Октысюк П. Д.,
Речкалова А. И. **Контроль артериальной
гипертензии и продвижения пациента
по сердечно-сосудистому континууму
на фоне фиксированной комбинации
амлодипина и периндоприла А:
фокус на эндотелий, метаболические
риски**

Content

- 207** Zyubanova I.V, Ryumshina N. I.,
Mordovin V. F., Manukyan M. A.,
Lichikaki V. I., Solonskaya E. I.,
Vtorushina A. A., Khunkhinova S. I.,
Gusakova AM, Falkovskaya A. Yu.
**Relationships of the size of abdominal
and perirenal fat depots with markers
of meta-inflammatory and renal damage
in patients with resistant hypertension**
- 224** Svekлина T. S., Kuchmin A. N.,
Konyaev V. V., Oktysyuk P. D.,
Rechkalova A. I. **Controlling blood pressure
and progression of hypertension-dependent
cardiovascular continuum by amlodipine
and perindopril A single pill
fixed-dose combination: focus on endothelial
dysfunction and metabolic risks**



Глубокоуважаемые коллеги!

Представляю вам второй номер журнала «Артериальная гипертензия» за 2024 год, основной темой которого является обсуждение терапевтических подходов в лечении артериальной гипертензии (АГ) в настоящее время и в ближайшем будущем. К сожалению, показатели контроля артериального давления остаются низкими, как в мире, так и в Российской Федерации. Несмотря на большое количество клинических наблюдательных и рандомизированных исследований за последние четыре десятилетия, инновационных исследований недостаточно. С одной стороны, необходим поиск новых мишеней лечения АГ, с другой — следует лучше использовать существующие антигипертензивные препараты (в том числе свободные и фиксированные комбинации), которые, как правило, эффективны и хорошо переносятся.

Открывает выпуск метаанализ экспериментальных исследований, который продемонстрировал хо-

роший гипотензивный эффект монотерапии мелатонином в различных моделях экспериментальной АГ. Полученные результаты обосновывают проведение клинических исследований различных доз, способов увеличения биодоступности и длительности эффекта мелатонина.

Тематический литературный обзор расширяет наши представления о роли кишечной микробиоты в развитии АГ, молекулярных механизмах, опосредующих влияние микробиоты на артериальное давление. Авторы представляют данные о новых подходах к лечению АГ, основанных на воздействии на состав и функцию кишечной микрофлоры.

В оригинальном исследовании продемонстрированы взаимосвязи объемов висцеральной и подкожной абдоминальной жировой ткани с выраженностью метавоспаления и функцией почек у пациентов с резистентной АГ. Эти результаты способствуют лучшему пониманию патогенеза заболеваний, ассоциированных с ожирением, а значит, потенциально дают возможность определить новые терапевтические мишени в их лечении.

Другие публикации номера освещают эффективность и безопасность уже широко используемых стратегий в лечении АГ: представлены вазо- и кардиопротективные свойства фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла А, результаты одноцентрового сравнительного исследования эффектов сакубитрила/валсартана и валсартана у пациентов с АГ. Представляет интерес анализ влияния перенесенного COVID-19 на течение АГ у лиц в условиях Крайнего Севера.

Актуальным для реальной практики является литературный обзор, в котором авторы привлекают внимание врачей к необходимости выполнения вазореактивного теста у пациентов с идиопатической, наследственной, ассоциированной с приемом лекарств и токсинов легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), описывают перспективы более широкой интерпретации результатов теста для прогнозирования течения ЛАГ.

Дорогие коллеги, надеемся, что представленные работы будут вам интересны и полезны.

С уважением,

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования
Института медицинского образования
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
С. В. Виллевальде

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 577.175:612.13



Метаанализ экспериментальных исследований влияния монотерапии мелатонином на параметры гемодинамики нормотензивных и гипертензивных крыс

М. Г. Плисс¹, Н. В. Кузьменко^{1, 2}, В. А. Цырлин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кузьменко Наталья Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
31.10.23 и принята к печати 08.11.23.

Резюме

Цель работы — с помощью метаанализа исследовать влияние монотерапии мелатонином на параметры гемодинамики нормотензивных и гипертензивных крыс. **Материалы и методы.** Для нашего метаанализа мы отобрали 39 публикаций, из которых в 28 исследовалось влияние монотерапии мелатонином на параметры гемодинамики у крыс нормотензивных линий, в 12 — у крыс линии SHR, в 7 — у крыс с фруктозо-индуцируемой гипертензией, в 3 — у крыс с L-NAME-индуцируемой гипертензией. Метаанализ результатов исследований проводился с помощью статистической программы Review Manager 5.3 (Cochrane Library). **Результаты.** Проведенный нами метаанализ показал, что мелатонин обладает дозозависимым гипотензивным и брадикардическим действием при однократном внутривенном введении. Гипотензивный эффект введения мелатонина будет увеличиваться с продолжительностью терапии. При этом гипотензивный эффект мелатонина существенно выше у гипертензивных животных по сравнению с нормотензивными. Длительная терапия мелатонином снижала уровень артериального давления у нормотензивных животных не более чем на 2 мм рт. ст., а у гипертензивных крыс — в среднем на 20–30 мм рт. ст. **Выводы.** В итоге, поскольку мелатонин демонстрирует хороший гипотензивный эффект в различных моделях экспериментальной гипертензии, целесообразно продолжить клинические исследования возможности использования мелатонина в терапии артериальной гипертензии, которые должны быть сконцентрированы на монотерапии, подборе дозы, различных способах увеличения биодоступности и пролонгации эффекта.

Ключевые слова: мелатонин, крысы, артериальное давление, сердечный ритм

Для цитирования: Плисс М. Г., Кузьменко Н. В., Цырлин В. А. Метаанализ экспериментальных исследований влияния монотерапии мелатонином на параметры гемодинамики нормотензивных и гипертензивных крыс. Артериальная гипертензия. 2024;30(2):132–158. doi:10.18705/1607-419X-2024-2369. EDN: THGOLK

Meta-analysis of experimental studies of the effect of melatonin monotherapy on hemodynamic parameters in normotensive and hypertensive rats

M. G. Pliss¹, N. V. Kuzmenko^{1, 2}, V. A. Tsyrilin¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nataliya V. Kuzmenko,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru

Received 31 October 2023;
accepted 8 November 2023.

Abstract

Objective. The purpose of the work is to use a meta-analysis to investigate the effect of melatonin monotherapy on the hemodynamic parameters of normotensive and hypertensive rats. **Design and methods.** For our meta-analysis, we selected 39 publications, of which 28 studied the effect of melatonin monotherapy on hemodynamic parameters in normotensive rats, 12 in SHR rats, 7 in rats with fructose-induced hypertension, 3 in rats with L-NAME-induced hypertension. Meta-analysis of study results was conducted using the statistical program Review Manager 5.3 (Cochrane Library). **Results.** Our meta-analysis showed that melatonin has a dose-dependent hypotensive and bradycardic effect with a single intravenous administration. The hypotensive effect of chronic administration of melatonin will increase with the duration of therapy. Moreover, the hypotensive effect of melatonin is significantly higher in hypertensive animals compared to normotensive ones. Long-term therapy with melatonin reduced blood pressure levels in normotensive animals by no more than 2 mm Hg, and in hypertensive rats by an average of 20–30 mm Hg. **Conclusions.** As a result, since melatonin demonstrates a good hypotensive effect in various models of experimental hypertension, it is advisable to continue clinical studies of the possibility of using melatonin in the treatment of hypertension, which should focus on monotherapy, dose selection, various methods of increasing bioavailability and prolonging the effect.

Key words: melatonin, rats, blood pressure, heart rate

For citation: Pliss MG, Kuzmenko NV, Tsyrilin VA. Meta-analysis of experimental studies of the effect of melatonin monotherapy on hemodynamic parameters in normotensive and hypertensive rats. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(2):132–158. doi:10.18705/1607-419X-2024-2369. EDN: THGOLK

Введение

Известно, что мелатонин синтезируется пинеальной (шишковидной) железой в темное время суток и регулирует циркадные ритмы организма, в том числе суточные изменения артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). В настоящее время появилось много сообщений о гипотензивном действии мелатонина [1–4], что является очень ценным открытием, поскольку побочные эффекты мелатонина минимальны, в отличие от многих антигипертензивных препаратов.

Действия мелатонина на параметры гемодинамики могут реализоваться непосредственно через мелатонинергические рецепторы (MT1 и MT2), расположенные по всей сердечно-сосудистой системе и в головном мозге [5–7]. MT рецепторы связаны с субъединицами Gai и Gaq [5]. Предполагают, что через Gaq субъединицу за счет повышения внутриклеточного уровня кальция реализуются вазоконстрикторные эффекты мелатонина, а через Gai-опосредованные механизмы активации калиевых каналов — вазодилаторные [5]. Рецепторы MT1 и MT2 проявляют разную чувствительность

к физиологическим (30–400 пМ) и супрафизиологическим (1–1000 нМ) концентрациям мелатонина [7]. Есть также гипотеза, что сосудорасширяющее действие мелатонина связано с выделением оксида азота эндотелиальными клетками сосудов при стимуляции МТ рецепторов [5]. Суммарный эффект мелатонина на уровень АД и ЧСС, по-видимому, будет определяться плотностью МТ1 и МТ2 рецепторов, а также дозой мелатонина [5–8]. Кроме того, велика роль мелатонина в регуляции активности симпатической нервной системы. Мелатонин подавляет симпатический вазомоторный тонус за счет усиления активности ГАМК-А рецепторов в гипоталамусе крыс [9]. Внутривенное введение мелатонина увеличивало барорецепторную брадикардию у крыс на 20 % и уменьшало барорецепторную тахикардию на 32 % [10]. Также гипотензивный эффект мелатонина часто связывают с его сильным антиоксидантным действием, которое способствует уменьшению воспалений в организме и улучшает работу центральной нервной системы [5], что особенно важно при различных патологиях. Ряд авторов сообщает, что повышенный симпатический тонус при некоторых артериальных гипертензиях (АГ) стимулирует компенсаторное увеличение уровня эндогенного мелатонина [5]. При дефиците мелатонина, вызванном удалением пинеальной железы или постоянным освещением, исследователи наблюдали усиление активности ренин-ангиотензиновой системы и симпатической нервной системы, а также увеличение ремоделирования сердца и сосудов, что способствовало развитию АГ [11].

К настоящему времени проведено несколько метаанализов публикаций, исследующих гипотензивное действие мелатонина в клинической практике [1–4]. По результатам исследований мелатонин снижает АД у людей в среднем на 1–6 мм рт. ст. Однако существенным недостатком всех метаанализов является то, что они включали малое количество публикаций, что не позволило хорошо оценить суммарный эффект терапии мелатонином и тем более — его зависимость от патологии, дозы и продолжительности терапии. Кроме того, в эти метаанализы были включены исследования, в которых люди параллельно с мелатонином могли принимать другие препараты. Следовательно, эффект монотерапии мелатонином до сих пор корректно не оценен.

На сегодня поставлено много экспериментов, исследующих влияние монотерапии мелатонином на параметры гемодинамики нормотензивных и гипертензивных крыс. Известно, что крысы, так же, как и люди, не имеют четко выраженных сезонных ритмов размножения и общего метаболизма, что

имеет значение при длительном приеме мелатонина. Плюсом экспериментальных исследований является стандартизация по наличию или отсутствию патологии и условиям содержания. Метаанализ этих исследований позволит лучше понять зависимость эффекта мелатонина от наличия и формы АГ, а также от дозы и продолжительности терапии.

Материалы и методы

Метаанализ был выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>). Поиск исследований осуществлялся в 2022–2023 годах на английском и русском языках независимо двумя людьми в базах PubMed, Scopus, Google Scholar, eLibrary без ограничения периода публикации. При поиске были использованы ключевые слова, характеризующие параметры гемодинамики (артериальное давление, сердечный ритм, частота сердечных сокращений), которые сочетались с воздействием (мелатонин, терапия мелатонином, инфузия мелатонина), объектом исследования (крысы, нормотензивные крысы, гипертензивные крысы, SHR, модели гипертензии, фруктоза, метаболический синдром, N(гамма)-нитро-L-аргинин метилового эфира, L-NAME, эндотелиальная дисфункция). Кроме того, дополнительно были просмотрены списки литературы публикаций, отобранных для метаанализа.

В метаанализ были включены исследования только монотерапии мелатонином. Отбирались только работы, в которых животные содержались в стандартных лабораторных условиях (освещение 12:12 или 14:10 день/ночь, нормотермия). Были исключены исследования, в которых крысы находились в постоянных или непропорционально длительных темноте или освещении. Если в публикации не были уточнены условия содержания, то мы считали, что животные содержались в стандартных лабораторных условиях. Также мы исключили экспериментальные работы, поставленные на линиях крыс, чувствительных к изменению фотопериода, например, Fisher. В метаанализ включались исследования, проведенные только на интактных или ложнооперированных животных. Исключались работы с использованием новорожденных крыс и беременных самок. В статистический анализ не были включены работы, исследующие эффекты мелатонина при центральном введении. Кроме того, мы исключили публикации, в которых результаты были отображены в непонятной форме, не позволяющей оценить среднее значение и SD/SEM.

Из отобранных работ извлекались данные по величине среднего и систолического АД (САД) (мм рт. ст.) и ЧСС (уд/мин) в контрольной группе

и в группе животных, которые находились на терапии мелатонином. Если данные были представлены отдельно для самцов и самок, то рассчитывалось среднее арифметическое. Отдельно исследовались нормотензивные и гипертензивные крысы. Также животные при метаанализе были разделены с учетом формы АГ: на спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR (модель эссенциальной гипертензии), крыс с фруктозо-индуцируемой гипертензией (модель метаболического синдрома) и крыс с L-NAME-индуцируемой гипертензией (модель эндотелиальной дисфункции с дефицитом оксида азота). Далее данные объединялись в субгруппы по времени терапии мелатонином (без учета дозы). Кроме того, при достаточном количестве работ был проведен анализ зависимости эффекта мелатонина от дозы, способа и времени введения.

Метаанализ результатов исследований проводился с помощью статистической программы Review Manager 5.3 (Cochrane Library). Для анализа был использован inverse variance тест (Mean Difference) — метод основан на подходе с обратной дисперсией, который корректирует вес результатов исследования в соответствии со степенью вариации или гетерогенности: https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_9/9_4_4_3_random_effects_method.htm. Гетерогенность включенных в метаанализ исследований устанавливали по критерию I^2 . Выбор модели фиксированных или рандомизированных эффектов осуществлялся в соответствии с рекомендациями [12]. Для оценки статистической значимости суммарных результатов применялся Z-тест. Предвзятость при отборе публикаций проверялась с помощью графиков-воронок. Для оценки взаимосвязи между дозой и эффектом был использован тест ранговой корреляции Спирмена. Доверительный интервал — 95%. Различия и корреляции считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Всего нами было найдено 218 работ (из них 7 обзоров литературы), исследующих влияние мелатонина на параметры гемодинамики у крыс. Для нашего метаанализа мы отобрали 39 работ [10, 13–50] (рис. 1). Характеристики исследований представлены в таблице 1, о рандомизации при выделении контрольной и опытной группы сообщается в 18 публикациях. Графики-воронки не показали предвзятости при отборе публикаций (Дополнительные материалы рис. S1–S4). Авторы регистрировали АД либо инвазивно с помощью артериального катетера, либо неинвазивно — с помощью хвостовой манжетки. При регистрации ЧСС использовали датчики ЭКГ или артериальный катетер.

Влияние терапии мелатонином на параметры гемодинамики нормотензивных крыс

В 6 из отобранных публикаций авторы изучали влияние однократного внутривенного введения мелатонина (в дозе от 0,11 до 60 мг/кг) на параметры гемодинамики нормотензивных крыс. В 28 работах (табл. 1) исследовалось влияние длительной терапии мелатонином на параметры гемодинамики крыс нормотензивных линий (в 22 работах — уровень АД, в 8 работах — ЧСС). При продолжительной терапии авторы использовали мелатонин в дозах от 1 до 100 мг/кг/день, который вводился с питьевой водой, внутривенно, подкожно в течение 1–16 недель.

У нормотензивных крыс исходный уровень САД составлял в среднем 121 ± 11 мм рт. ст., ЧСС — 331 ± 54 уд/мин ($M \pm SD$). Наш метаанализ показал дозозависимые гипотензивный и брадикардический эффекты после однократного внутривенного введения мелатонина нормотензивным крысам. Изменения АД были очевидны при введении мелатонина в дозе более 15 мг/кг, изменения ЧСС — при дозе больше 20 мг/кг (рис. 2, 3). При длительной терапии мелатонином слабый гипотензивный эффект проявлялся только после 5 недель введения (рис. 4), снижение АД после 5–10 недель введения составляло у нормотензивных крыс в среднем $-1,76 [-2,88, -0,63]$ мм рт. ст. ($I^2 = 1\%$, $Z = 3,07$, $p = 0,002$). Метаанализ без стандартизации выявил ассоциации незначительного усиления гипотензивного эффекта мелатонина с дозой ≥ 20 мг/кг/день и с оральным введением (табл. 2). Однако время введения мелатонина не оказывало существенного влияния на его гипотензивный эффект (табл. 2). Корреляционный анализ с учетом продолжительности терапии не выявил взаимосвязи между дозой мелатонина и уровнем АД через 2 недели терапии (рис. 5). Через 4 недели терапии чем выше была доза мелатонина, тем больше было снижение АД (рис. 5). Продолжительная терапия мелатонином не оказывала существенного влияния на ЧСС нормотензивных животных (рис. 6).

Влияние терапии мелатонином на параметры гемодинамики SHR крыс

В 11 из отобранных публикаций (табл. 1) исследовалось влияние длительной терапии мелатонином (2–8 недель, в дозе от 5 до 30 мг/кг/день, введение с питьевой водой или внутривенно) на уровень АД спонтанно гипертензивных крыс линии SHR. Исходный уровень САД у крыс линии SHR составлял в среднем 181 ± 18 мм рт. ст. По результатам метаанализа мелатонин вызывал у крыс линии SHR значимое снижение АД уже после 2 не-

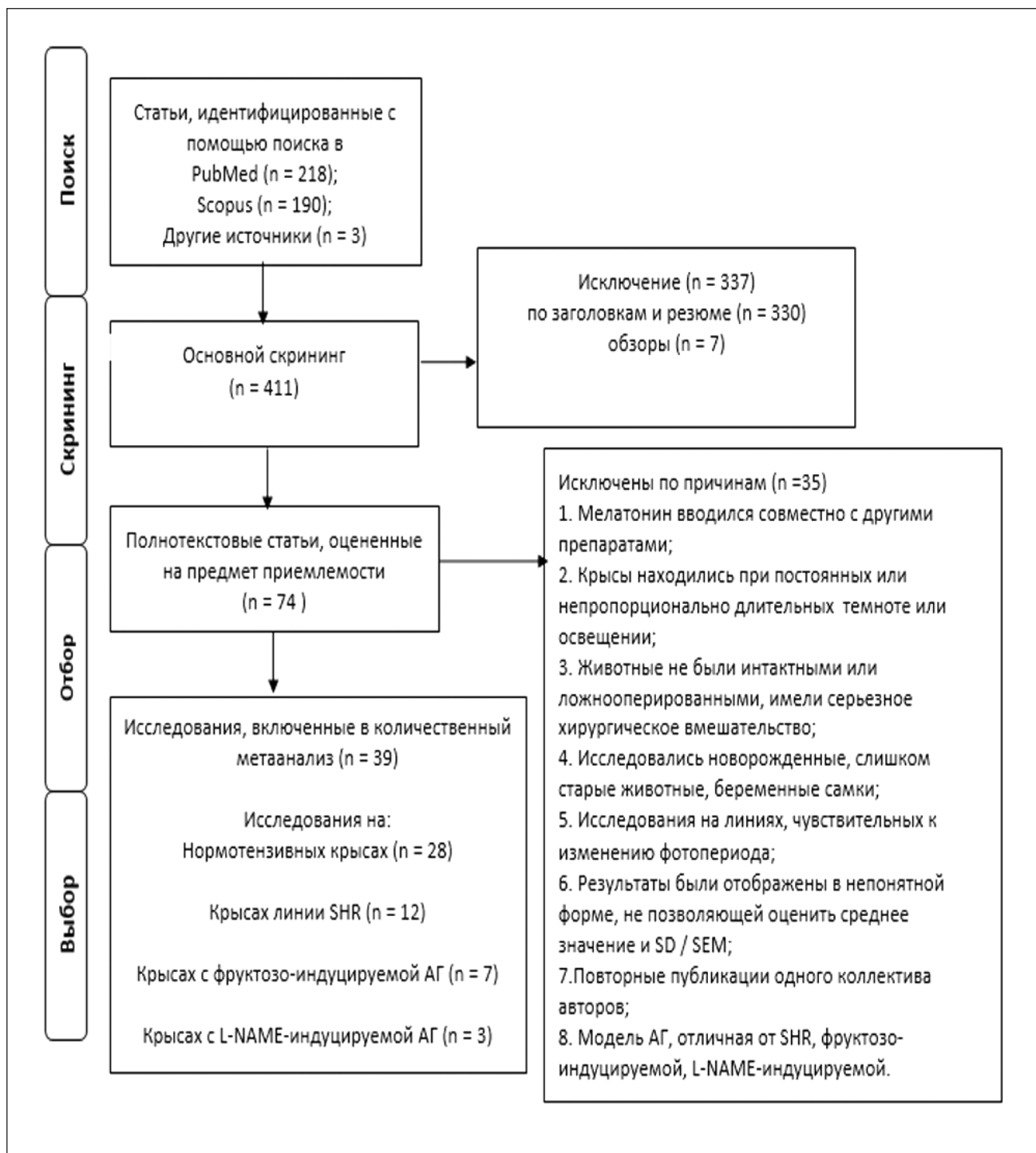


Рисунок 1. Отбор публикаций для метаанализа в соответствии с рекомендациями PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; SHR — spontaneously hypertensive rat (спонтанно-гипертензивные крысы); L-NAME — N(gamma)-nitro-L-arginine methyl ester табл(N(гамма)-нитро-L-аргинин метилового эфира).

Таблица 1

ПУБЛИКАЦИИ, ОТОБРАННЫЕ ДЛЯ МЕТААНАЛИЗА

Публикация	Доза, способ, время и продолжительность введения	Световой режим день/ночь	Линии и модели	Возраст крыс (месяцы)	Объем выборки опыт/контроль	Параметры	Время и способ регистрации
Однократное внутривенное введение мелатонина							
Campos L.A. 2013 [10]	0,11 мг/кг, внутривенно (в 9:00)	12/12	WKY	3	6/6	АД, ЧСС	арт. катетер
Cheung R.T. 2006 [13]	5 мг/кг и 15 мг/кг, внутривенно (днем), через 30 минут	12/12	Sprague-Dawley	взрос	8/8*	АД, ЧСС	арт. катетер
Chuang J.L. 1993 [14]	30 мг/кг и 60 мг/кг, внутривенно, через 20 минут	12/12	Sprague-Dawley	взрос	9/8 и 12/8	АД, ЧСС	арт. катетер
K-Laflamme A. 1998 [15]	10 мг/кг и 20 мг/кг, внутривенно (утром), через 4–10 минут	12/12	WKY, SHR	3	14/8 и 4/8	АД, ЧСС	арт. катетер
Mathes A.M. 2019 [16]	1 мг/кг, внутривенно, 20 минут	12/12	Sprague-Dawley	взрос	8/8	АД, ЧСС	арт. катетер
Mizrak B. 2006 [17]	4 мг/кг, внутривенно, 30 минут	12/12	Sprague-Dawley	взрос	7/5	ЧСС	ЭКГ
Длительная терапия мелатонином							
Balarastaghi S. 2022 [18]	20 мг/кг/день, внутривенно, 4 нед.	12/12	Wistar	взрос	8/8*	САД	хв. манжетка
Benova T. 2013 [19]	40 мкг/мл (5 мг/кг/день) в питьевой воде (ночью), 5 недель	–	Wistar и SHR	5	12/12	САД	8:00–9:00 хв. манжетка
Bernasconi P.A. 2013 (1) [20]	25 мкг/мл (3 мг/кг/день), с питьевой водой, 10 недель	12/12	Wistar и MC (фруктоза 10% p-p)	2	8/8*	САД	9:00–12:00 хв. манжетка
Bernasconi P.A. 2013 (2) [20]	25 мкг/мл (3 мг/кг/день), с питьевой водой, 10 недель	12/12	Wistar MC (диета 35% жира)	2	8/8*	САД	9:00–12:00 хв. манжетка

Продолжение таблицы 1

Публикация	Доза, способ, время и продолжительность введения	Световой режим день/ночь	Линии и модели	Возраст крыс (месяцы)	Объем выборки опыт/контроль	Параметры	Время и способ регистрации
Cabassi A. 2000 [21]	30 мг/кг/день, орально (в темную фазу), 2 недели	12/12	WKY и SHR	4	7/7	САД	хв. манжетка
Cardinali DP. 2013 [22]	25 мкг/мл (3 мг/кг/день), с питьевой водой, 8 недель	12/12	Wistar и MC (фруктоза 10% p-p)	2	8/8*	САД	9:00–12:00 хв. манжетка
Deniz E. 2006 [23]	10 мг/кг/день, внутривенно, 5 дней	12/12	Wistar+ L-NAME (40 мг/кг/день 15 дней)	взрос	7/7	САД	хв. манжетка
Dhanabalan K. 2020 [24]	10 мг/кг/день, с питьевой водой (в темную фазу), 16 недель	–	Wistar	1	15/15	ЧСС	датчик
Durkina AV. 2021 [25]	10 мг/кг/день орально (16:00), 1 неделя	12/12	Wistar	3	22/20	ЧСС	ЭКГ
Ewida S. 2016 [26]	5 мг/кг/день, внутривенно, 6 недель	12/12	Wistar и MC (фруктоза 60%)	1	10/10*	АД	арт. катетер
Girouard H. 2001 [27]	30 мг/кг/день, с питьевой водой (в темную фазу), 4 недели	12/12	WKY и SHR	3	8/8*	САД, ЧСС	арт. катетер
Huang L. 2013 [28]	10 мг/кг/день, внутривенно (18:00), 5 недель	12/12	WKY и SHR	3	10/10*	САД	9:00 хв. манжетка
İlhan S. 2015 [29]	5 мг/кг/день, внутривенно, 4 недели	12/12	Sprague-Dawley	2	6/6	САД	хв. манжетка
Kantar S. 2015 [30]	20 мг/кг/день, через зонд, 8 недель	12/12	Sprague-Dawley и MC (фруктоза 20% p-p)	2,5	8/8*	САД	10:00–13:00 хв. манжетка
Kawashima K. 1987 [31]	20 мг/кг/день, внутривенно, 5 дней	14/10	SHR	6	11/11	АД, ЧСС	9:00 арт. катетер

Продолжение таблицы 1

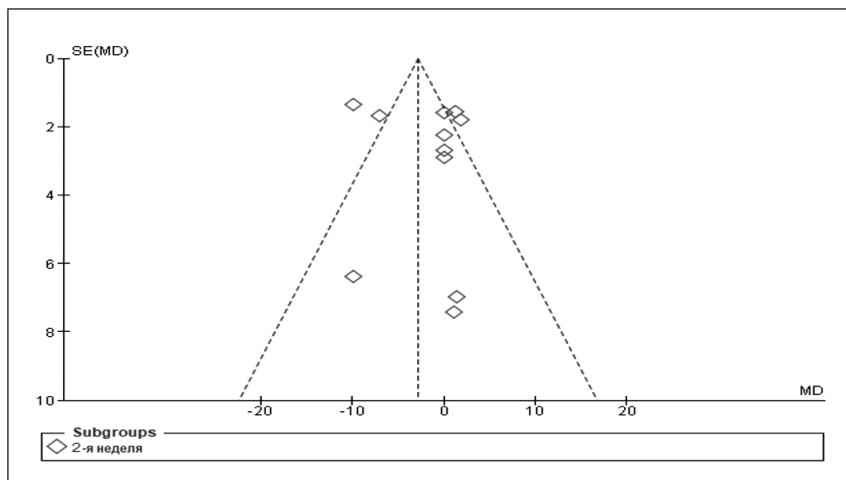
Публикация	Доза, способ, время и продолжительность введения	Световой режим день/ночь	Линии и модели	Возраст крыс (месяцы)	Объем выборки опыт/контроль	Параметры	Время и способ регистрации
Kim C. 2005 [32]	10 мг/кг/день, подкожно, 5 дней	–	Sprague-Dawley	взрос	10/8	ЧСС	арт. катетер
Kitagawa A. 2012 [33] (1)	1 мг/кг/день, внутривенно (6:00–7:00), 2 недели	12/12	Wistar и MC (фруктоза 60% диета)	1	5/5 и 8/8	САД	хв. манжетка
Kitagawa A. 2012 [33] (2)	10 мг/кг/день, внутривенно (6:00–7:00), 2 недели	12/12	Wistar и MC (фруктоза 60% диета)	1	5/5 и 8/8	САД	хв. манжетка
Klimentova J. 2016 [34]	10 мг/кг/день, с питьевой водой, 3 недели	12/12	WKY и SHR	1,5	6/6	САД	хв. манжетка
Leibowitz A. 2008 [35]	30 мг/кг/день, с питьевой водой (18:00), 5 недель	14/10	Sprague-Dawley и MC (фруктоза 60% диета)	2,5	10/10	САД	хв. манжетка
Morishima I. 1998 [36]	4 мг/кг/день, внутривенно (19:00–21:00), 3 недели	–	Sprague-Dawley	–	8/8	САД	арт. катетер
Nava M. 2003 [37]	10 мг/100 мл/день (10 мг/кг/день), с питьевой водой, 6 недель	12/12	SHR	6	10/10	САД	хв. манжетка
Ovali MA. 2021 [38]	20 мг/кг/день, через зонд (9:00–10:00), 2 недели	12/12	Sprague-Dawley и MC (фруктоза 20% p-p)	3	8/8	САД	хв. манжетка
Paulis L. 2009 [39]	10 мг/100 мл/день, (10 мг/кг/день) с питьевой водой, 5 недель	–	Wistar Wistar+ L-NAME (50 мг/кг/день 5 недель)	3	10/10*	САД	хв. манжетка
Pechánová O. 2007 [40]	10 мг/кг/день (100 mg/l), с питьевой водой, 6 недель	–	WKY и SHR	3	8/8*	САД	арт. катетер
Rezzani R. 2010 [41]	10 мг/кг/день, с питьевой водой, 6 недель	–	SHR	1,5	10/10	САД	хв. манжетка
Sarihan ME. 2015 [42]	5 мг/кг/день, внутривенно (17:00), 6 недель	12/12	Sprague-Dawley	3,5	7/7*	АД, ЧСС	арт. катетер

Публикация	Доза, способ, время и продолжительность введения	Световой режим день/ночь	Линии и модели	Возраст крыс (месяцы)	Объем выборки опыт/контроль	Параметры	Время и способ регистрации
Simko F. 2009 [43]	10 мг/кг/день, с питьевой водой, 5 недель	–	SHR	взрос	8/8*	САД	хв. манжетка
Simko F. 2014 [44]	10 мг/кг/день, с питьевой водой, 2 недели	12/12	Wistar	3	12/12*	САД	хв. манжетка
Simko F. 2018 [45]	10 мг/кг/день, с питьевой водой, 4 недели	–	Wistar Wistar+ L-NAME (40 мг/кг/день 4 недели)	взрос	10/10*	САД	7:00–9:00 хв. манжетка
Simon N. 2002 (1) [46]	1 мг/кг/день, подкожная помпа, 1 неделя	12/12	Wistar	3	4/4	ЧСС	датчик
Simon N. 2002 (2) [46]	5 мг/кг/день, подкожная помпа, 1 неделя	12/12	Wistar	3	4/4	ЧСС	датчик
Tain YL. 2010 [47]	0,01 % (10 мг/кг/день) в питьевой воде, 8 недель	–	WKY и SHR	1	6/6*	АД	хв. манжетка
Xu MF. 2001 [48]	6 мг/кг/день, внутривенно (9:00), 2 недели	12/12	Sprague-Dawley	2	9/6*	ЧСС	арт. катетер
Yang L. 2018 [49]	100 мг/кг/день, через зонд, 2 недели	12/12	Sprague-Dawley	взрос	10/10*	АД, ЧСС	арт. катетер
Zeman M. 2009 [50]	40 мкг/мл (5 мг/кг/день) в питьевой воде (в темную фазу), 4 недели	12/12	Sprague-Dawley	1,5	12/12	САД	хв. манжетка

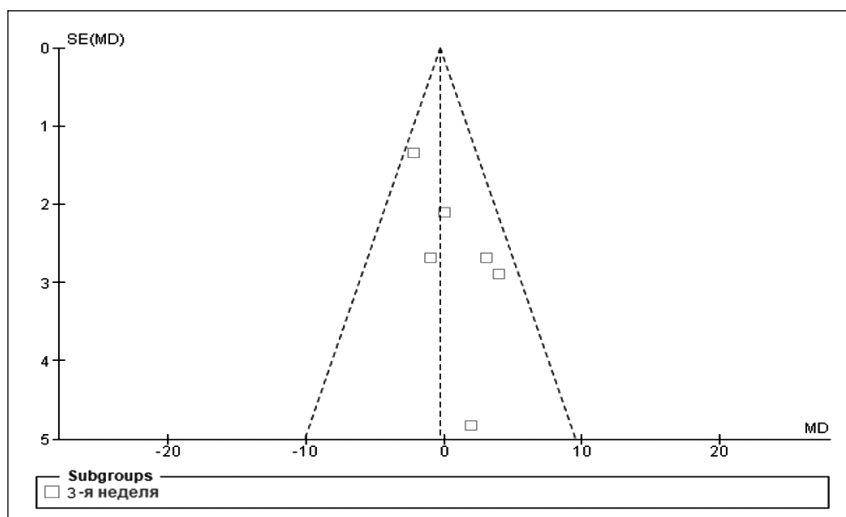
Примечание: АД — среднее артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭКГ — электрокардиограмма; САД — систолическое артериальное давление; арт. катетер — артериальный катетер; хв. манжетка — хвостовая манжетка; * — рандомизация при разделении животных на группы; – — нет информации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ / SUPPLEMENTARY MATERIALS

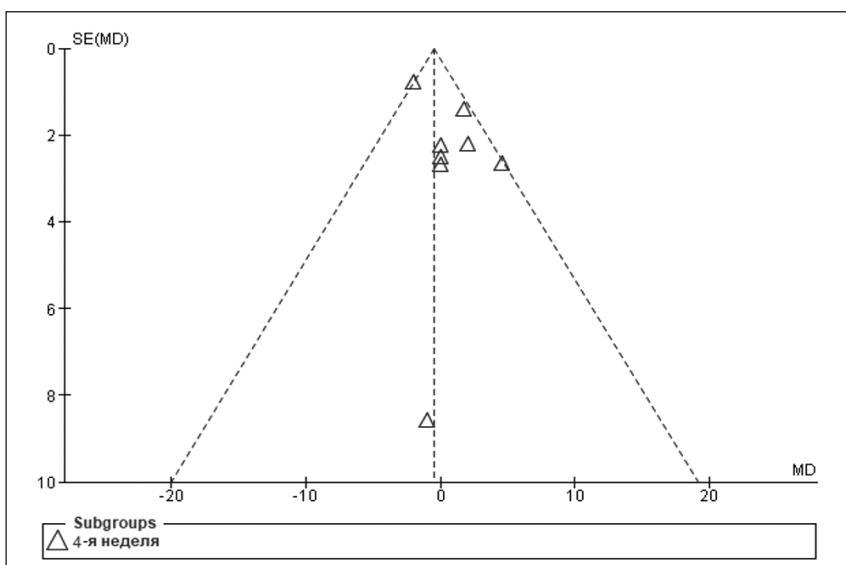
Метаанализ экспериментальных исследований влияния монотерапии мелатонином на параметры гемодинамики нормотензивных и гипертензивных крыс



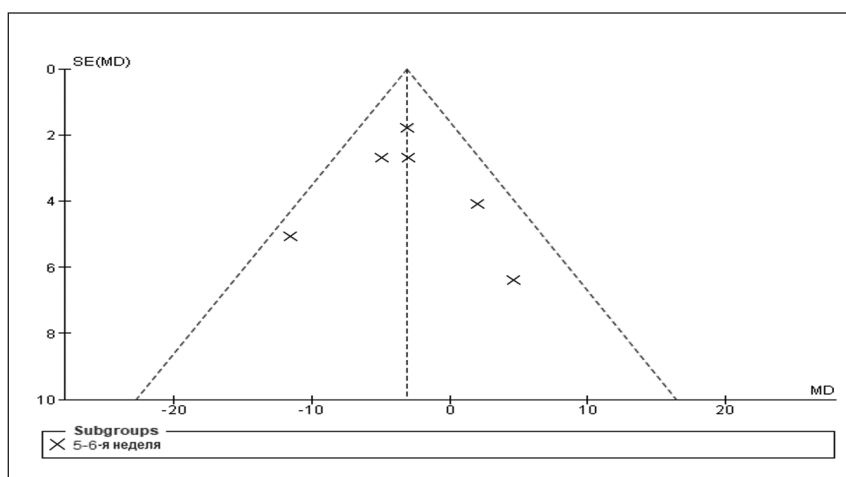
Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.



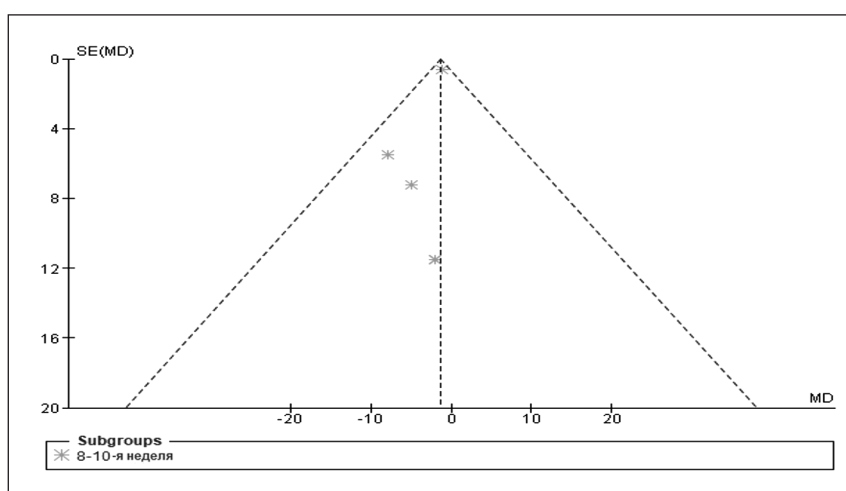
Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.



Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.

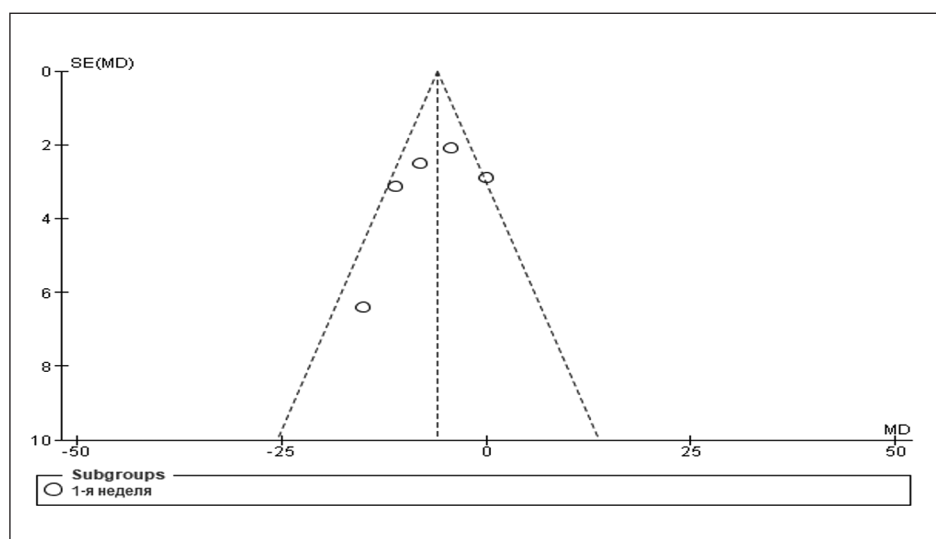


Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.

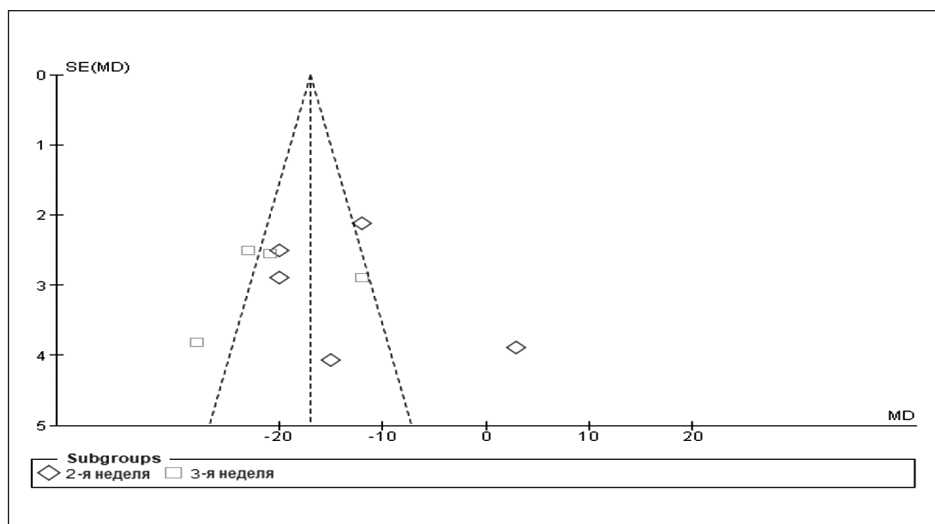


Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.

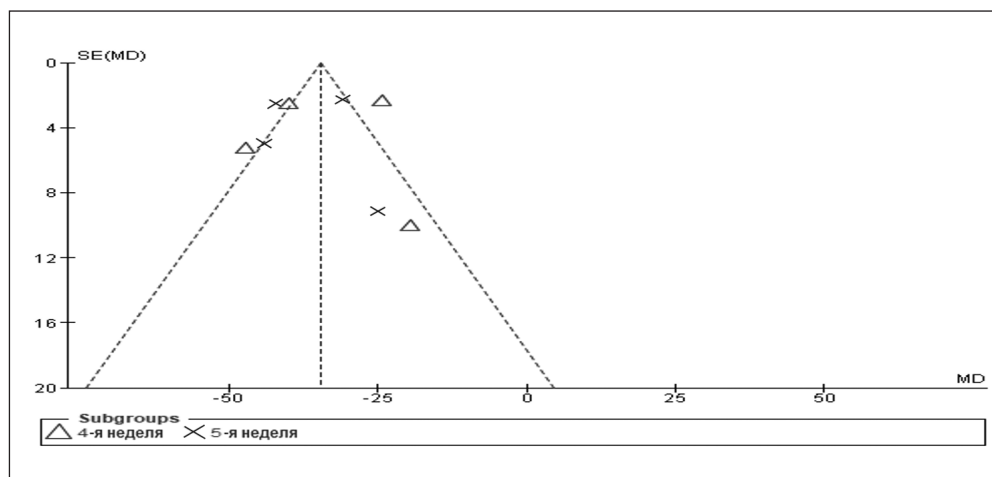
Рисунок S1. Оценка предвзятости при отборе публикаций, исследующих влияние длительной терапии мелатонином на уровень артериального давления у нормотензивных крыс



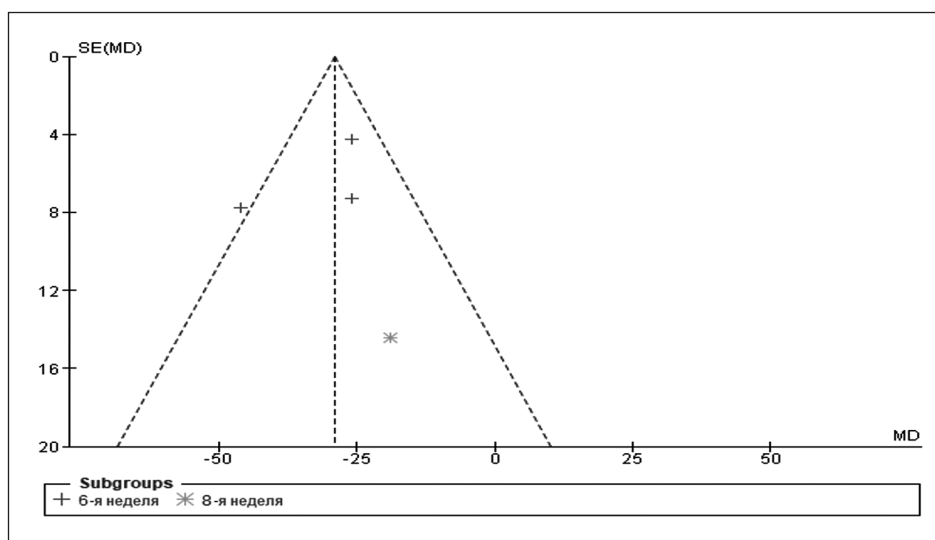
Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.



Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.

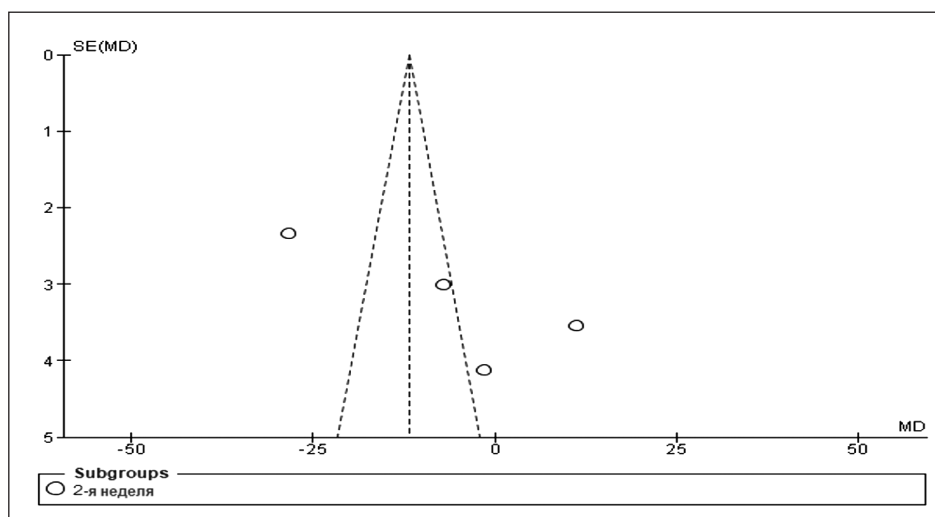


Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.

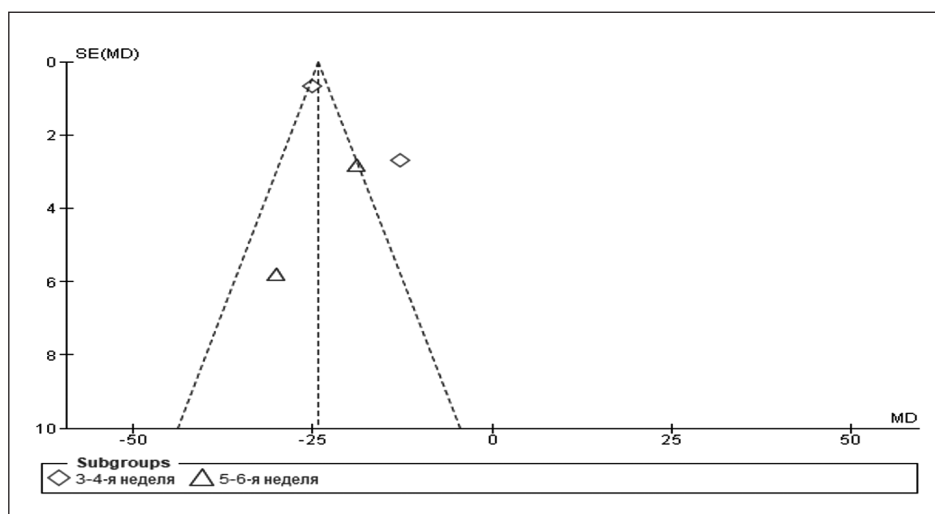


Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.

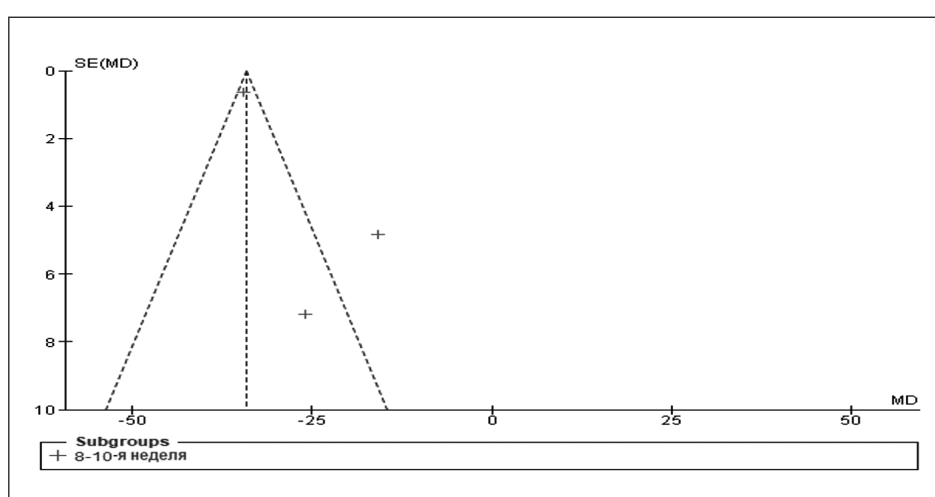
Рисунок S2. Оценка предвзятости при отборе публикаций, исследующих влияние длительной терапии мелатонином на уровень артериального давления у SHR крыс



Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.

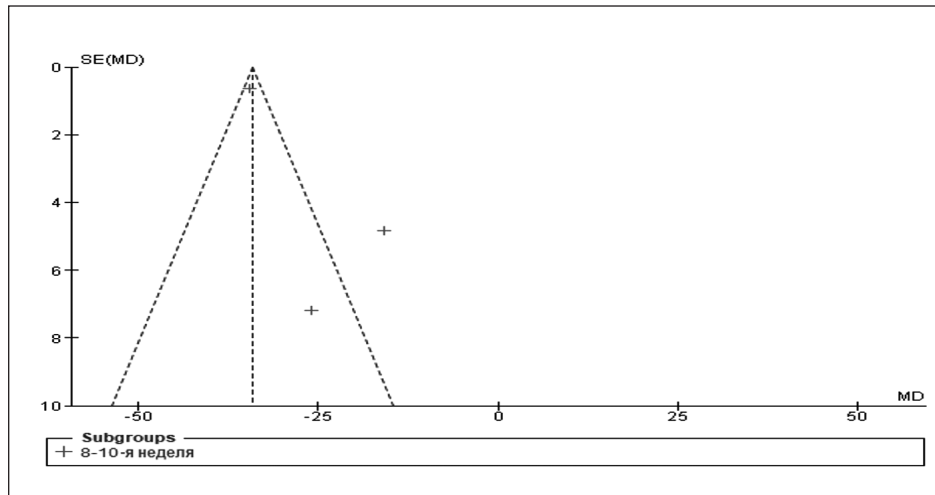


Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.

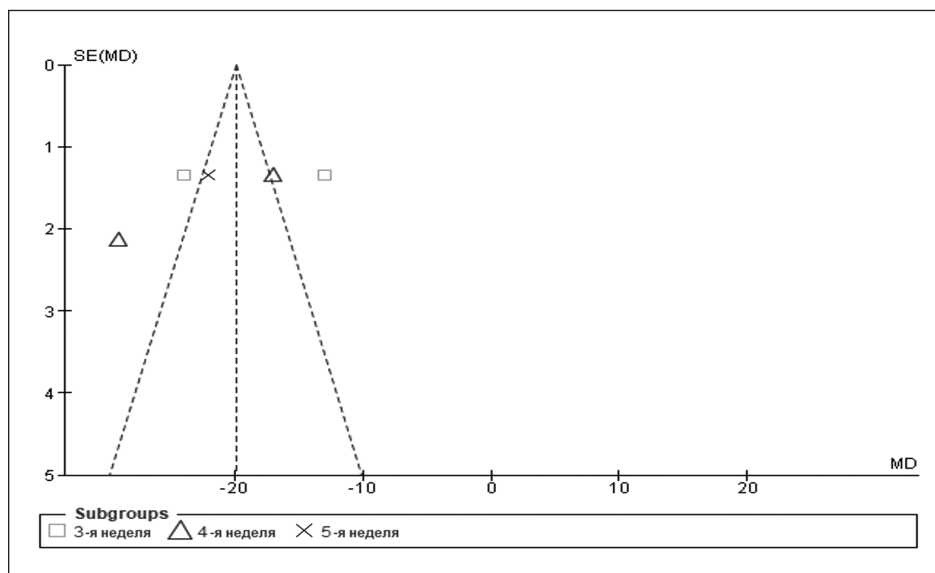


Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.

Рисунок S3. Оценка предвзятости при отборе публикаций, исследующих влияние длительной терапии мелатонином на уровень артериального давления у крыс с фруктозо-индуцируемой гипертензией



Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.



Примечание: SE (MD) — standard error (стандартная ошибка) (mean difference (разница средних)); subgroups — подгруппы.

Рисунок S4. Оценка предвзятости при отборе публикаций, исследующих влияние длительной терапии мелатонином на уровень артериального давления у крыс с L-NAME-индуцируемой гипертензией

дель введения (рис. 7). Гипотензивный эффект мелатонина усиливался к 4-й неделе терапии и далее существенно не изменялся (рис. 7), снижение АД через 4–8 недель после начала терапии составляло в среднем $-33,98 [-39,44, -28,52]$ мм рт. ст. ($I^2 = 81\%$, $Z = 12,19$, $p < 0,00001$). Не было обнаружено значимых ассоциаций гипотензивного эффекта мелатонина с дозой и способом введения (табл. 2). Влияние времени введения мелатонина на его эффект не было исследовано, поскольку в найденных работах оно или не было указано, или мелатонин вводился перед/в темную фазу. В двух работах [27, 31] у крыс линии SHR наблюдали брадикардию через 1 и 4 недели после введения мелатонина, но

этих данных недостаточно для проведения мета-анализа.

Следует отметить, что мелатонин лучше снижал АД у SHR крыс, чем у WKY крыс, даже при однократном внутривенном введении в дозе 20 мг/кг [15].

Влияние терапии мелатонином на параметры гемодинамики крыс с фруктозо-индуцируемой гипертензией

В 7 публикациях (табл. 1) исследовалось влияние длительной терапии мелатонином (2–10 недель, в дозе от 1 до 30 мг/кг/день, введение с питьевой водой, через зонд или внутривенно) на уро-

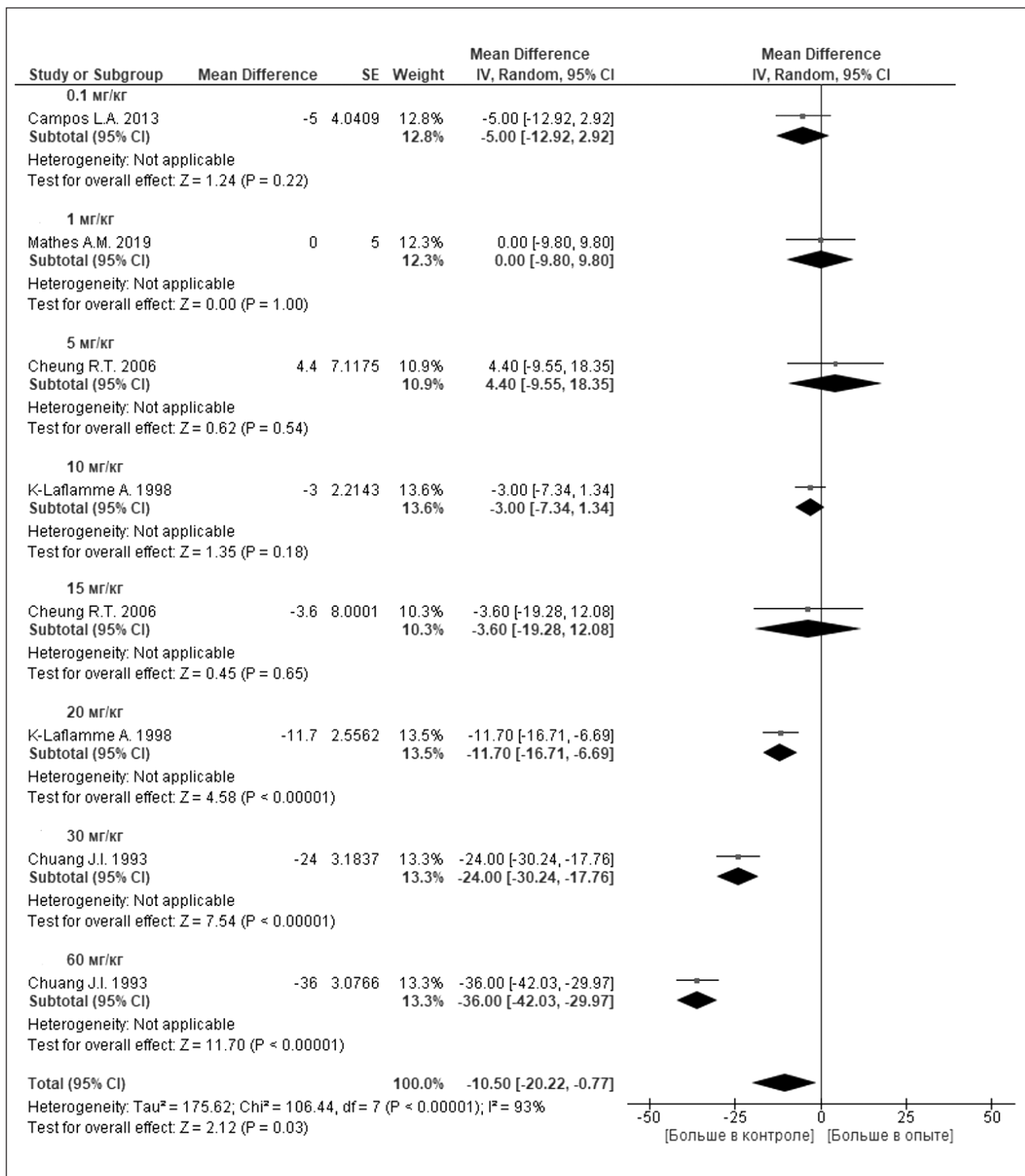


Рисунок 2. Дозозависимое влияние мелатонина на уровень артериального давления (мм рт. ст.) при однократном внутривенном введении нормотензивным крысам

Примечание: Study or Subgroup — исследования или субгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект.

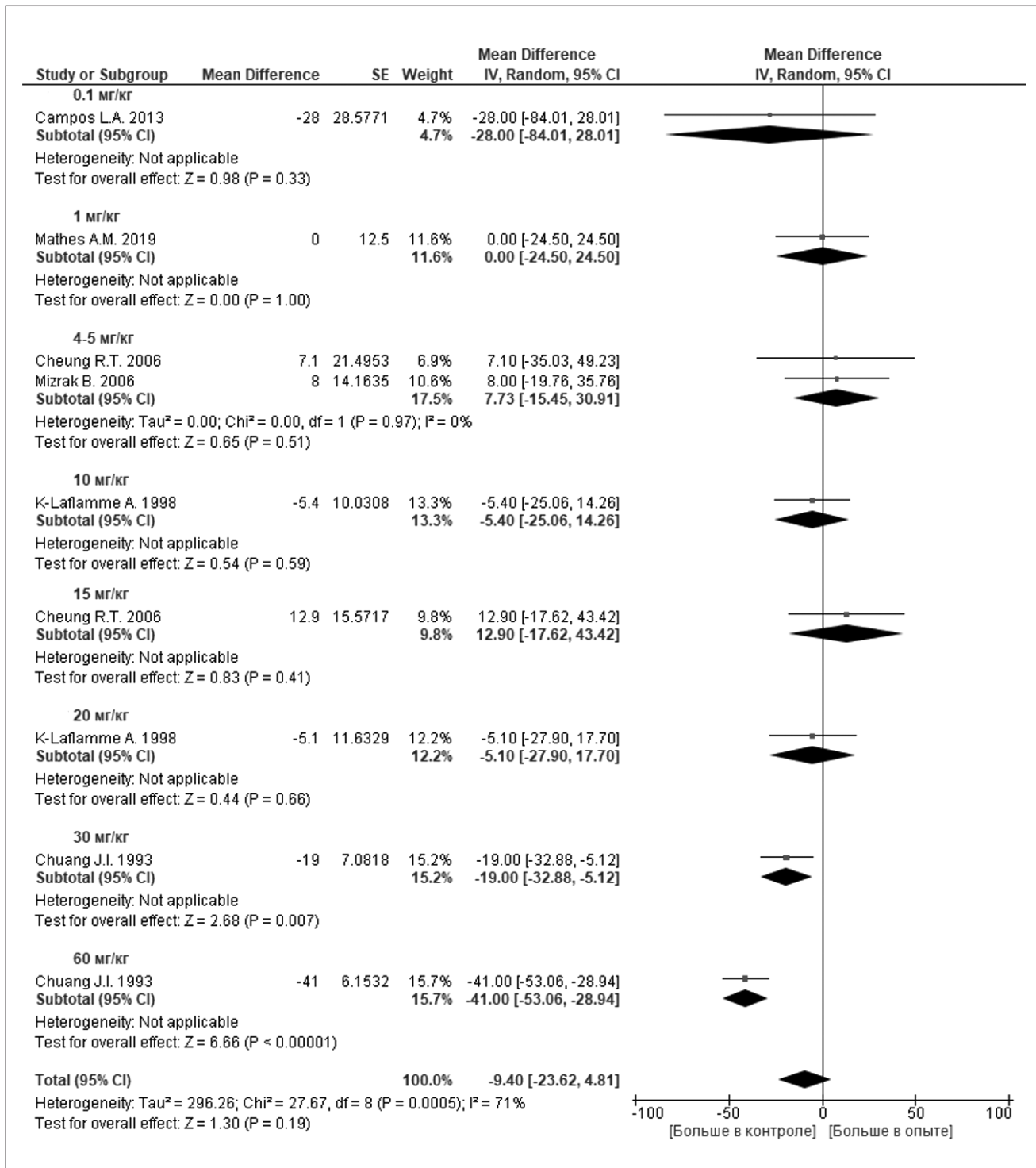


Рисунок 3. Дозозависимое влияние мелатонина на частоту сердечных сокращений (уд/мин) при однократном внутривенном введении нормотензивным крысам

вень АД крыс с АГ, вызванной введением фруктозы. Исходный уровень САД у этих крыс составлял в среднем 139 ± 15 мм рт. ст. Метаанализ показал выраженный гипотензивный эффект мелатонина при метаболическом синдроме. АД существенно снижалось после 3 недель терапии (рис. 8). Через 5–10 недель терапии снижение АД составило $-25,27 [-34,79, -15,75]$ мм рт. ст. ($I^2 = 91\%$, $Z = 5,2$,

$p < 0,00001$). Не было обнаружено влияния дозы мелатонина на его гипотензивный эффект при фруктозо-индуцируемой гипертензии (табл. 2). Понижение АД было максимальным при введении мелатонина через зонд, а минимальным — при внутрибрюшинном введении (табл. 2). Но здесь нужно учесть, что в метаанализ было включено мало работ и не было стандартизации по дозе и продолжитель-

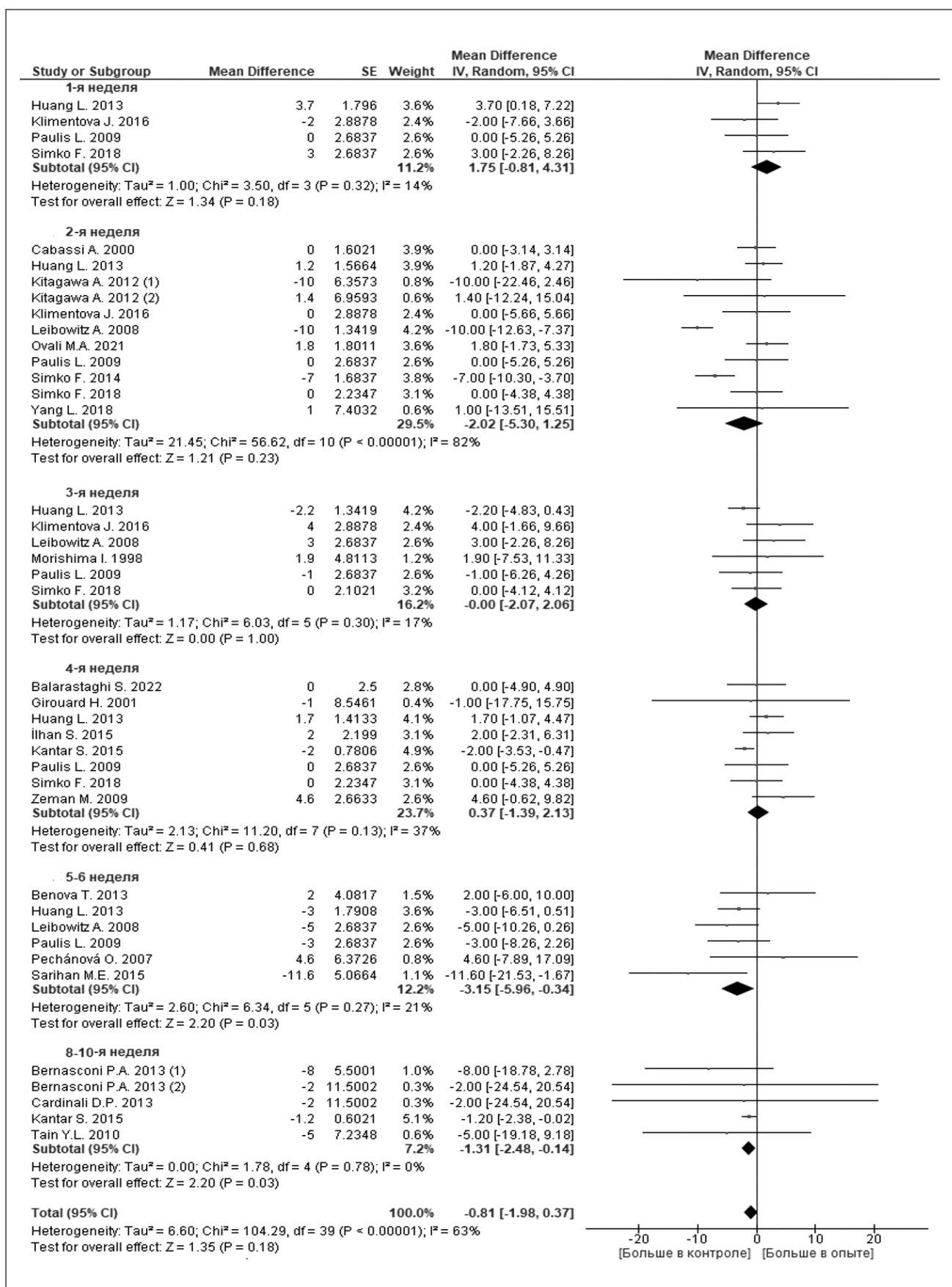


Рисунок 4. Влияние длительной терапии мелатонином на уровень артериального давления (мм рт. ст.) у нормотензивных крыс

Примечание: метаанализ проведен без стандартизации по дозе, способу и времени введения мелатонина.

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ ДОЗЫ И СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ МЕЛАТОНИНА
НА УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У НОРМОТЕНЗИВНЫХ И ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС
(АНАЛИЗ ПРОВЕДЕН БЕЗ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ СТАНДАРТИЗАЦИИ)

Показатель	Продолжитель- ность терапии (недели)	Доза мелатонина мг/кг/день	N работ	Объем выборки мелатонин/ контроль	Средняя разность между опытной и контрольной группами	I ² %	Z	p-значение
Нормотензивные крысы								
≤ 5 мг/кг/день	2–10	1–5	8	74/74	–1,00 [–4,98; 2,98]	43	0,49	0,62
10 мг/кг/день	1–8	10	9	67/67	–0,35 [–1,67; 0,96]	42	0,53	0,60
≥ 20 мг/кг/день	2–8	20–100	7	59/59	–1,79 [–4,17; 0,59]	82	1,48	0,14
≥ 30 мг/кг/день	2–5	30–100	4	35/35	–2,63 [–8,12; 2,86]	85	0,94	0,35
Внутривенно	1–6	1–20	6	56/56	–0,13 [–2,10; 1,84]	51	0,13	0,90
Орально	1–10	3–100	16	151/151	–1,04 [–2,46; 0,38]	64	1,43	0,15
С питьевой водой	1–10	3–30	12	118/118	–1,06 [–3,14; 1,02]	68	1,00	0,32
Через зонд	2–8	20–100	3	26/26	–1,19 [–2,37; –0,00]	23	1,97	0,05
В светлую фазу	2	1–20	2	18/18	–0,65 [–7,17; 5,87]	37	0,20	0,85
Перед и в темную фазу	1–6	4–30	8	72/72	–0,93 [–3,62; 1,77]	83	0,67	0,50
Крысы линии SHR								
10 мг/кг/день	1–8	10	7	58/58	–23,23 [–28,74; –17,72]	95	8,26	0,00001
20–30 мг/кг/день	1–4	20–30	3	27/26	–8,92 [–23,90; 6,06]	77	1,17	0,24
Внутривенно	1–5	10–20	2	21/21	–18,01 [–26,60; –9,41]	94	4,11	0,0001
Орально	1–8	5–30	9	75/75	–23,19 [–29,86; –16,52]	94	6,82	0,00001
Крысы с фруктозо-индуцируемой гипертензией								
≤ 5 мг/кг/день	2–10	1–5	5	44/44	–17,78 [–31,14; –4,42]	85	2,61	0,009
≥ 10 мг/кг/день	2–8	10–30	4	34/34	–16,81 [–25,16; –8,45]	99	3,94	0,0001

Продолжение таблицы 2

Показатель	Продолжительность терапии (недели)	Доза мелатонина мг/кг/день	N работ	Объем выборки мелатонин/контроль	Средняя разность между опытной и контрольной группами	I ² %	Z	p-значение
Внутрибрюшинно	2–6	1–10	2	26/26	–6,10 [–25,34; 13,13]	95	0,62	0,53
Орально	2–10	3–30	5	42/42	–21,31 [–27,36; –15,26]	97	6,90	0,00001
С питьевой водой	2–10	3–30	3	26/26	–14,88 [–20,33; –9,43]	66	5,35	0,00001
Через зонд	2–8	20	2	16/16	–29,37 [–36,71; –22,04]	98	7,85	0,00001

ности терапии. Мы не оценивали влияния терапии мелатонином на ЧСС при данной форме АГ из-за отсутствия работ, исследующих этот вопрос.

Влияние терапии мелатонином на параметры гемодинамики крыс с L-NAME-индуцируемой гипертензией

В трех публикациях (табл. 1) исследовалось влияние длительной терапии мелатонином (1–5 недель, в дозе 10 мг/кг/день, введение с питьевой водой или внутрибрюшинно) на уровень АД крыс с АГ, вызванной введением L-NAME. Исходный уровень САД у этих крыс составлял в среднем 159 ± 16 мм рт. ст. Мелатонин снижал АД у крыс с L-NAME гипертензией уже через 1 неделю терапии (рис. 9), средний эффект 3–5 недель терапии составил $-20,87 [-25,84, -15,90]$ мм рт. ст. ($I^2 = 93\%$, $Z = 8,23$, $p < 0,00001$). Для данного вида гипертензии метаанализ зависимости эффекта терапии от дозы, способа и времени введения мелатонина был невозможен из-за малого количества публикаций. Мы не оценивали влияния терапии мелатонином на ЧСС при данной форме АГ из-за отсутствия работ, исследующих этот вопрос.

Обсуждение

Проведенный нами метаанализ показал, что мелатонин обладает дозозависимым гипотензивным и брадикардическим действием при однократном внутривенном введении. При длительной терапии гипотензивный эффект мелатонина существенно выше у гипертензивных животных по сравнению с нормотензивными. Мелатонин значительно (на 20–30 мм рт. ст.) снижает АД при спонтанной гипертензии (модель эссенциальной гипертензии), при метаболическом синдроме, при эндотелиальной дисфункции, связанной с дефицитом оксида азота. В ранее проведенном метаанализе [51] мы подтвердили гипотензивный эффект мелатонина при реноваскулярной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим», снижение АД составило в среднем 52 мм рт. ст.

По итогам метаанализа гипотензивный эффект длительного введения мелатонином увеличивается с продолжительностью терапии. Усиление гипотензивного эффекта при увеличении дозы было показано у нормотензивных крыс, но не у гипертензивных животных. Не было получено убедительных ассоциаций эффекта мелатонина со временем введения, однако отмечалось некоторое ослабление гипотензивного действия при внутрибрюшинном введении препарата.

Повышенный гипотензивный эффект мелатонина у гипертензивных крыс можно объяснить,

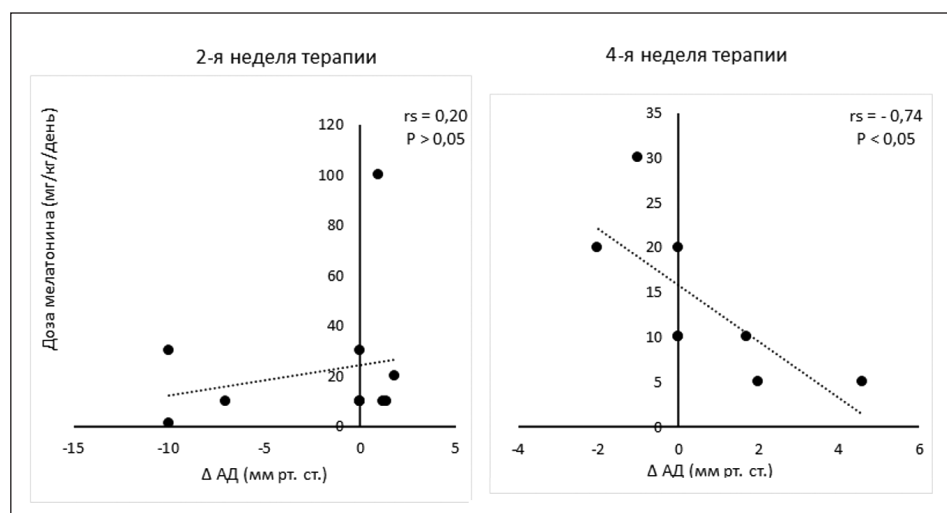


Рисунок 5. Взаимосвязь между дозой мелатонина и его влиянием на уровень артериального давления через 2 и 4 недели терапии нормотензивных крыс

Примечание: АД — артериальное давление; rs — коэффициент ранговой корреляции Спирмена; P — значимость корреляции.

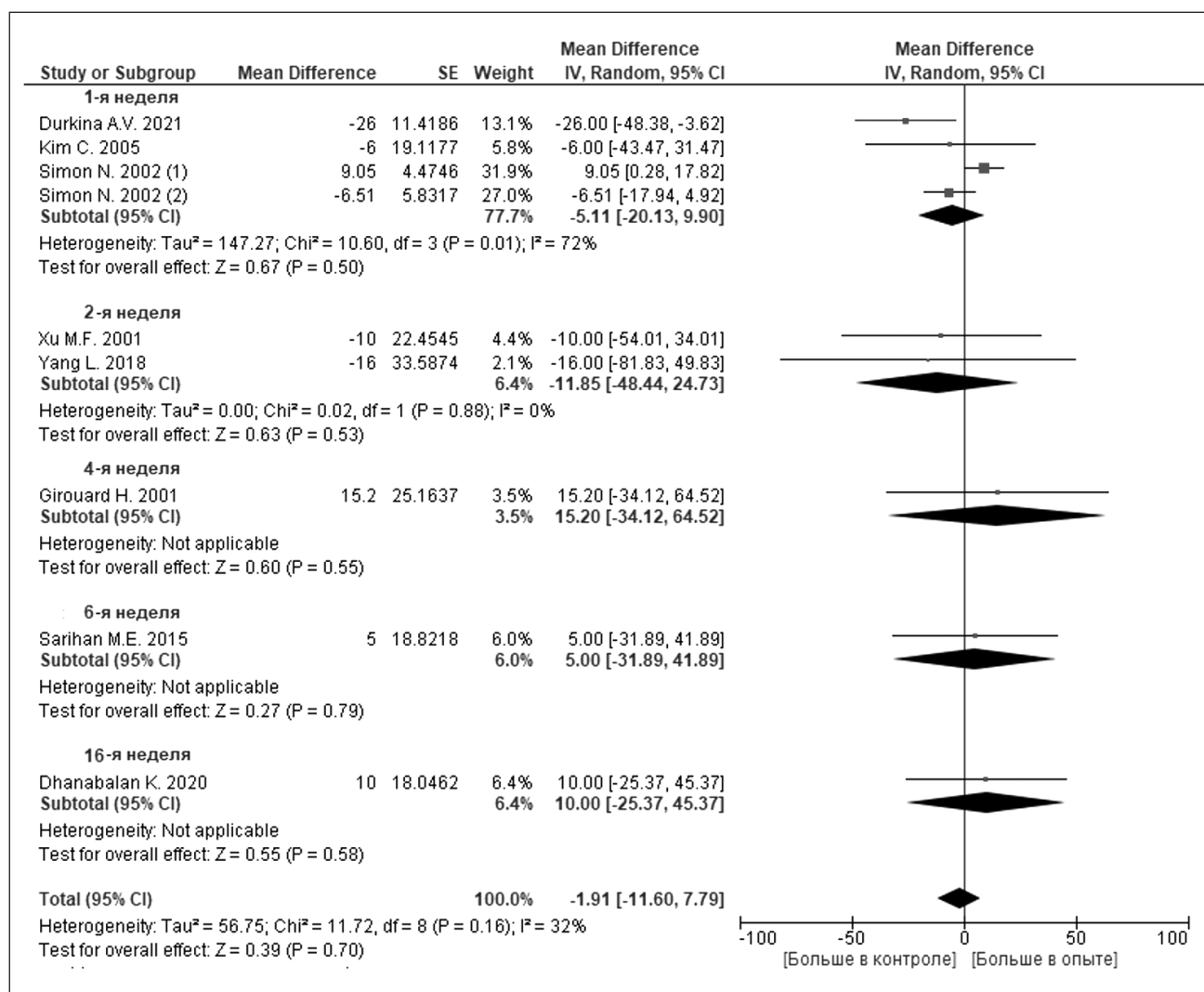


Рисунок 6. Влияние длительной терапии мелатонином на частоту сердечных сокращений (уд/мин) у нормотензивных крыс

Примечание: метаанализ проведен без стандартизации по дозе, способу и времени введения мелатонина.

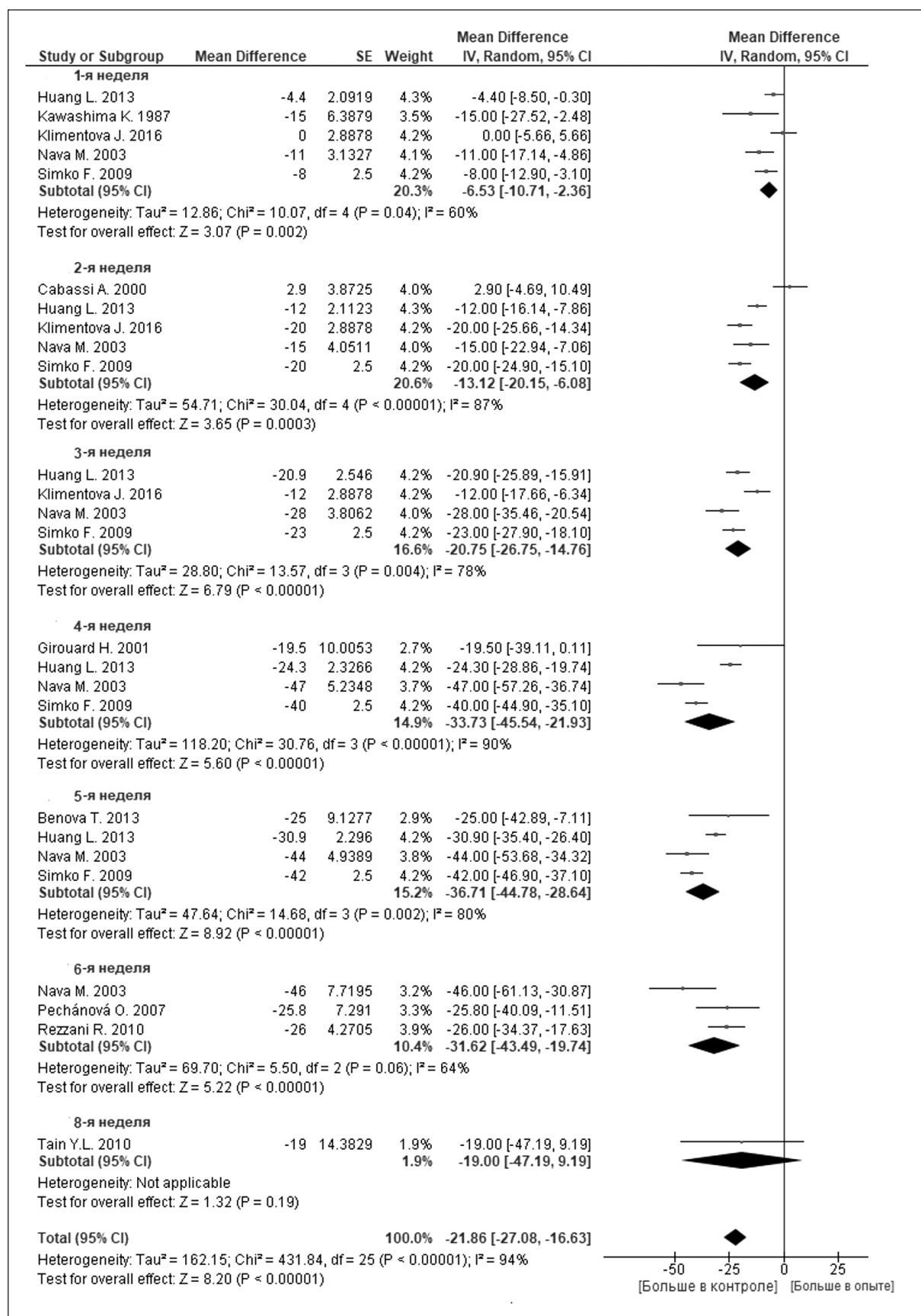


Рисунок 7. Влияние длительной терапии мелатонином на уровень артериального давления (мм рт. ст.) у крыс линии SHR

Примечание: метаанализ проведен без стандартизации по дозе, способу и времени введения мелатонина.

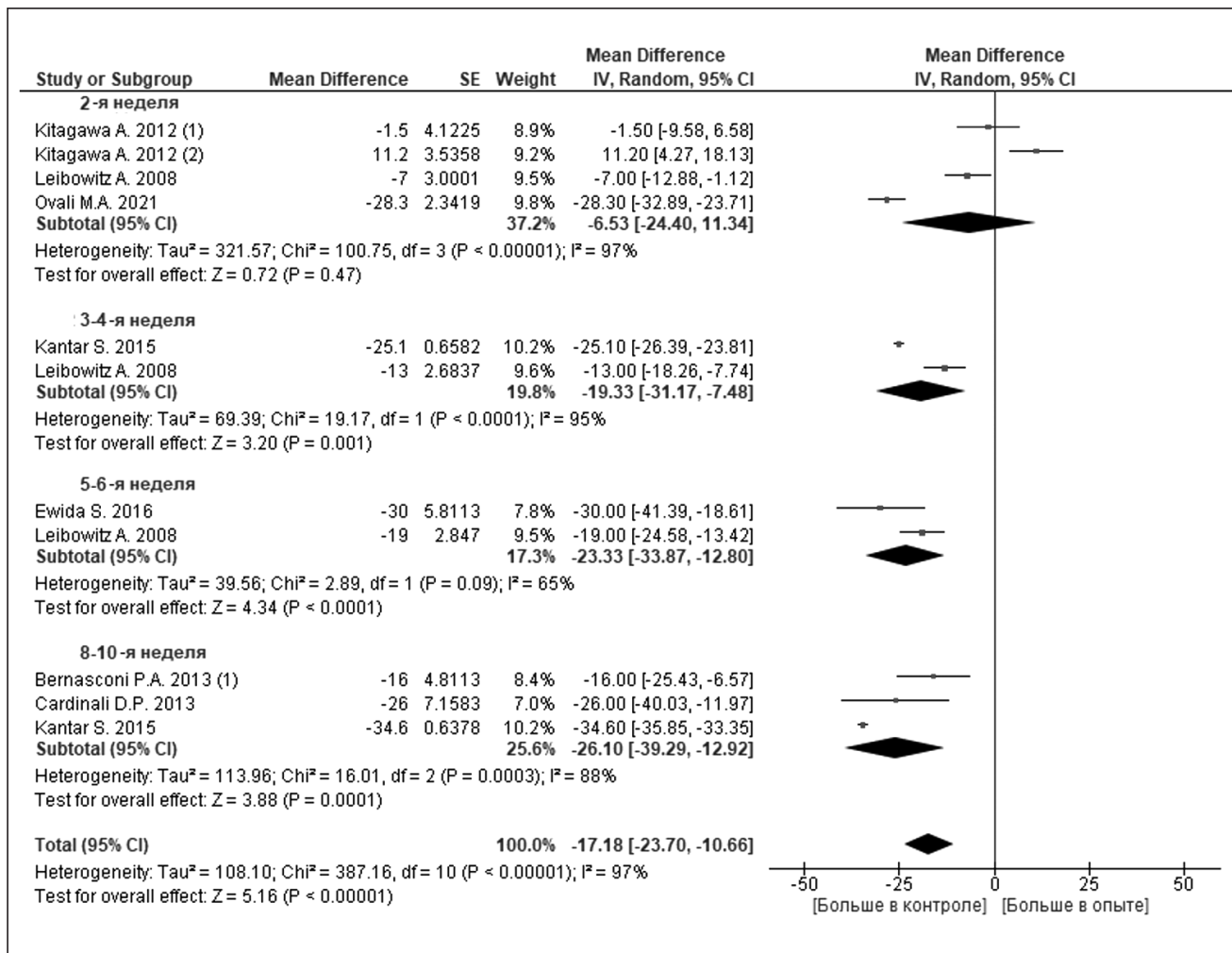


Рисунок 8. Влияние длительной терапии мелатонином на уровень артериального давления (мм рт. ст.) у крыс с фруктозо-индуцируемой гипертензией

Примечание: метаанализ проведен без стандартизации по дозе, способу и времени введения мелатонина.

в том числе, изменениями при АГ базового уровня мелатонина и плотности МТ рецепторов в мозге и сердечно-сосудистой системе. Так, по наблюдениям [19, 52] исходный уровень мелатонина был существенно ниже у SHR крыс по сравнению с WKY. Кроме того, у крыс линии SHR по сравнению с нормотензивными животными наблюдался дефицит МТ рецепторов в передних мозговых артериях, было сильнее выражено возрастное уменьшение плотности МТ рецепторов в хвостовой артерии, но при этом количество МТ рецепторов в области постремы было выше [53]. Крысы линии SHR по сравнению с WKY крысами демонстрировали большую амплитуду циркадных колебаний АД [52]. При этом искусственное удлинение светлого времени суток вызывало брадикардию без существенного изменения АД и у SHR и у WKY крыс [52]. При содержании крыс в условиях тусклого света или укороченного фотопериода наблюдалась брадикар-

дия, которая была сильнее выражена у SHR крыс по сравнению с нормотензивными крысами [54]. Очевидно, что SHR крысы имеют повышенную реактивность сердечно-сосудистой системы не только на экзогенный, но и на эндогенный мелатонин.

Снижение уровня эндогенного мелатонина было показано и при метаболическом синдроме, вызванном фруктозой [35]. Кроме того, при высокоэнергетической диете наблюдали снижение экспрессии GPR50 рецептора, который структурно схож с рецепторами мелатонина, но не способен связывать мелатонин. Этот рецептор может создавать гетеродимеры с MT1 и MT2 рецепторами, при этом угнетая аффинность MT1, но не MT2 рецептора [55, 56].

Однако при L-NAME гипертензии наблюдалась иная картина. Пиковые концентрации мелатонина в шишковидной железе в ночное время были выше у крыс, получавших L-NAME, чем у контрольных [57]. При этом не было обнаружено различий

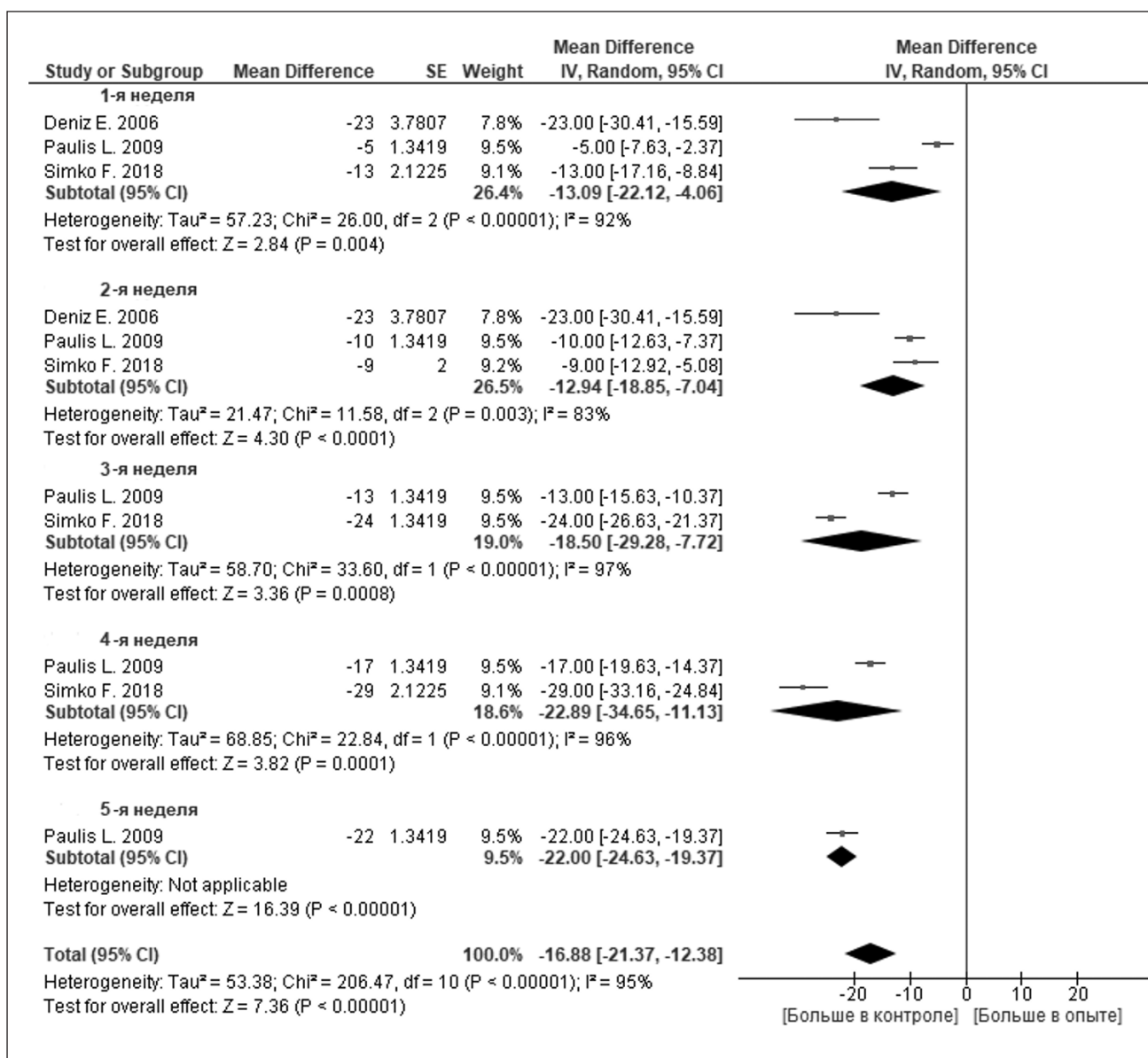


Рисунок 9. Влияние длительной терапии мелатонином на уровень артериального давления (мм рт. ст.) у крыс с L-NAME-индуцируемой гипертензией

Примечание: метаанализ проведен без стандартизации по дозе, способу и времени введения мелатонина.

между обеими группами в концентрациях мелатонина в крови, почках и сердце или в плотности МТ рецепторов в аорте. По мнению авторов, снижение уровня оксида азота с помощью L-NAME уменьшает ГАМК-опосредованные ингибирующие эффекты в головном мозге и усиливает пинеальный биосинтез мелатонина, но при этом утилизация мелатонина у гипертензивных животных выше, чем у нормотензивных. Несмотря на то, что терапия мелатонином эффективна при L-NAME гипертензии, сопровождающейся дефицитом оксида азота, есть сообщения как об активации, так и об ингибировании синтеза оксида азота мелатонином [58].

Кроме того, исходные показатели окислительного стресса были хуже у гипертензивных животных,

чем у нормотензивных [23, 26, 33, 37, 59, 60]. Особенно сильно окислительный стресс был выражен при фруктозо-индуцируемой [26, 33, 61], L-NAME [23, 62, 63] и реноваскулярной гипертензиях [61]. Антиоксидантные эффекты мелатонина максимально были выражены при этих формах гипертензии по сравнению с нормотензивным контролем [26, 33, 59].

Известно, что цирканнуальные колебания уровня мелатонина вызывают изменения в активности тиреоидных гормонов по оси гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа [64]. Содержание крыс в условиях короткого дня сопровождалось увеличением уровня мелатонина и уменьшением концентрации циркулирующих тироксина и трийодтиронина [65]. Прием

мелатонина в течение 4–5 недель вызывал уменьшение активности тиреоидных гормонов у нормотензивных крыс, но не у крыс линии SHR [19, 66]. Также было установлено, что у нормотензивных крыс 4-я неделя терапии мелатонином (5 мг/кг/день) не изменяет экспрессию циркадных генов и МТ рецепторов в супрахиазматическом ядре, но влияет на экспрессию гена *CLOCK* в сердце [50].

Проведенный нами метаанализ показал, что мелатонин демонстрирует в различных моделях экспериментальной АГ выраженный гипотензивный эффект, который существенно больше эффекта при введении мелатонина людям [1–4]. Однако здесь следует учесть различия между людьми и крысами в циркадных ритмах функционирования организма, в биодоступности и скорости выведения мелатонина, в используемых дозах препарата, в особенностях введения. Так, в организме всех позвоночных мелатонин синтезируется в темное время суток, однако крысы имеют максимальную двигательную активность, АД и ЧСС ночью [67], а человек — днем [68]. Тем не менее терапия мелатонином эффективно снижала уровень АД у SHR крыс как днем, так и в темное время суток [31]. В экспериментах крысам вводили мелатонин в значительно больших дозах, чем в клинической практике, даже с учетом различий между видами в фармакокинетике мелатонина [69, 70]. Средняя доза мелатонина при длительной терапии у крыс составляла 10 мг/кг/день, у людей обычно не более 0,2 мг/кг/день [1–4]. Кроме того, крысы часто получали мелатонин с питьевой водой, что обеспечивало постоянное в течение суток поступление препарата в организм. Люди обычно принимают мелатонин 1 раз в день (на ночь) орально, однако исследования показали, что наиболее эффективен мелатонин с контролируемым высвобождением [1, 4]. В используемых дозах при оральном однократном приеме биодоступность мелатонина составляет в среднем 53,5% у крыс [69], 9–33% у людей [70]. Также параллельный прием других препаратов мог оказать влияние на эффект мелатонина в клинических исследованиях.

Помимо гипотензивного эффекта, мелатонин уменьшает последствия осложнений АГ. Метаанализы экспериментальных исследований показали, что мелатонин существенно улучшает исход при ишемическом и геморрагическом инсульте головного мозга [71, 72], а также при инфаркте миокарда [73]. Кроме того, мелатонин препятствует развитию атеросклероза, нормализуя сдвиги показателей липидного профиля, вызванные диетами с повышенным содержанием углеводов, жиров и холестерина [74]. В экспериментах наблюдали уменьшение

ремоделирования сосудов при высокофруктозной диете после терапии мелатонином [75].

Заключение

В итоге, поскольку мелатонин демонстрирует хороший гипотензивный эффект в различных моделях экспериментальной гипертензии и существенно уменьшает осложнения АГ, целесообразно продолжить клинические исследования возможности использования мелатонина в терапии АГ, которые должны быть сконцентрированы на монотерапии (что может быть возможным при АГ 1-й степени), подборе дозы, различных способах увеличения биодоступности и пролонгации эффекта. В настоящее время активно ведутся исследования альтернативных способов введения и доставки мелатонина (интраназальный, сублингвальный, трансдермальный, с помощью наночастиц) [76–78].

Финансирование / Funding

Работа выполнена инициативно за счет средств Государственного задания № 056–00119–22–00. / The work was supported by the State assignment No. 056–00119–22–00.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Grossman E, Laudon M, Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:577–584. doi:10.2147/VHRM.S24603
2. Hadi A, Ghaedi E, Moradi S, Pourmasoumi M, Ghavami A, Kafeshani M. Effects of melatonin supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Horm Metab Res.* 2019;51(3):157–164. doi:10.1055/a-0841-6638
3. Akbari M, Ostadmohammadi V, Mirhosseini N, Lankarani KB, Tabrizi R, Keshkaran Z et al. The effects of melatonin supplementation on blood pressure in patients with metabolic disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens.* 2019;33(3):202–209. doi:10.1038/s41371-019-0166-2
4. Lee EK, Poon P, Yu CP, Lee VW, Chung VC, Wong SY. Controlled-release oral melatonin supplementation for hypertension and nocturnal hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2022;24(5):529–535. doi:10.1111/jch.14482
5. Pechanova O, Paulis L, Simko F. Peripheral and central effects of melatonin on blood pressure regulation. *Int J Mol Sci.* 2014;15(10):17920–17937. doi:10.3390/ijms151017920
6. Ng KY, Leong MK, Liang H, Paxinos G. Melatonin receptors: distribution in mammalian brain and their respective putative functions. *Brain Struct Funct.* 2017;222(7):2921–2939. doi:10.1007/s00429-017-1439-6
7. Nikolaev G, Robeva R, Konakchieva R. Membrane melatonin receptors activated cell signaling in physiology and disease. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):471. doi:10.3390/ijms23010471

8. Плисс М. Г., Кузьменко Н. В., Рубанова Н. С., Цырлин В. А. Дозозависимое действие мелатонина на функционирование сердечно-сосудистой системы и на поведение нормотензивных крыс разного возраста. *Успехи геронтологии*. 2019;32(1–2):76–84 [Pliss MG, Kuzmenko NV, Rubanova NS, Tsyrlin VA. Dose-dependent effects of melatonin on the functioning of the cardiovascular system and on the behavior of normotensive rats of different ages. *Adv Gerontol*. 2019;32(1–2): 76–84. In Russian]. <https://link.springer.com/article/10.1134/S2079057019030111>
9. Yu Q, Guo Q, Jin S, Gao C, Zheng P, Li DP et al. Melatonin suppresses sympathetic vasomotor tone through enhancing GABAA receptor activity in the hypothalamus. *Front Physiol*. 2023;14:1166246. doi:10.3389/fphys.2023.1166246
10. Campos LA, Cipolla-Neto J, Michelini LC. Melatonin modulates baroreflex control via area postrema. *Brain Behav*. 2013;3(2):171–177. doi:10.1002/brb3.123
11. Simko F, Reiter RJ, Pechanova O, Paulis L. Experimental models of melatonin-deficient hypertension. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2013;18(2):616–625. doi:10.2741/4125
12. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to meta-analysis*. Wiley: Chichester, 2009. 421 p.
13. Cheung RT, Tipoe GL, Tam S, Ma ES, Zou LY, Chan PS. Preclinical evaluation of pharmacokinetics and safety of melatonin in propylene glycol for intravenous administration. *J Pineal Res*. 2006;41(4):337–343. doi:10.1111/j.1600-079X.2006.00372.x
14. Chuang JI, Chen SS, Lin MT. Melatonin decreases brain serotonin release, arterial pressure and heart rate in rats. *Pharmacology*. 1993;47(2):91–97. doi:10.1159/000139083
15. K-Laflamme A, Wu L, Foucart S, de Champlain J. Impaired basal sympathetic tone and alpha1-adrenergic responsiveness in association with the hypotensive effect of melatonin in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 1998;11(2):219–229. doi:10.1016/s0895-7061(97)00401-9
16. Mathes AM, Heymann P, Ruf C, Huhn R, Hinkelbein J, Volk T et al. Endogenous and exogenous melatonin exposure attenuates hepatic MT1 melatonin receptor protein expression in rat. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(9):408. doi:10.3390/antiox8090408
17. Mizrak B, Celbiş O, Parlakpinar H, Olmez E. Effect of melatonin and atenolol on carbon monoxide cardiotoxicity: an experimental study in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(6):565–568. doi:10.1111/j.1742-7843.2006.pto_266.x
18. Balarastaghi S, Barangi S, Hosseinzadeh H, Imenshahidi M, Moosavi Z, Razavi BM et al. Melatonin improves arsenic-induced hypertension through the inactivation of the Sirt1/autophagy pathway in rat. *Biomed Pharmacother*. 2022;151:113135. doi:10.1016/j.biopha.2022.113135
19. Benova T, Vicenczova C, Radosinska J, Bacova B, Knezl V, Dosenko V et al. Melatonin attenuates hypertension-related proarrhythmic myocardial maladaptation of connexin-43 and propensity of the heart to lethal arrhythmias. *Can J Physiol Pharmacol*. 2013;91(8):633–639. doi:10.1139/cjpp-2012-0393
20. Bernasconi PA, Cardoso NP, Reynoso R, Scacchi P, Cardinali DP. Melatonin and diet-induced metabolic syndrome in rats: impact on the hypophysial-testicular axis. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2013;16(2):101–112. doi:10.1515/hmbci-2013-0005
21. Cabassi A, Bouchard JF, Dumont EC, Girouard H, Le Jossec M, Lamontagne D et al. Effect of antioxidant treatments on nitrate tolerance development in normotensive and hypertensive rats. *J Hypertens*. 2000;18(2):187–196. doi:10.1097/00004872-200018020-00009
22. Cardinali DP, Bernasconi PA, Reynoso R, Toso CF, Scacchi P. Melatonin may curtail the metabolic syndrome: studies on initial and fully established fructose-induced metabolic syndrome in rats. *Int J Mol Sci*. 2013;14(2):2502–2514. doi:10.3390/ijms14022502
23. Deniz E, Colakoglu N, Sari A, Sonmez MF, Tugrul I, Oktar S et al. Melatonin attenuates renal ischemia-reperfusion injury in nitric oxide synthase inhibited rats. *Acta Histochem*. 2006;108(4):303–309. doi:10.1016/j.acthis.2006.04.002
24. Dhanabalan K, Mzezewa S, Huisamen B, Lochner A. Mitochondrial oxidative phosphorylation function and mitophagy in ischaemic/reperfused hearts from control and high-fat diet rats: effects of long-term melatonin treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020;34(6):799–811. doi:10.1007/s10557-020-06997-9
25. Durkina AV, Bernikova OG, Mikhaleva NJ, Paderin NM, Sedova KA, Gonotkov MA et al. Melatonin pretreatment does not modify extrasystolic burden in the rat ischemia-reperfusion model. *J Physiol Pharmacol*. 2021;72(1). doi:10.26402/jpp.2021.1.15
26. Ewida SF, Al-Sharaky DR. Implication of renal aquaporin-3 in fructose-induced metabolic syndrome and melatonin protection. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(4): CF06–CF11. doi:10.7860/JCDR/2016/18362.7656
27. Girouard H, Chulak C, Lejossec M, Lamontagne D, de Champlain J. Vasorelaxant effects of the chronic treatment with melatonin on mesenteric artery and aorta of spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2001;19(8):1369–1377. doi:10.1097/00004872-200108000-00004
28. Huang L, Zhang C, Hou Y, Laudon M, She M, Yang S et al. Blood pressure reducing effects of piromelatine and melatonin in spontaneously hypertensive rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(18):2449–2456.
29. İlhan S, Ateşşahin D, Ateşşahin A, Mutlu E, Onat E, Şahna E. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced hypertension: the beneficial effects of melatonin. *Toxicol Ind Health*. 2015;31(4):298–303. doi:10.1177/0748233712472521
30. Kantar Ş, Türközkan N, Bircan FS, Paşaoğlu ÖT. Beneficial effects of melatonin on serum nitric oxide, homocysteine, and ADMA levels in fructose-fed rats. *Pharm Biol*. 2015;53(7):1035–1041. doi:10.3109/13880209.2014.957782
31. Kawashima K, Miwa Y, Fujimoto K, Oohata H, Nishino H, Koike H. Antihypertensive action of melatonin in the spontaneously hypertensive rat. *Clin Exp Hypertens A*. 1987;9(7):1121–1131. doi:10.3109/10641968709160037
32. Kim C, Kim N, Joo H, Youm JB, Park WS, Cuong DV et al. Modulation by melatonin of the cardiotoxic and antitumor activities of adriamycin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;46(2):200–210. doi:10.1097/01.fjc.0000171750.97822.a2
33. Kitagawa A, Ohta Y, Ohashi K. Melatonin improves metabolic syndrome induced by high fructose intake in rats. *J Pineal Res*. 2012;52(4):403–413. doi:10.1111/j.1600-079X.2011.00955.x
34. Klimentova J, Cebova M, Barta A, Matuskova Z, Vrankova S, Rehakova R et al. Effect of melatonin on blood pressure and nitric oxide generation in rats with metabolic syndrome. *Physiol Res*. 2016;65(Suppl 3): S373–S380. doi:10.3354/physiolres.933436
35. Leibowitz A, Peleg E, Sharabi Y, Shabtai Z, Shamiss A, Grossman E. The role of melatonin in the pathogenesis of hypertension in rats with metabolic syndrome. *Am J Hypertens*. 2008;21(3):348–351. doi:10.1038/ajh.2007.60
36. Morishima I, Matsui H, Mukawa H, Hayashi K, Toki Y, Okumura K et al. Melatonin, a pineal hormone with antioxidant property, protects against adriamycin cardiomyopathy in rats. *Life Sci*. 1998;63(7):511–521. doi:10.1016/s0024-3205(98)00302-6
37. Nava M, Quiroz Y, Vaziri N, Rodriguez-Iturbe B. Melatonin reduces renal interstitial inflammation and improves hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003;284(3): F447–F454. doi:10.1152/ajprenal.00264.2002
38. Ovali MA, Oztupuz O, Vardar SA. Melatonin ameliorates cardiac remodelling in fructose-induced metabolic syndrome rat model by using genes encoding cardiac potassium ion channels. *Mol Biol Rep*. 2021;48(8):5811–5819. doi:10.1007/s11033-021-06526-3

39. Paulis L, Pechanova O, Zicha J, Krajcirovicova K, Barta A, Pelouch V et al. Melatonin prevents fibrosis but not hypertrophy development in the left ventricle of NG-nitro-L-arginine-methyl ester hypertensive rats. *J Hypertens Suppl.* 2009;27(6):S11–S16. doi:10.1097/01.hjh.0000358831.33558.97
40. Pechánová O, Zicha J, Paulis L, Zenebe W, Dobesová Z, Kojsová S et al. The effect of N-acetylcysteine and melatonin in adult spontaneously hypertensive rats with established hypertension. *Eur J Pharmacol.* 2007;561(1–3):129–136. doi:10.1016/j.ejphar.2007.01.035
41. Rezzani R, Porteri E, De Ciuceis C, Bonomini F, Rodella LF, Paiardi S et al. Effects of melatonin and pycnogenol on small artery structure and function in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2010;55(6):1373–1380. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148254
42. Sarihan ME, Parlakpınar H, Ciftci O, Yilmaz F, Sagir M, Yilmaz O et al. Protective effects of melatonin against 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced cardiac injury in rats. *Eur J Pharmacol.* 2015;762:214–220. doi:10.1016/j.ejphar.2015.04.054
43. Simko F, Pechanova O, Pelouch V, Krajcirovicova K, Mullerova M, Bednarova K et al. Effect of melatonin, captopril, spironolactone and simvastatin on blood pressure and left ventricular remodelling in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens Suppl.* 2009;27(6): S5–S10. doi:10.1097/01.hjh.0000358830.95439.e8
44. Simko F, Bednarova KR, Krajcirovicova K, Hrenak J, Celec P, Kamodyova N et al. Melatonin reduces cardiac remodeling and improves survival in rats with isoproterenol-induced heart failure. *J Pineal Res.* 2014;57(2):177–184. doi:10.1111/jpi.12154
45. Simko F, Baka T, Krajcirovicova K, Repova K, Aziriova S, Zorad S et al. Effect of melatonin on the renin-angiotensin-aldosterone system in L-NAME-induced hypertension. *Molecules.* 2018;23(2):265. doi:10.3390/molecules23020265
46. Simon N, Vidal J, Mouchet J, Bruguerolle B. Lack of daily rhythms major modifications despite continuous infusion of melatonin in the rat. *J Vet Pharmacol Ther.* 2002;25(4):285–288. doi:10.1046/j.1365-2885.2002.00419.x
47. Tain YL, Huang LT, Lin IC, Lau YT, Lin CY. Melatonin prevents hypertension and increased asymmetric dimethylarginine in young spontaneous hypertensive rats. *J Pineal Res.* 2010;49(4):390–398. doi:10.1111/j.1600-079X.2010.00806.x
48. Xu MF, Ho S, Qian ZM, Tang PL. Melatonin protects against cardiac toxicity of doxorubicin in rat. *J Pineal Res.* 2001;31(4):301–307. doi:10.1034/j.1600-079x.2001.310403.x
49. Yang L, Wang J, Deng Y, Gong C, Li Q, Chen Q et al. Melatonin improves neurological outcomes and preserves hippocampal mitochondrial function in a rat model of cardiac arrest. *PLoS One.* 2018;13(11):e0207098. doi:10.1371/journal.pone.0207098
50. Zeman M, Szántóová K, Stebelová K, Mravec B, Herichová I. Effect of rhythmic melatonin administration on clock gene expression in the suprachiasmatic nucleus and the heart of hypertensive TGR(mRen2)27 rats. *J Hypertens Suppl.* 2009;27(6): S21–S26. doi:10.1097/01.hjh.0000358833.41181.f6
51. Кузьменко Н. В., Цырлин В. А., Плисс М. Г. Метаанализ зависимости развития экспериментальной реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим» от факторов, связанных с образом жизни. *Трансляционная медицина.* 2023;10(3):183–208. doi:10.18705/2311-4495-2023-10-3-183-208 [Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. Meta-analysis of dependence of the development of experimental renovascular hypertension “2 kidneys, 1 clamp” on lifestyle factors. *Translyatsionnaya Meditsina = Translational Medicine.* 2023;10(3):183–208. doi:10.18705/2311-4495-2023-10-3-183-208. In Russian].
52. Благоврахов М. Л., Брык А. А., Медведева Е. В., Горячев В. А., Чибисов С. М., Курлаева А. О. и др. Структура ритмов артериального давления, частоты сердечных сокраще- ний, экскреции электролитов и секреции мелатонина у нормотензивных и спонтанно гипертензивных крыс при увеличении длительности светлой фазы суток. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2019;168(7):21–27. doi:10.1007/s10517-019-04636-4 [Blagonravov ML, Bryk AA, Medvedeva EV, Goryachev VA, Chibisov SM, Kurlaeva AO et al. Structure of rhythms of blood pressure, heart rate, excretion of electrolytes, and secretion of melatonin in normotensive and spontaneously hypertensive rats maintained under conditions of prolonged daylight duration. *Bull Exp Biol Med.* 2019;168(1):18–23. doi:10.1007/s10517-019-04636-4. In Russian].
53. Viswanathan M, Laitinen JT, Saavedra JM. Differential expression of melatonin receptors in spontaneously hypertensive rats. *Neuroendocrinology.* 1992;56(6):864–870. doi:10.1159/000126318
54. Azar TA, Sharp JL, Lawson DM. Effect of housing rats in dim light or long nights on heart rate. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2008;47(4):25–34. PMID: 18702448
55. Jockers R, Maurice P, Boutin JA, Delagrè P. Melatonin receptors, heterodimerization, signal transduction and binding sites: what's new? *Br J Pharmacol.* 2008;154(6):1182–1195. doi:10.1038/bjp.2008.184
56. Ivanova EA, Bechtold DA, Dupré SM, Brennan J, Barrett P, Luckman SM et al. Altered metabolism in the melatonin-related receptor (GPR50) knockout mouse. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;294(1):E176–E182. doi:10.1152/ajpendo.00199.2007
57. Benova M, Herichova I, Stebelova K, Paulis L, Krajcirovicova K, Simko F et al. Effect of L-NAME-induced hypertension on melatonin receptors and melatonin levels in the pineal gland and the peripheral organs of rats. *Hypertens Res.* 2009;32(4):242–247. doi:10.1038/hr.2009.1
58. Fan W, He Y, Guan X, Gu W, Wu Z, Zhu X et al. Involvement of the nitric oxide in melatonin-mediated protection against injury. *Life Sci.* 2018;200:142–147. doi:10.1016/j.lfs.2018.03.035
59. Atanasova M, Petkova Z, Pechlivanova D, Dragomirova P, Blazhev A, Tchekalarova J. Strain-dependent effects of long-term treatment with melatonin on kainic acid-induced status epilepticus, oxidative stress and the expression of heat shock proteins. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013;111:44–50. doi:10.1016/j.pbb.2013.08.006
60. Erşahin M, Şehirli O, Toklu HZ, Süleymanoglu S, Emekli-Alturfan E, Yarat A et al. Melatonin improves cardiovascular function and ameliorates renal, cardiac and cerebral damage in rats with renovascular hypertension. *J Pineal Res.* 2009;47(1):97–106. doi:10.1111/j.1600-079X.2009.00693.x
61. Zhang DM, Jiao RQ, Kong LD. High dietary fructose: direct or indirect dangerous factors disturbing tissue and organ functions. *Nutrients.* 2017;9(4):335. doi:10.3390/nu9040335
62. Bunbupha S, Apaijit K, Potue P, Maneesai P, Pak-deechote P. Hesperidin inhibits L-NAME-induced vascular and renal alterations in rats by suppressing the renin-angiotensin system, transforming growth factor-β1, and oxidative stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2021;48(3):412–421. doi:10.1111/1440-1681.13438
63. Török J. Participation of nitric oxide in different models of experimental hypertension. *Physiol Res.* 2008;57(6):813–825. doi:10.33549/physiolres.931581
64. Dardente H, Wyse CA, Birnie MJ, Dupré SM, Loudon AS, Lincoln GA et al. A molecular switch for photoperiod responsiveness in mammals. *Curr Biol.* 2010;20(24):2193–2198. doi:10.1016/j.cub.2010.10.048
65. Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Marek B, Kajdaniuk D. Influence of lighting conditions on daily rhythm of bone metabolism in rats and possible involvement of melatonin and other hormones in this process. *Endocr Regul.* 2003;37(3):163–174.
66. Baltaci AK, Mogulkoc R, Kul A, Bediz CS, Ugur A. Opposite effects of zinc and melatonin on thyroid hormones in rats. *Toxicology.* 2004;195(1):69–75. doi:10.1016/j.tox.2003.09.001

67. Waki H, Katahira K, Polson JW, Kasparov S, Murphy D, Paton JF. Automation of analysis of cardiovascular autonomic function from chronic measurements of arterial pressure in conscious rats. *Exp Physiol*. 2006;91(1):201–213. doi:10.1113/expphysiol.2005.031716
68. Gupta AK, Cornelissen G, Greenway FL, Dhoopati V, Halberg F, Johnson WD. Abnormalities in circadian blood pressure variability and endothelial function: pragmatic markers for adverse cardiometabolic profiles in asymptomatic obese adults. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:58. doi:10.1186/1475-2840-9-58
69. Yeleswaram K, McLaughlin LG, Knipe JO, Schabdach D. Pharmacokinetics and oral bioavailability of exogenous melatonin in preclinical animal models and clinical implications. *J Pineal Res*. 1997;22(1):45–51. doi:10.1111/j.1600-079x.1997.tb00302.x
70. Harpsøe NG, Andersen LP, Gögenur I, Rosenberg J. Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(8):901–909. doi:10.1007/s00228-015-1873-4
71. Macleod MR, O'Collins T, Horky LL, Howells DW, Donnan GA. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of melatonin in experimental stroke. *J Pineal Res*. 2005;38(1):35–41. doi:10.1111/j.1600-079X.2004.00172.x
72. Zeng L, Zhu Y, Hu X, Qin H, Tang J, Hu Z et al. Efficacy of melatonin in animal models of intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(2):3010–3030. doi:10.18632/aging.202457
73. Mao ZJ, Lin H, Xiao FY, Huang ZQ, Chen YH. Melatonin against myocardial ischemia-reperfusion injury: a meta-analysis and mechanism insight from animal studies. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:1241065. doi:10.1155/2020/1241065
74. Кузьменко Н. В., Цырлин В. А., Плисс М. Г. Метаанализ экспериментальных исследований влияния моно-терапии мелатонином на уровень циркулирующих триглицеридов, холестерина, глюкозы и инсулина в зависимости от диеты крыс. *Российский физиологический журнал имени И. М. Сеченова*. 2023;109(2):139–162. doi:10.1134/S0022093023010180 [Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. Meta-analysis of experimental studies of diet-dependent effects of melatonin monotherapy on circulatory levels of triglycerides, cholesterol, glucose and insulin in rats. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2023;59(1):213–231. doi:10.1134/S0022093023010180. In Russian].
75. Chivchibashi-Pavlova D, Stoyanov GS, Bratoeva K. Effects of melatonin supplementation on the aortic wall in a diet-induced obesity rat model. *Cureus*. 2023;15(1):e33333. doi:10.7759/cureus.33333
76. Zetner D, Andersen LP, Rosenberg J. Pharmacokinetics of alternative administration routes of melatonin: a systematic review. *Drug Res (Stuttg)*. 2016;66(4):169–173. doi:10.1055/s-0035-1565083
77. Ait Abdellah S, Raverot V, Gal C, Guinobert I, Bardot V, Blondeau C et al. Bioavailability of melatonin after administration of an oral prolonged-release tablet and an immediate-release sublingual spray in healthy male volunteers. *Drugs RD*. 2023;23(3):257–265. doi:10.1007/s40268-023-00431-9
78. Mohanbhai SJ, Sardoiwala MN, Gupta S, Shrimali N, Choudhury SR, Sharma SS et al. Colon targeted chitosan-melatonin nanotherapy for preclinical inflammatory bowel disease. *Biomater Adv*. 2022;136:212796. doi:10.1016/j.bioadv.2022.212796

Информация об авторах

Плисс Михаил Гениевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1515-1616, e-mail: pliss@niiekf.ru;

Кузьменко Наталья Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальных исследований Центра лазерной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6027-7325, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru;

Цырлин Виталий Александрович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7767-8560, e-mail: tsyrlinva@mail.ru.

Author information

Mikhail G. Pliss, PhD, Head, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-1515-1616, e-mail: pliss@niiekf.ru;

Nataliya V. Kuzmenko, PhD in Biology, Senior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, Researcher of Blood Circulation Biophysics Laboratory, ORCID: 0000-0001-6027-7325, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru;

Vitaliy A. Tsyrlin, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology of Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-7767-8560, e-mail: tsyrlinva@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.34-008.8:616.12-008.331.1



Роль кишечной микробиоты в развитии артериальной гипертензии: механизмы и терапевтические мишени

Ю. Ю. Борщев, Д. Л. Сонин, С. М. Минасян,
Е. С. Процак, Н. Ю. Семенова, М. М. Галагудза
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Галагудза Михаил Михайлович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: galagudza@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
01.09.23 и принята к печати 07.11.23

Резюме

Кишечная микробиота не только опосредует влияние на организм ряда факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, но и может играть активную роль в регуляции артериального давления (АД) за счет изменения проницаемости кишечного эпителиального барьера и продукции вазоактивных метаболитов. При этом изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе влияния кишечной микробиоты на уровень АД, находится на начальном этапе. В обзоре проведен анализ научной литературы, посвященной роли кишечной микробиоты в развитии артериальной гипертензии (АГ), описаны ключевые механизмы прогипертензивного действия метаболитов кишечной микробиоты и представлены данные о новых подходах к лечению АГ, основанных на воздействии на состав и функцию кишечной микрофлоры. На уровень АД влияют молекулы, концентрация которых в крови прямо или опосредованно связана с активностью кишечной микрофлоры. Эти биоактивные молекулы могут быть разделены на две группы — образующиеся клетками иммунной системы человека в результате стимуляции со стороны микробиоты и образующиеся ферментативным путем в результате метаболической активности самой микробиоты. К первой группе относятся молекулярные механизмы, связанные с активацией иммунитета и системной воспалительной реакцией, а ко второй — короткоцепочечные жирные кислоты, триметиламин-N-оксид, желчные кислоты, уремические токсины и биогенные амины. АГ сопровождается специфическими изменениями состава кишечной микробиоты, причем в последние годы исследователями установлены причинно-следственные отношения между определенными энтеротипами и развитием АГ. Более того, сформировавшаяся АГ сама по себе является причиной изменений профиля кишечного микробиома. Более глубокое понимание молекулярных механизмов, опосредующих влияние микробиоты на АД, может послужить основой для разработки новых подходов к лечению АГ.

Ключевые слова: кишечная микробиота, пробиотики, артериальное давление, артериальная гипертензия, системное воспаление, короткоцепочечные жирные кислоты

Для цитирования: Борщев Ю. Ю., Сонин Д. Л., Минасян С. М., Процак Е. С., Семенова Н. Ю., Галагудза М. М. Роль кишечной микробиоты в развитии артериальной гипертензии: механизмы и терапевтические мишени. Артериальная гипертензия. 2024;30(2):159–173. doi:10.18705/1607-419X-2024-2359. EDN: DXUNEA

The role of intestinal microbiota in the development of arterial hypertension: mechanisms and therapeutic targets

Yu. Yu. Borschev, D. L. Sonin, S. M. Minasian,
E. S. Protsak, N. Yu. Semenova, M. M. Galagudza
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Mikhail M. Galagudza,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: galagudza@almazovcentre.ru

Received 1 September 2023;
accepted 7 November 2023.

Abstract

The intestinal microbiota not only mediates the influence of a number of risk factors for cardiovascular diseases on the body, but can also play an active role in the regulation of blood pressure (BP) by changing the permeability of the intestinal epithelial barrier and the production of vasoactive metabolites. At the same time, the study of the molecular mechanisms underlying the influence of intestinal microbiota on BP levels is at an early stage. The review analyzes the scientific literature on the role of intestinal microbiota in the development of arterial hypertension (HTN), describes the key mechanisms of the prohypertensive action of intestinal microbiota metabolites, and presents data on new approaches to the treatment of HTN based on effects on the composition and function of intestinal microflora. BP levels are affected by molecules whose concentration in the blood is directly or indirectly related to the activity of intestinal microflora. These bioactive molecules can be divided into two groups — those formed by cells of the human immune system as a result of stimulation by the microbiota and those formed enzymatically as a result of the metabolic activity of the microbiota itself. The first group includes molecular mechanisms associated with immune activation and systemic inflammatory response, and the second group includes short-chain fatty acids, trimethylamine-N-oxide, bile acids, uremic toxins and biogenic amines. HTN is accompanied by specific changes in the composition of the intestinal microbiota, and in recent years, researchers have established cause-and-effect relationships between certain enterotypes and the development of HTN. Moreover, established HTN itself causes changes in the intestinal microbiome profile. A deeper understanding of the molecular mechanisms mediating the influence of microbiota on BP may serve as the basis for the development of new approaches to the treatment of HTN.

Key words: intestinal microbiota, probiotics, blood pressure, hypertension, systemic inflammation, short-chain fatty acids

For citation: Borschev YuYu, Sonin DL, Minasian SM, Protsak ES, Semenova NYu, Galagudza MM. The role of intestinal microbiota in the development of arterial hypertension: mechanisms and therapeutic targets. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(2):159–173. doi:10.18705/1607-419X-2024-2359. EDN: DXUNEA

Введение

Кишечный микробиом человека представлен всей совокупностью микроорганизмов, населяющих просвет желудочно-кишечного тракта, включая бактерии, грибы, археи и вирусы [1]. Только количество бактерий в составе кишечной микробиоты

равняется $3,8 \times 10^{13}$, что приблизительно соответствует количеству собственных клеток организма. Несмотря на огромное видовое разнообразие кишечных бактерий (> 2000 видов), 93,5% всего их состава представлены пятью типами: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria,

Verrucomicrobia, причем Firmicutes и Bacteroidetes составляют более 90 % от общего количества кишечных бактерий [2]. Кишечная микробиота выполняет в организме ряд важнейших функций, которые в наиболее общем виде могут быть представлены как пищеварительная, защитная, метаболическая и иммуномодулирующая. Согласно последним данным, в совокупном геноме кишечных микроорганизмов насчитывается порядка 22 миллионов генов, причем половина из них является уникальной для каждого конкретного человека, что создает значительную вариабельность энтеротипов в общей популяции [3]. В последние 10–15 лет представления о роли кишечной микробиоты в регуляции разнообразных физиологических процессов значительно расширились [4]. Параллельно в литературе стали появляться данные о патогенетическом значении нарушений состава кишечной микробиоты в развитии различных заболеваний, а также о способах терапевтического воздействия на микробиоту с целью профилактики и лечения социально значимых видов патологии [5, 6]. В частности, отмечены взаимосвязи между нарушениями состава кишечной микрофлоры и увеличением риска развития таких сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз коронарных и мозговых артерий, хроническая сердечная недостаточность [7]. Эссенциальная АГ представляет собой классическое мультифакториальное заболевание, в этиологии которого играют роль как полигенная наследственная предрасположенность, так и модифицируемые факторы риска. В одном из последних крупных исследований по полногеномному поиску ассоциаций был идентифицирован 901 локус, связанный с уровнем артериального давления (АД), хотя суммарно эти генетические варианты объясняют только 27 % из известных 35–50 % наследуемости АГ [8]. Дополнительный вклад в наследуемость АГ могут вносить эпигеномные факторы и связанные с ними факторы индивидуального внутреннего экспозома, к которым в первую очередь относится состав кишечной микробиоты. Благодаря существенному уменьшению стоимости технологий секвенирования генома в последние годы был проведен ряд исследований, в которых описаны изменения состава микробиома, характерные для пациентов с АГ. Кишечная микробиота не только опосредует влияние на организм ряда факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая повышенное потребление поваренной соли, употребление западной диеты, малоподвижный образ жизни и другое, но и может играть активную роль в регуляции АД за счет изменения проницаемости кишечного эпителиального барьера и продук-

ции вазоактивных метаболитов. Хотя ранее вопрос о взаимосвязи состава кишечной микробиоты и АГ уже был рассмотрен в ряде описательных обзорных статей [9, 10], накопление знаний в данной области происходит очень быстро, что требует актуализации данных с учетом публикаций последних 2–3 лет. Изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе влияния кишечной микробиоты на уровень АД, находится на начальном этапе. В связи с этим в отечественной литературе недостаточно освещены вопросы, касающиеся рецепторных механизмов влияния метаболитов кишечной микрофлоры на АД и способов коррекции АГ, связанных с модуляцией состава кишечной микробиоты. В настоящем обзоре проведен анализ научной литературы, посвященной роли кишечной микробиоты в развитии АГ, описаны ключевые механизмы прогипертензивного действия метаболитов кишечной микробиоты и представлены данные о новых подходах к лечению АГ, основанных на воздействии на состав и функцию кишечной микрофлоры.

Материалы и методы

Поиск информации был проведен с использованием ключевых слов «кишечная микробиота», «пробиотики», «системное воспаление» и «артериальная гипертензия» в трех базах данных: PubMed, Medscape, Elibrary. Анализу подвергались только публикации, представленные на английском языке. Глубина поиска составляла 10 лет (2013–2023), хотя в список литературы включены единичные более ранние ключевые публикации. Дополнительно анализировали списки литературы публикаций, идентифицированных путем поиска по ключевым словам.

Изменения состава кишечной микробиоты при артериальной гипертензии

Значимые изменения состава кишечной микробиоты в настоящее время продемонстрированы как в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных с индуцированной АГ, так и в клинических исследованиях на пациентах с АГ (рис. 1).

Первые экспериментальные исследования в этой области были посвящены поиску изменений состава микробиоты, ассоциированных с развитием АГ, путем сравнения «профилей» микробиоты у животных с АГ и нормотензивных контрольных животных. Этот подход привел исследователей к важному выводу о том, что АГ сопровождается существенным изменением состава кишечной микрофлоры. В частности, было показано, что у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR, крыс с солечувствительной АГ, а также крыс и мышей с АГ,

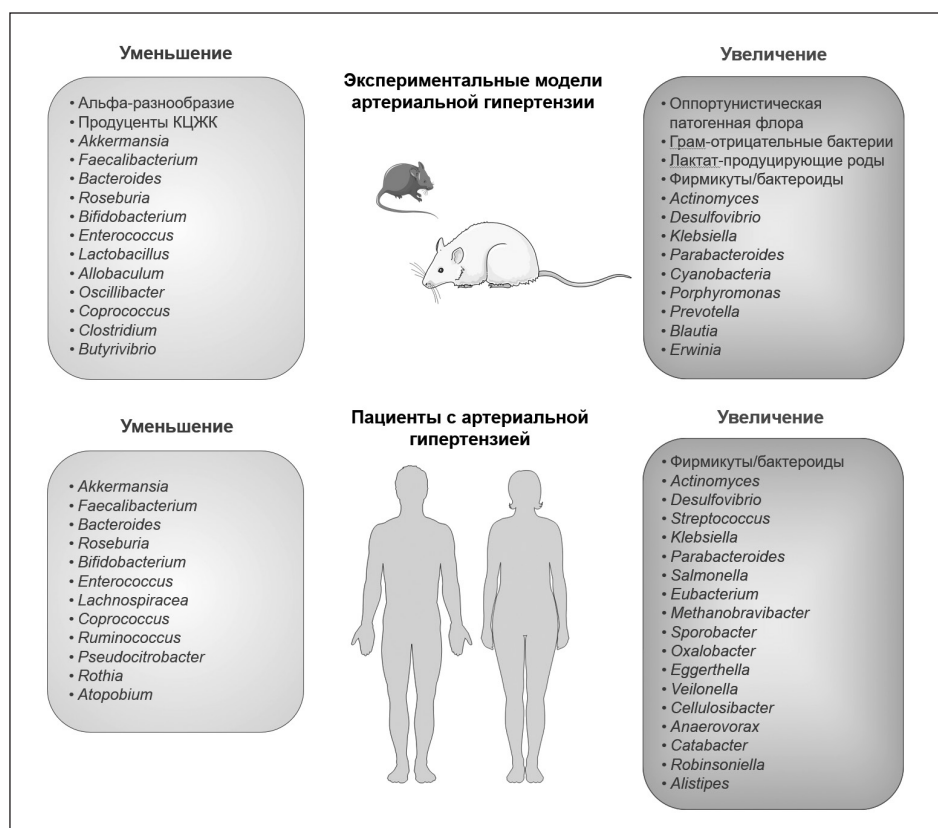


Рисунок 1. Изменение состава кишечной микробиоты при артериальной гипертензии

Примечание: данные об изменениях суммированы отдельно для экспериментальных исследований на лабораторных грызунах (верхняя часть рисунка) и для исследований, проведенных на пациентах с артериальной гипертензией (нижняя часть рисунка); КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты.

индуцированной длительным введением ангиотензина II (АГТ II) либо ацетата дезоксикортикостерона, имеет место уменьшение α -разнообразия микробиоты и увеличение представительства грамотрицательных и лактат-продуцирующих бактерий, а также увеличение соотношения фирмикуты/бактероиды [11–13]. Эти изменения сочетались с уменьшением количества бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) [14], и увеличением численности бактерий родов *Actinomyces*, *Desulfovibrio*, *Klebsiella*, *Parabacteroides*, *Cyanobacteria*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Blautia* и *Erwinia* [15]. Более подробные данные об изменениях качественного и количественного состава кишечной микробиоты, обнаруженных при АГ в экспериментальных исследованиях, представлены в обзорных статьях [14, 16]. Следующим этапом разработки концепции стали эксперименты, в которых ставилась задача доказать причинно-следственную связь между определенным составом кишечной микробиоты и развитием АГ. Эта цель достигнута с применением трех основных приемов. Во-первых, доказано, что у безмикробных (аксенных) мышей линии C57BL/6,

в отличие от конвенциональных животных той же линии, не развивается АГ при инфузии АГТ II [17]. Во-вторых, трансплантация кишечной микрофлоры (ТКМ) от животных с генетически детерминированной АГ конвенциональным животным приводит к повышению АД у реципиента [12, 18, 19]. В-третьих, ТКМ от пациентов с АГ аксенным мышам сопровождается формированием характерного для донора паттерна микробиоты и повышением систолического и диастолического АД через 8 недель [20].

Представления о роли кишечной микробиоты в регуляции АД у человека долгое время развивались в тесной связи с анализом влияния особенностей питания на состав микробиоты. Так, в 2010 году С. De Filippo и соавторами было показано, что у детей в европейских странах в фекалиях содержится больше фирмикутов и меньше бактериоидов, чем у африканских детей, пища которых содержит больше неперевариваемых волокон [21]. С этого момента увеличение отношения фирмикуты/бактероиды часто рассматривается как показатель кишечного дисбиоза. В целом дисбиоз характеризуется изменениями состава микробиоты, которые включают

уменьшение микробного разнообразия, уменьшение представительства полезных микробов и экспансию микроорганизмов, могущих играть неблагоприятную роль [22]. Важным компонентом дисбиоза является дисфункция кишечного эпителиального барьера, как правило, приводящая к развитию феномена бактериальной транслокации. В исследованиях состава кишечной микробиоты у лиц с АГ, выполненных с использованием методик секвенирования гена 16S рибосомальной РНК или полного метагеномного секвенирования, показаны уменьшение микробного разнообразия и повышение соотношения фирмикуты/бактероиды [23]. Кроме того, есть данные о связи АГ с увеличением представительства таких родов кишечных бактерий, как *Klebsiella*, *Actinomyces*, *Parabacteroides*, *Veilonella*, *Eubacterium*, *Alistipes* и другими, что соответствует данным, полученным на лабораторных грызунах (рис. 1) [20, 23]. С другой стороны, у пациентов с АГ отмечается уменьшение количества бактерий родов *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Lachnospiraceae* и других [20, 23, 24]. Применительно к изменениям количества некоторых бактерий при АГ в литературе имеются противоречия. Так, например, X. Dan и соавторы (2019) описали уменьшение представительства родов *Prevotella* и *Clostridium* у пациентов с АГ [25], тогда как в других исследованиях их количество при АГ было увеличено [20, 26]. Многие работы, в которых изучалась взаимосвязь АГ и состава кишечной микробиоты, имеют ряд ограничений, к которым можно отнести: 1) самостоятельное измерение АД пациентами; 2) включение пациентов, получающих антигипертензивную терапию; 3) отсутствие учета особенностей питания; 4) недостаточное количество пациентов и многоцентрового дизайна исследований. Необходимо отметить, что в клинических исследованиях сложнее доказать причинную роль изменений состава микробиоты в развитии АГ. Тем не менее с использованием менделевской рандомизации в настоящее время выявлены особенности состава микробиоты, выступающие в роли причины повышения АД при АГ, а также те изменения микробиома, которые индуцированы самой АГ [27].

Механизмы влияния кишечной микробиоты на артериальное давление

Большое значение для трансляции результатов исследований по влиянию микробиоты на АД в клиническую практику имеет расшифровка молекулярных механизмов прогипертензивного действия определенных энтеротипов. Несмотря на недостаточную изученность этого вопроса, данные литературы позволяют рассматривать в качестве

эффекторов некоторые молекулы, концентрация которых в крови прямо или опосредованно связана с активностью кишечных бактерий. Эти биоактивные молекулы, влияющие на АД, могут быть разделены на 2 группы — образующиеся клетками иммунной системы человека в результате стимуляции со стороны микробиоты и образующиеся ферментативным путем в результате метаболической активности самой микробиоты. К первой группе относятся молекулярные механизмы, связанные с активацией иммунитета и последующей системной воспалительной реакцией, а ко второй — КЦЖК, триметиламин-N-оксид (ТМАО), желчные кислоты (ЖЛК), уремические токсины и биогенные амины (рис. 2). Ниже дается краткая характеристика каждого из указанных механизмов, связывающих кишечную микробиоту и уровень АД.

Проницаемость кишечного эпителиального барьера и активация иммунной системы

Наряду с другими факторами, состав кишечной микробиоты оказывает влияние на проницаемость кишечного эпителиального барьера [28]. В норме слизистая оболочка кишки обеспечивает барьерную функцию за счет трех основных компонентов: 1) слоя слизи, содержащей антимикробные пептиды и секреторный иммуноглобулин А; 2) изолирующих контактов между соседними эпителиоцитами, представленных белками плотных контактов, адгезивными контактами и десмосомами; 3) локальной иммунной системы собственной пластинки слизистой [29]. Повышение проницаемости кишечного эпителия сопровождается бактериальной транслокацией, то есть интенсификацией парацеллюлярного транспорта бактерий и патоген-ассоциированных молекулярных паттернов в собственную пластинку слизистой, где происходит связывание патоген-ассоциированных молекулярных паттернов с различными типами паттерн-распознающих рецепторов, локализованных как на клетках врожденного иммунитета, так и на эпителиоцитах. Активация клеток приводит к NFκB-зависимой экспрессии генов, участвующих в воспалении, включая адгезионные молекулы, белки острой фазы и провоспалительные цитокины.

Нарушение целостности кишечного эпителиального барьера отмечено в качестве важного патогенетического механизма АГ. В частности, у крыс SHR и у животных с АГТ II-индуцированной АГ было обнаружено повышение проницаемости кишечного эпителия в сочетании с уменьшением экспрессии таких белков плотных контактов, как окклюдин и клаудин-4 [30, 31]. При этом некоторые аспекты нарушенной барьерной функции могут быть инду-

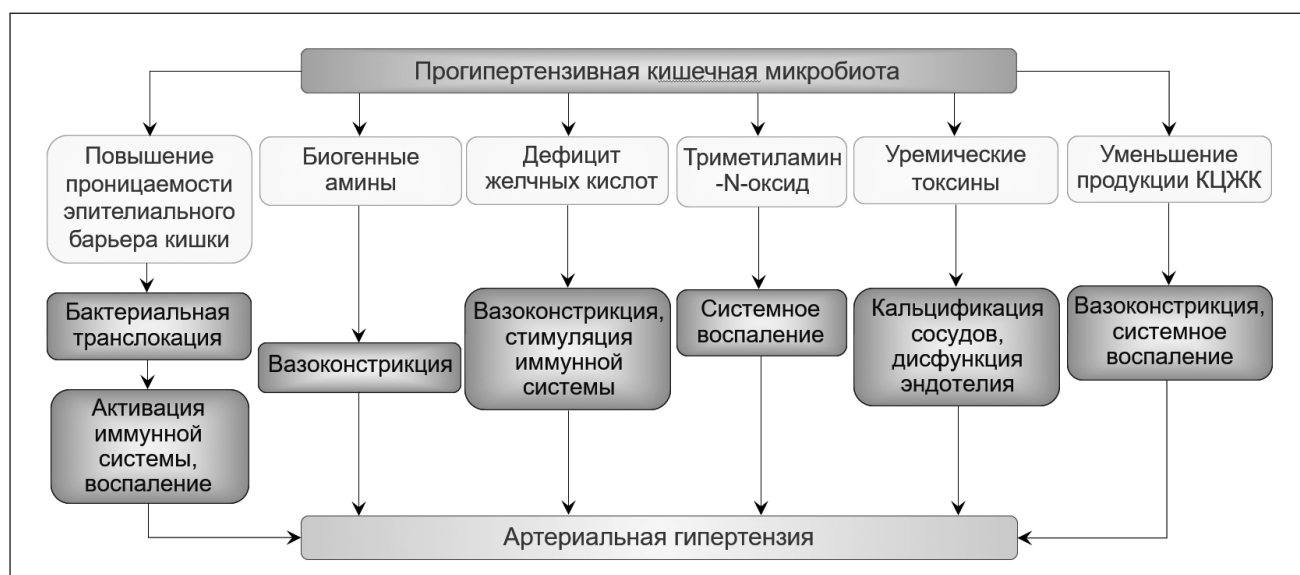


Рисунок 2. Общие механизмы влияния кишечной микробиоты на артериальное давление, способствующие его повышению и развитию артериальной гипертензии

Примечание: КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты.

цированы у животного-реципиента посредством ТКМ от донора с АГ [31]. По сравнению со здоровыми лицами, нарушение барьерной функции кишки было также показано и у пациентов с АГ, у которых имело место повышение в плазме крови уровней липополисахарида, зонулина и кишечного белка, связывающего жирные кислоты [24]. Следствием повышенной проницаемости эпителиального барьера при АГ и модулирующего влияния микробиоты является активация врожденного и адаптивного иммунитета, опосредованная стимуляцией различных клеток иммунной системы (табл.). Эти данные хорошо согласуются с основными положениями иммунной теории патогенеза АГ, в соответствии с которой баротравма тканей сопровождается формированием неоантигенов и высвобождением аларминов из собственных поврежденных клеток [37, 38]. Далее происходит презентация антигенов наивным Т-клеткам (Тх0) с их поляризацией в направлении провоспалительных клеток — Т-хелперов 1 (Тх1) и Т-хелперов 17 (Тх17). Тх1 и Тх17 вызывают повреждение почек и сосудов за счет гиперпродукции активных форм кислорода, интерферона- γ и интерлейкина-17. Примечательно, что антицитокиновая терапия обеспечивает нормализацию АД как у гипертензивных животных, так и в некоторых клинических ситуациях [38]. Т-регуляторные лимфоциты (Трег) противодействуют АГ за счет продукции интерлейкина-10 и трансформирующего фактора роста- β , а также супрессии врожденного и адаптивного иммунитета [39]. Отражением системного воспаления и со-

путствующих метаболических нарушений является нейровоспаление, развивающееся в гипоталамусе в результате воздействия на астроциты и микроглию аркуатного и паравентрикулярного ядер свободных жирных кислот, провоспалительных цитокинов и глюкозы [40]. Активация клеток микроглии и астроцитов приводит к локальному синтезу в них провоспалительных цитокинов, что способствует повышению центральной симпатической активности, стрессу эндоплазматической сети, лептинорезистентности, оксидативному стрессу и нарушению нейрогенеза [41]. Немаловажную роль в развитии этих процессов играет кишечная микробиота. Так, ТКМ от крыс линии SHR нормотензивным крысам WKY сопровождалась повышением АД, нейровоспалением и усилением генерации активных форм кислорода в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [31]. Таким образом, дисбиоз способствует повышению проницаемости кишечного эпителиального барьера и развитию АГ за счет активации иммунной системы, системного воспаления и нейровоспаления.

Короткоцепочечные жирные кислоты

КЦЖК содержат в своей основной цепочке от 1 до 6 атомов углерода, образуются определенными представителями кишечной микрофлоры (*Bifidobacterium*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium* и другими) из поступающих с пищей неперевариваемых полисахаридов и обладают рядом положительных биологических эффектов [42]. Так, непосредственно в кишке КЦЖК обеспечи-

Таблица

**ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ,
УЧАСТВУЮЩИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Клетки иммунной системы	Механизм связи с АГ	Влияние на развитие АГ	Регуляция кишечной микробиотой	Ссылка
<i>Клетки адаптивного иммунитета</i>				
Цитотоксические CD8 ⁺ Т-клетки	При АГ имеет место активация CD8 ⁺ Т-клеток с усилением продукции перфорина/гранзима В и провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИФН γ)		Повышение в толстой кишке пациентов с АГ, потребляющих избыточное количество соли	[30]
Т-хелперы 17 (T _H 17)	Вырабатывают ИЛ-17, способствующий развитию АГ и вызывающий дисфункцию эндотелия и почек	Способствуют	Степень активации выше у мышей с АГ Т-индуцированной АГ, получающих высокосолевую диету	[30]
			Введение пробионата уменьшает количество T _H 17 в крови у мышей с АГ	[31]
			Введение <i>Lactobacillus turinus</i> уменьшает количество T _H 17 и уменьшает повышение АД, вызванное высокосолевой диетой у мышей	[9]
			Повышение количества T _H 17 у мышей с АГ, индуцированной высокосолевой диетой	[9]
Т-регуляторы (T _{reg})	Вырабатывают противовоспалительные цитокины (ИЛ-10)	Препятствуют	Увеличение содержания в корме неперевариваемого крахмала или добавление ацетата увеличивает количество T _{reg} в селезенке у мышей	[32]
<i>Клетки врожденного иммунитета</i>				
Дендритные клетки	Играют ключевую роль в активации Т-клеток, осуществляя презентацию антигена и продуцируя провоспалительные цитокины	Способствуют	Трансплантация активированных повышенной концентрацией NaCl дендритных клеток обычным мышам усиливала у них АГ, вызванную инфузией АГ Т II	[33]
			Соль активирует дендритные клетки через сывороточную глюкокортикоид-регулируемую киназу 1 (SGK1), усиливая воспаление и индуцированную L-NAME АГ	[34]
Макрофаги	Распознают алармины и неогангены, синтезируя провоспалительные цитокины; выступают в роли антиген-презентирующих клеток	Способствуют	Увеличенное количество в толстой кишке пациентов с ЭАГ, потребляющих высокосолевую диету, по сравнению с пациентами, получающими нормальное количество NaCl	[30]

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ФНО α — фактор некроза опухоли- α ; ИФН γ — интерферон гамма; АГТ II — ангиотензин II; ИЛ-17 — интерлейкин-17; АД — артериальное давление; ИЛ-10 — интерлейкин-10; SGK1 — сывороточная глюкокортикоид-регулируемая киназа 1; L-NAME — L-нитро-метиларгинин; ЭАГ — эссенциальная артериальная гипертензия.

вают нормализацию повышенной проницаемости эпителиального слоя и служат энергетическим субстратом для эпителиоцитов. В контексте влияния КЦЖК на АД большое значение имеют их системные эффекты, которые возникают при всасывании КЦЖК в кровь и включают подавление воспаления, ослабление оксидативного стресса и снижение АД за счет вазодилатации [43]. 80 % определяющихся в крови КЦЖК представлены тремя их видами — уксусной, пропионовой и масляной кислотами. В клинических исследованиях было показано, что уровень КЦЖК в крови обратно коррелирует с уровнем АД [44]. Эти данные позволили высказать предположение о том, что дисбиоз при АГ характеризуется снижением представительства продуцентов КЦЖК. Данное предположение было подтверждено результатами метагеномного анализа кишечной микробиоты у лиц с АГ. Экзогенное введение бутирата или ацетата с питьевой водой предотвращало повышение АД у крыс линии SHR [45], а добавление в рацион пропионата сопровождалось уменьшением уровня АД у крыс с АГ, индуцированной длительным введением АГТ II [33]. Ведущим механизмом антигипертензивного эффекта КЦЖК являются вазодилатация и снижение общего периферического сопротивления сосудов [46].

Основные биологические эффекты КЦЖК опосредованы их влиянием на G-белок связанные рецепторы (рис. 3).

Выделяют 4 типа G-белок связанных рецепторов КЦЖК — GPR41 (FFAR3), GPR43 (FFAR2), GPR109A (HCAR2) и Olfr78 (ольфакторный рецептор 78) [47]. GPR41 и GPR43 экспрессируются гладкомышечными клетками сосудов, клетками иммунной системы и энтероцитами толстой кишки. Воздействие ацетата, пропионата и бутирата на GPR41 и GPR43 сопровождается вазодилатацией и снижением АД. Показана также экспрессия GPR41 и GPR43 в симпатических ганглиях и в нейронах гипоталамуса, причем стимуляция этих рецепторов сопровождается снижением тонуса симпатической нервной системы и снижением АД у крыс SHR [48]. Стимуляция GPR43 на Т-хелперах стимулирует продукцию в них противовоспалительного интерлейкина-10 и сопровождается уменьшением воспаления толстой кишки [49]. GPR109A (HCAR2) рецепторы, лигандом которых является исключительно бутират, преимущественно экспрессируются клетками Лангерганса в коже, дендритными клетками, макрофагами и Т-клетками. Применительно к патогенезу АГ, стимуляция GPR109A сопровождается подавлением воспалительного ответа и уменьшением продукции провоспалительных цитокинов, что опосредованно способствует нормализации повышенного АД. В отличие от всех прочих G-белок связанных рецепторов КЦЖК, активация рецепторов Olfr78 ацетатом и пропионатом у мышей приводит к усилению секреции ренина юктагло-

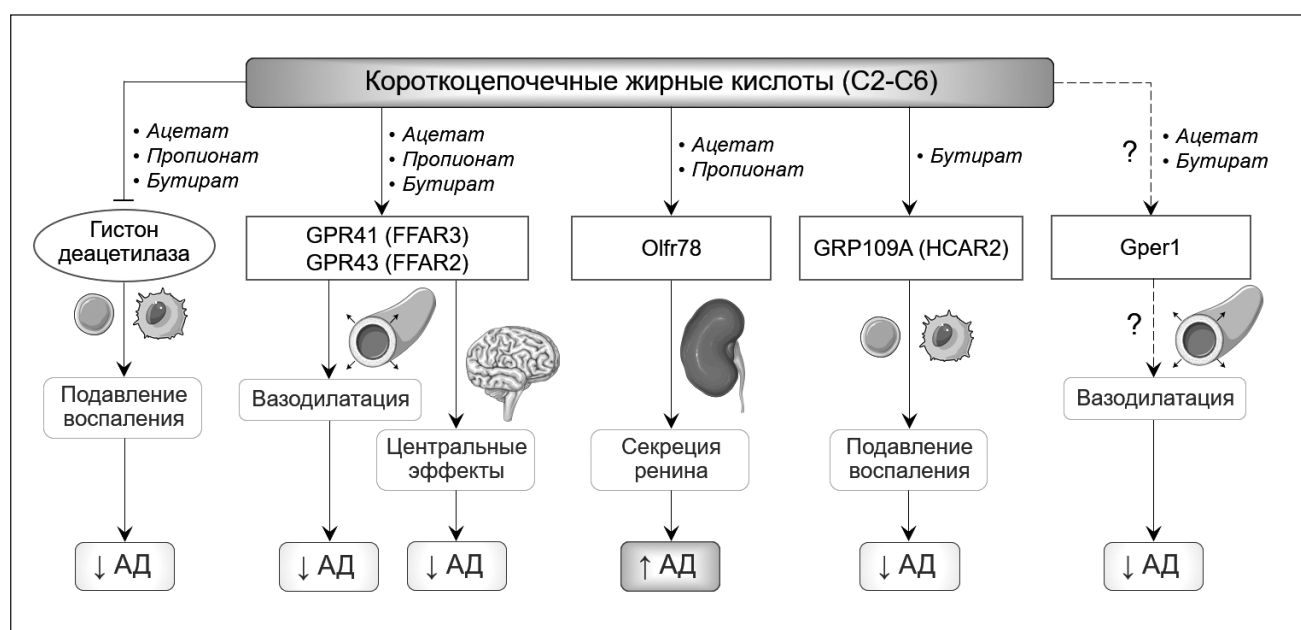


Рисунок 3. Влияние короткоцепочечных жирных кислот на уровень артериального давления

Примечание: GPR — G-белок связанный рецептор; FFAR — рецептор свободной жирной кислоты; Olfr78 — ольфакторный рецептор 78; HCAR2 — рецептор гидроксикарбоновой кислоты 2; Gper1 — G-белок сопряженный рецептор эстрогенов 1; АД — артериальное давление.

мерулярными клетками в почке, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышению АД [50]. Известно также, что нокаутные по *Olf78* мыши имеют более низкое АД, чем мыши дикого типа [51]. В то же время опосредованный активацией *Olf78* гипертензивный эффект КЦЖК слабее, чем гипотензивный эффект стимуляции GRP43, что привело к предположению о том, что *Olf78* может выполнять роль петли отрицательной обратной связи в процессе функционирования GRP43 [52]. Еще одним G-белок связанным рецептором, участвующим в регуляции АД, является G-белок сопряженный рецептор эстрогенов 1 (*Gper1*), который активируется эстрогенами и альдостероном [53]. Солечувствительные нокаутные по *Gper1* крысы имели более низкое АД и более близкий к норме состав кишечной микробиоты, чем животные дикого типа. Однако эти эффекты исчезали при ТКМ от животных дикого типа нокаутным крысам, что свидетельствует о значительной роли микробиоты в формировании фенотипа. Предположение о том, что КЦЖК могут воздействовать на *Gper1*, базируется на том, что брыжеечные артерии *Gper1*^{-/-} крыс хуже расслаблялись в ответ на воздействие ацетата и бутирата [53]. Вопрос о функциональной взаимосвязи КЦЖК и *Gper1* требует дальнейшего изучения.

Большой интерес вызывает способность КЦЖК к ингибированию гистондеацетилазы, что открывает перспективы эпигеномной регуляции экспрессии генов [54]. Известно, что противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты КЦЖК могут быть опосредованы в том числе ингибированием гистондеацетилазы, поскольку именно этим механизмом объясняется подавление созревания дендритных клеток из костномозговых предшественников под действием бутирата и пропионата [55]. Таким образом, КЦЖК в целом обладают антигипертензивным действием, а уменьшение их выработки кишечной микробиотой или снижение биодоступности могут играть роль в поддержании повышенного АД при АГ.

Триметиламин-N-оксид

Одним из ключевых механизмов, связывающих изменения состава кишечной микробиоты с развитием атеросклероза, является увеличение продукции кишечными бактериями триметиламина, который окисляется в печени до ТМАО. Хотя рецепторный механизм действия ТМАО до настоящего времени не известен, обнаружены такие его атерогенные эффекты, как уменьшение обратного транспорта холестерина, стимуляция образования пенистых клеток из макрофагов, стимуляция

сборки NLRP3 инфламмасомы, а также активация тромбоцитов и эндотелиоцитов [56]. Провоспалительные эффекты ТМАО могут способствовать повышению АД при АГ. В частности, показано, что введение ТМАО вызывает дополнительное повышение АД и усиление констрикторного ответа почечных афферентных артериол и брыжеечных артерий у мышей с АГ, индуцированной АГТ II [57]. Кроме того, уровень ТМАО коррелирует с выраженностью возраст-ассоциированной сосудистой дисфункции у мыши и у человека [58], а в крупном метаанализе была отмечена положительная корреляция между уровнем ТМАО в плазме крови и значением АД у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [59]. Хотя роль ТМАО в патогенезе АГ требует дальнейшего изучения, можно констатировать наличие прогипертензивного действия данного метаболита, сопряженного с его провоспалительными эффектами.

Желчные кислоты

Первичные ЖЛК — холевая и хенодезоксихолевая — синтезируются в гепатоцитах из холестерина и секретируются в составе желчи в просвет кишки, где бактериальная 7 α -дегидроксилаза превращает их в дезоксихолевую и литохолевую кислоты соответственно [60]. Таким образом, активность кишечной микробиоты является одним из факторов, влияющих на метаболизм ЖЛК и определяющих их уровень в крови, поступающей в печень по воротной вене, а также в системном кровотоке. Гипотензивное действие ЖЛК хорошо известно и может объясняться различными механизмами, включая вазодилатацию и подавление системного воспалительного ответа. Циркулирующие в крови ЖЛК воздействуют на ядерный фарнезоеидный рецептор X (FXR) и G-белок связанный мембранный рецептор желчных кислот 1 (TGR5). Добавление холевой кислоты в корм крыс линии SHR приводило к TGR5-зависимому уменьшению АД и улучшению релаксации ветвей брыжеечной артерии [61], а введение дезоксихолевой кислоты мышам ослабляло выраженность солечувствительной АГ [62]. Применительно к эффектам кишечной микробиоты на АД, опосредованным уровнем продукции ЖЛК, следует упомянуть исследование Q. Zhu и соавторов (2022), в котором пероральное введение продуцента ЖЛК *Klebsiella oxytoca* сопровождалось снижением АД у мышей с солечувствительной АГ [62]. Существуют и другие сигнальные пути, обеспечивающие участие ЖЛК в регуляции АД. Так, показано, что стимуляция TGR5 сопровождается усилением секреции глюкагоноподобного пептида-1 энтероэндокринными L-клетками тонкой киш-

ки [63]. Глюкагоноподобный пептид-1 не только обеспечивает нормализацию нарушенной секреции инсулина при сахарном диабете 2-го типа, но и обладает гипотензивным действием [64].

Уремические токсины

Уремические токсины входят в обширную группу веществ, уровень которых в плазме крови повышается в терминальной стадии хронической болезни почек при неадекватной почечной заместительной терапии. Некоторые представители данного семейства синтезируются представителями кишечной микробиоты [65]. Так, индоксил сульфат, являющийся продуктом метаболизма незаменимой аминокислоты триптофана, может вырабатываться бактериями родов *Bacteroides* и *Blautia*, а пара-крезил сульфат — бактериями родов *Enterococcus*, *Akkermansia*, *Dialister* и *Ruminococcus* [66]. Индоксил сульфат и пара-крезил сульфат стимулируют процесс кальцификации артериальной стенки посредством провоспалительного, протромботического и атерогенного действия [67]. Кроме того, обозначенные уремические токсины провоцируют развитие оксидативного стресса, который способствует возникновению дисфункции эндотелия [68]. Возникающие в стенке артерий морфологические и функциональные изменения сопровождаются повышением сосудистого сопротивления и АД.

Биогенные амины

Некоторые метаболиты кишечной микробиоты модулируют активность симпатической нервной системы, что нашло отражение в концепции оси «кишечник — головной мозг» [69]. К таким метаболитам относятся дофамин, норадреналин и серотонин, вырабатываемые *Candida*, *Escherichia*, *Streptococcus*, *Lactobacillus* и *Enterococcus* [70]. Дисбаланс микробных метаболитов, возникающий при кишечном дисбиозе, провоцирует усиление продукции серотонина энтерохромаффиноподобными клетками слизистой кишки [71]. Повышение локальной концентрации серотонина активирует серотониновые рецепторы 3-го типа на вагусных афферентных окончаниях кишки, что снижает тонус парасимпатической нервной системы, а поступающий в системный кровоток серотонин вызывает вазоконстрикцию [72]. Повышение тонуса симпатической нервной системы способствует повышению проницаемости кишечного барьера и поступлению метаболитов в кровоток, что замыкает порочный круг, связанный с активацией синтеза биогенных аминов микрофлорой.

Подходы к лечению артериальной гипертензии, основанные на изменении состава кишечной микробиоты

В настоящем разделе кратко рассмотрены результаты клинических исследований, посвященных лечению АГ и направленных на изменение состава кишечной микробиоты. Подходы к оптимизации состава микробиоты основаны на изменении состава употребляемой пищи, применении про- и пребиотиков, антибиотиков, а также использовании ТКМ. Одним из важнейших мероприятий с доказанной при АГ эффективностью является ограничение употребления поваренной соли. В последние годы получены интересные данные о том, что избыточное потребление NaCl наряду с другими механизмами повышения АД вызывает изменения состава микробиоты, которые способствуют росту АД. В частности, происходит уменьшение количества бактерий рода *Lactobacillus*, что ведет к уменьшению продукции ими индол-3-молочной кислоты, дефицит которой приводит к усилению поляризации T_H0 в гипертензиогенные T_H17 [11]. С другой стороны, повышенное употребление NaCl связано со снижением представительства *Bacteroides fragilis* и снижением продуцируемой им арахидоновой кислоты, в норме подавляющей образование кортикостерона в кишке [73]. Повышенное поступление NaCl в организм ассоциировано с увеличением образования в толстой кишке изолевулгандинов — токсичных производных липидов, вызывающих активацию дендритных клеток с усилением продукции цитокинов и стимуляцией созревания клонов Т-клеток [74]. В настоящее время доказано, что умеренное ограничение потребления NaCl у ранее не получавших антигипертензивную терапию лиц ассоциировано со значимым повышением концентрации КЦЖК в крови, что косвенно свидетельствует об изменениях микробиома под действием NaCl [75]. Еще одно направление, связанное с изменением диеты, касается увеличения содержания в пище неперевариваемых волокон, служащих субстратом для образования КЦЖК. В перекрестном плацебо-контролируемом исследовании II фазы MICRoBIA было показано, что назначение ацетилизованного и бутилированного высокоамилозного крахмала сопровождалось снижением систолического АД на 6,1 мм рт. ст. [76]. Назначение бутирата натрия и полисахарида инулина приводило к уменьшению диастолического АД, маркеров воспаления и оксидативного стресса у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, причем эти благоприятные изменения были ассоциированы с увеличением представительства *Akkermansia muciniphila*.

в составе кишечного микробиома [77]. Наиболее очевидным трансляционным подходом в области коррекции состава кишечной микробиоты является ТКМ [78]. На сегодняшний день имеется только одно зарегистрированное клиническое исследование, направленное на изучение эффективности ТКМ при АГ [79]. В данном исследовании планируется оценить влияние ТКМ от здоровых доноров на величину офисного систолического АД у пациентов с АГ через 30 дней после начала терапии. Вторичными конечными точками являются изменения систолического и диастолического АД при суточном мониторинге, скорость распространения пульсовой волны, лодыжечно-плечевой индекс, а также состав кишечного микробиома и метаболома.

Достаточно большое количество исследований посвящено оценке влияния терапии различными пробиотиками на уровень АД у пациентов с АГ. Проведенные в последние годы метаанализы показали значимое, хотя и весьма умеренное снижение АД под действием пробиотической терапии на основе лакто- и бифидобактерий [80–83]. Так, S. Khalesi и соавторы (2014) при анализе 14 рандомизированных исследований показали, что использование пробиотической терапии вызывало снижение систолического АД на 3,10 мм рт. ст., а диастолического АД — на 1,09 мм рт. ст. [80]. В целом имеющиеся результаты использования пробиотиков для лечения АГ вселяют определенный оптимизм. Необходимо учитывать, что эффективность воздействия пробиотиков при АГ является максимальной при использовании дозировок выше 10¹¹ колониеобразующих единиц в день и при продолжительности лечения не менее 8 недель [80]. Тем не менее любые подходы к лечению АГ, основанные на воздействии на кишечную микробиоту, имеют вспомогательный характер и в перспективе требуют оценки эффективности в сочетании с традиционной терапией антигипертензивными препаратами.

Заключение

Анализ современной литературы показывает, что кишечная микробиота участвует в регуляции АД за счет различных механизмов. АГ сопровождается специфическими изменениями состава кишечной микробиоты, причем в последние годы исследователями установлены причинно-следственные отношения между определенными энтеротипами и развитием АГ. Более того, сформировавшаяся АГ сама по себе является причиной изменений профиля кишечного микробиома. Основные направления дальнейших исследований в области изучения взаимосвязи микробиоты

и АГ включают оценку влияния на АД представителей микробиома, не относящихся к бактериям (бактериофаги, грибы, археи), анализ влияния на уровень АД получаемой при рождении микробиоты, детальное изучение фенотипов, возникающих у животных-биомоделей при выключении ключевых генов (рецепторов КЦЖК и ЖЛК), а также проведение многоцентровых клинических исследований эффективности пре-, про- и постбиотиков при АГ. Более глубокое понимание молекулярных механизмов, опосредующих влияние микробиоты на АД, может послужить основой для разработки новых подходов к лечению АГ.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23–15–00139, <https://rscf.ru/project/23-15-00139/>). / The research was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation (project No. 23-15-00139, <https://rscf.ru/project/23-15-00139/>).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Юдина Ю. В., Корсунский А. А., Аминова А. И., Абдуллаева Г. Д., Протеус А. П. Микробиота кишечника как отдельная система организма. Доказательная гастроэнтерология. 2019;8(4):36–43. doi:10.17116/dokgastro2019804-05136 [Yudina YuV, Korsunsky AA, Aminova AI, Abdullaeva GD, Prodeus AP. Gut microbiota as a separate body system. Dokazatel'naya Gastroenterologiya = Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology. 2019;8(4):36–43. doi:10.17116/dokgastro2019804-05136. In Russian].
2. Ибрагимова Л. И., Колпакова Е. А., Дзагахова А. В., Егшатын Л. В., Покровская Е. В., Деревянко О. С. и др. Роль микробиоты кишечника в развитии сахарного диабета 1-го типа. Сахарный диабет. 2021;24(1):62–69. doi:10.14341/DM10326 [Ibragimova LI, Kolpakova EA, Dzagakhova AV, Egshatyan LV, Pokrovskaya EV, Derevyanko OS et al. The role of the gut microbiota in the development of type 1 diabetes mellitus. Saharnyj Diabet = Diabetes Mellitus. 2021;24(1):62–69. doi:10.14341/DM10326. In Russian].
3. Tierney BT, Yang Z, Lubner JM, Beaudin M, Wibowo MC, Baek C et al. The landscape of genetic content in the gut and oral human microbiome. Cell Host Microbe. 2019;26(2):283–295.e8. doi:10.1016/j.chom.2019.07.008
4. Postler TS, Ghosh S. Understanding the holobiont: how microbial metabolites affect human health and shape the immune system. Cell Metab. 2017;26(1):110–130. doi:10.1016/j.cmet.2017.05.008
5. Борщев Ю. Ю., Ермоленко Е. И. Метаболический синдром и микробиология кишечника. Трансляционная медицина. 2014;1:19–28. doi:10.18705/2311-4495-2014-0-1-23-31 [Borschhev YuI, Ermolenko EI. Metabolic syndrome and intestinal microecology. Transl'atsionnaya Medicina = Translational

- Medicine. 2014;1:19–28. doi:10.18705/2311-4495-2014-0-1-23-31. In Russian].
6. Santos-Paulo S, Costello SP, Forster SC, Travis SP, Bryant RV. The gut microbiota as a therapeutic target for obesity: a scoping review. *Nutr Res Rev*. 2022;35(2):207–220. doi:10.1017/S0954422421000160
7. Rahman MM, Islam F, Harun-Or-Rashid MH, Mamun AA, Rahaman MS, Islam MM et al. The gut microbiota (microbiome) in cardiovascular disease and its therapeutic regulation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:903570. doi:10.3389/fcimb.2022.903570
8. Evangelou E, Warren HR, Mosen-Ansorena D, Mifsud B, Pazoki R, Gao H et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nat Genet*. 2018;50(10):1412–1425. doi:10.1038/s41588-018-0205-x
9. Котрова А. Д., Шишкин А. Н., Ермоленко Е. И., Сарайкина Д. А., Воловникова В. А. Микробиота кишечника при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2020;26(6):620–628. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-620-628 [Kotova AD, Shishkin AN, Ermolenko EI, Saraikina DA, Volovnikova VA. Intestinal microbiota in arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(6):620–628. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-620-628. In Russian].
10. Баранцевич Н. Е., Конради А. О., Баранцевич Е. П. Артериальная гипертензия: роль микробиоты кишечника. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):460–466. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-460-466 [Barantsevich NE, Konradi AO, Barantsevich EP. Arterial hypertension: the role of the intestinal microbiota. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(5):460–466. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-460-466. In Russian].
11. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomaeus H et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature*. 2017;551(7682):585–589. doi:10.1038/nature24628
12. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*. 2015;65(6):1331–1340. doi:10.1161/hypertensionaha.115.05315
13. Wu Q, Xu Z, Song S, Zhang H, Zhang W, Liu L et al. Gut microbiota modulates stress-induced hypertension through the HPA axis. *Brain Res Bull*. 2020;162:49–58. doi:10.1016/j.brainresbull.2020.05.014
14. Yang Z, Wang Q, Liu Y, Wang L, Ge Z, Li Z et al. Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment. *Clin Exp Hypertens*. 2023;45(1):2195135. doi:10.1080/10641963.2023.2195135
15. Sun D, Xiang H, Yan J, He L. Intestinal microbiota: a promising therapeutic target for hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:970036. doi:10.3389/fcvm.2022.970036
16. Jama HA, Kaye DM, Marques FZ. The gut microbiota and blood pressure in experimental models. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28(2):97–104. doi:10.1097/MNH.0000000000000476
17. Karbach SH, Schonfelder T, Brandao I, Wilms E, Hormann N, Jackel S et al. Gut microbiota promote angiotensin ii-induced arterial hypertension and vascular dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9):e003698. doi:10.1161/JAHA.116.003698
18. Mell B, Jala VR, Mathew AV, Byun J, Waghulde H, Zhang Y et al. Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. *Physiol Genomics*. 2015;47(6):187–197. doi:10.1152/physiolgenomics.00136.2014
19. Adnan S, Nelson JW, Ajami NJ, Venna VR, Petrosino JF, Bryan RM Jr et al. Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats. *Physiol Genomics*. 2017;49(2):96–104. doi:10.1152/physiolgenomics.00081.2016
20. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017;5(1):14. doi:10.1186/s40168-016-0222-x
21. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poulet JB, Massart S et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(33):14691–14696. doi:10.1073/pnas.1005963107
22. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol*. 2014;16(7):1024–1033. doi:10.1111/cmi.12308
23. Jama HA, Beale A, Shihata WA, Marques FZ. The effect of diet on hypertensive pathology: is there a link via gut microbiota-driven immunometabolism? *Cardiovasc Res*. 2019;115(9):1435–1447. doi:10.1093/cvr/cvz091
24. Kim S, Goel R, Kumar A, Qi Y, Lobaton G, Hosaka K et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(6):701–718. doi:10.1042/CS20180087
25. Dan X, Mushi Z, Baili W, Han L, Enqi W, Huanhu Z et al. Differential analysis of hypertension-associated intestinal microbiota. *Int J Med Sci*. 2019;16(6):872–881. doi:10.7150/ijms.29322
26. Yan Q, Gu Y, Li X, Yang W, Jia L, Chen C et al. Alterations of the gut microbiome in hypertension. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:381. doi:10.3389/fcimb.2017.00381
27. Li Y, Fu R, Li R, Zeng J, Liu T, Li X et al. Causality of gut microbiome and hypertension: A bidirectional mendelian randomization study. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1167346. doi:10.3389/fcvm.2023.1167346
28. Lama Tamang R, Juritsch AF, Ahmad R, Salomon JD, Dhawan P, Ramer-Tait AE et al. The diet-microbiota axis: a key regulator of intestinal permeability in human health and disease. *Tissue Barriers*. 2023;11(2):2077069. doi:10.1080/21688370.2022.2077069
29. Odenwald MA, Turner JR. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(1):9–21. doi:10.1038/nrgastro.2016.169
30. Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, Kim S, Yang T, Shenoy V et al. Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut. *Circ Res*. 2017;120(2):312–323. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309006
31. Toral M, Robles-Vera I, de la Visitacion N, Romero M, Yang T, Sanchez M et al. Critical role of the interaction gut microbiota — sympathetic nervous system in the regulation of blood pressure. *Front Physiol*. 2019;10:231. doi:10.3389/fphys.2019.00231
32. Ferguson JF, Aden LA, Barbaro NR, Van Beusecum JP, Xiao L, Simmons AJ et al. High dietary salt-induced dendritic cell activation underlies microbial dysbiosis-associated hypertension. *JCI Insight*. 2019;5(13):e126241. doi:10.1172/jci.insight.126241
33. Bartolomaeus H, Balogh A, Yakoub M, Homann S, Marko L, Hoges S et al. Short-chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage. *Circulation*. 2019;139(11):1407–1421. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036652
34. Marques FZ, Nelson E, Chu PY, Horlock D, Fiedler A, Ziemann M et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice. *Circulation*. 2017;135(10):964–977. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545
35. Barbaro NR, Foss JD, Kryshchal DO, Tsyba N, Kumaresan S, Xiao L et al. Dendritic cell amiloride-sensitive channels mediate sodium-induced inflammation and hypertension. *Cell Rep*. 2017;21(4):1009–1020. doi:10.1016/j.celrep.2017.10.002

36. Van Beusecum JP, Barbaro NR, McDowell Z, Aden LA, Xiao L, Pandey AK et al. High salt activates CD11c⁺ antigen-presenting cells via SGK (serum glucocorticoid kinase) 1 to promote renal inflammation and salt-sensitive hypertension. *Hypertension*. 2019;74(3):555–563. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12761
37. Idris-Khodja N, Mian MO, Paradis P, Schiffrin EL. Dual opposing roles of adaptive immunity in hypertension. *Eur Heart J*. 2014;35(19):1238–1244. doi:10.1093/eurheartj/ehu119
38. Van Beusecum JP, Moreno H, Harrison DG. Innate immunity and clinical hypertension. *J Hum Hypertens*. 2022;36(6):503–509. doi:10.1038/s41371-021-00627-z
39. Alexander MR, Dale BL, Smart CD, Eljovich F, Wogslund CE, Lima SM et al. Immune profiling reveals decreases in circulating regulatory and exhausted T cells in human hypertension. *JACC Basic Transl Sci*. 2023;8(3):319–336. doi:10.1016/j.jacbs.2022.09.007
40. Richards EM, Li J, Stevens BR, Pepine CJ, Raizada MK. Gut microbiome and neuroinflammation in hypertension. *Circ Res*. 2022;130(3):401–417. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319816
41. Rahman MH, Bhusal A, Lee WH, Lee IK, Suk K. Hypothalamic inflammation and malfunctioning glia in the pathophysiology of obesity and diabetes: translational significance. *Biochem Pharmacol*. 2018;153:123–133. doi:10.1016/j.bcp.2018.01.024
42. Fusco W, Lorenzo MB, Cintoni M, Porcari S, Rinninella E, Kaitsas F et al. Short-chain fatty-acid-producing bacteria: key components of the human gut microbiota. *Nutrients*. 2023;15(9):2211. doi:10.3390/nu15092211
43. Lu Y, Zhang Y, Zhao X, Shang C, Xiang M, Li L et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids: implications for cardiovascular and metabolic disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:900381. doi:10.3389/fcvm.2022.900381
44. Chen L, He FJ, Dong Y, Huang Y, Wang C, Harshfield GA et al. Modest sodium reduction increases circulating short-chain fatty acids in untreated hypertensives: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*. 2020;76(1):73–79. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14800
45. Robles-Vera I, Toral M, de la Visitacion N, Sanchez M, Gomez-Guzman M, Romero M et al. Probiotics prevent dysbiosis and the rise in blood pressure in genetic hypertension: role of short-chain fatty acids. *Mol Nutr Food Res*. 2020;64(6):e1900616. doi:10.1002/mnfr.201900616
46. Miller FN, Nolph KD, Joshua IG, Wiegman DL, Harris PD, Andersen DB. Hyperosmolality, acetate, and lactate: dilatory factors during peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 1981;20(3):397–402. doi:10.1038/ki.1981.152
47. Xu J, Moore BN, Pluznick JL. Short-chain fatty acid receptors and blood pressure regulation: council on hypertension mid-career award for research excellence 2021. *Hypertension*. 2022;79(10):2127–2137. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18558
48. Yang T, Magee KL, Colon-Perez LM, Larkin R, Liao YS, Balazic E et al. Impaired butyrate absorption in the proximal colon, low serum butyrate and diminished central effects of butyrate on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol (Oxf)*. 2019;226(2):e13256. doi:10.1111/apha.13256
49. Sun M, Wu W, Chen L, Yang W, Huang X, Ma C et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids promote Th1 cell IL-10 production to maintain intestinal homeostasis. *Nat Commun*. 2018;9(1):3555. doi:10.1038/s41467-018-05901-2
50. Wang L, Zhu Q, Lu A, Liu X, Zhang L, Xu C et al. Sodium butyrate suppresses angiotensin II-induced hypertension by inhibition of renal (pro)renin receptor and intrarenal renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2017;35(9):1899–1908. doi:10.1097/HJH.0000000000001378
51. Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, Peterlin Z, Sipos A, Han J et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(11):4410–4415. doi:10.1073/pnas.1215927110
52. Pluznick JL. Microbial short-chain fatty acids and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(4):25. doi:10.1007/s11906-017-0722-5
53. Waghulde H, Cheng X, Galla S, Mell B, Cai J, Pruett-Miller SM et al. Attenuation of microbial dysbiosis and hypertension in a CRISPR/Cas9 gene ablation rat model of GPER1. *Hypertension*. 2018;72(5):1125–1132. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11175
54. Chang PV, Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(6):2247–2252. doi:10.1073/pnas.1322269111
55. Singh N, Thangaraju M, Prasad PD, Martin PM, Lambert NA, Boettger T et al. Blockade of dendritic cell development by bacterial fermentation products butyrate and propionate through a transporter (Slc5a8)-dependent inhibition of histone deacetylases. *J Biol Chem*. 2010;285(36):27601–27608. doi:10.1074/jbc.M110.102947
56. Oktaviono YH, Dyah Lamara A, Saputra PBT, Arnindita JN, Pasahari D, Saputra ME et al. The roles of trimethylamine-N-oxide in atherosclerosis and its potential therapeutic aspect: a literature review. *Biomol Biomed*. 2023;23(6):936–948. doi:10.17305/bb.2023.8893
57. Jiang S, Shui Y, Cui Y, Tang C, Wang X, Qiu X et al. Gut microbiota dependent trimethylamine N-oxide aggravates angiotensin II-induced hypertension. *Redox Biol*. 2021;46:102115. doi:10.1016/j.redox.2021.102115
58. Brunt VE, Casso AG, Gioscia-Ryan RA, Sapinsley ZJ, Ziemba BP, Clayton ZS et al. Gut microbiome-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces aortic stiffening and increases systolic blood pressure with aging in mice and humans. *Hypertension*. 2021;78(2):499–511. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16895
59. Heianza Y, Ma W, Manson JE, Rexrode KM, Qi L. Gut microbiota metabolites and risk of major adverse cardiovascular disease events and death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7):e004947. doi:10.1161/JAHA.116.004947
60. Chiang JY. Bile acid metabolism and signaling. *Compr Physiol*. 2013;3(3):1191–1212. doi:10.1002/cphy.c120023
61. Shi H, Zhang B, Abo-Hamzy T, Nelson JW, Ambati CSR, Petrosino JF et al. Restructuring the gut microbiota by intermittent fasting lowers blood pressure. *Circ Res*. 2021;128(9):1240–1254. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.318155
62. Zhu Q, Zhu Y, Liu Y, Tao Y, Lin Y, Lai S et al. Moderation of gut microbiota and bile acid metabolism by chlorogenic acid improves high-fructose-induced salt-sensitive hypertension in mice. *Food Funct*. 2022;13(13):6987–6999. doi:10.1039/d2fo00038e
63. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab*. 2009;10(3):167–177. doi:10.1016/j.cmet.2009.08.001
64. Asmar A, Asmar M, Simonsen L, Madsbad S, Holst JJ, Hartmann B et al. Glucagon-like peptide-1 elicits vasodilation in adipose tissue and skeletal muscle in healthy men. *Physiol Rep*. 2017;5(3):e13073. doi:10.14814/phy2.13073
65. Rysz J, Franczyk B, Lawinski J, Olszewski R, Cialkowska-Rysz A, Gluba-Brzozka A. The impact of CKD on uremic toxins and gut microbiota. *Toxins*. 2021;13(4):252. https://doi.org/10.3390/toxins13040252

66. Graboski AL, Redinbo MR. Gut-derived protein-bound uremic toxins. *Toxins (Basel)*. 2020;12(9):590. doi:10.3390/toxins12090590
67. Opdebeeck B, D'Haese PC, Verhulst A. Molecular and cellular mechanisms that induce arterial calcification by indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate. *Toxins*. 2020;12(1):58. doi.org/10.3390/toxins12010058
68. Nguyen C, Edgley AJ, Kelly DJ, Kompa AR. Aryl hydrocarbon receptor inhibition restores indoxyl sulfate-mediated endothelial dysfunction in rat aortic rings. *Toxins (Basel)*. 2022;14(2):100. doi:10.3390/toxins14020100
69. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877–2013. doi:10.1152/physrev.00018.2018
70. Muller PA, Schneeberger M, Matheis F, Wang P, Kerner Z, Ilanges A et al. Microbiota modulate sympathetic neurons via a gut-brain circuit. *Nature*. 2020;583(7816):441–446. doi:10.1038/s41586-020-2474-7
71. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015;161(2):264–276. doi:10.1016/j.cell.2015.02.047
72. Zubcevic J, Richards EM, Yang T, Kim S, Summers C, Pepine CJ et al. Impaired autonomic nervous system-microbiome circuit in hypertension. *Circ Res*. 2019;125(1):104–116. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.313965
73. Yan X, Jin J, Su X, Yin X, Gao J, Wang X et al. Intestinal flora modulates blood pressure by regulating the synthesis of intestinal-derived corticosterone in high salt-induced hypertension. *Circ Res*. 2020;126(7):839–853. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.316394
74. Kirabo A, Fontana V, de Faria AP, Loperena R, Galindo CL, Wu J et al. DC isoketal-modified proteins activate T cells and promote hypertension. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4642–4656. doi:10.1172/JCI74084
75. Chen L, He FJ, Dong Y, Huang Y, Wang C, Harshfield GA et al. Modest sodium reduction increases circulating short-chain fatty acids in untreated hypertensives: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*. 2020;76(1):73–79. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14800
76. Rhys-Jones D, Climie RE, Gill PA, Jama HA, Head GA, Gibson PR et al. Microbial interventions to control and reduce blood pressure in Australia (MICRoBIA): rationale and design of a double-blinded randomised cross-over placebo controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):496. doi:10.1186/s13063-021-05468-2
77. Roshanravan N, Mahdavi R, Alizadeh E, Ghavami A, Rahbar Saadat Y, Mesri Alamdari N et al. The effects of sodium butyrate and inulin supplementation on angiotensin signaling pathway via promotion of Akkermansia muciniphila abundance in type 2 diabetes; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2017;9(4):183–190. doi:10.15171/jcvtr.2017.32
78. Papanicolas LE, Gordon DL, Wesselingh SL, Rogers GB. Improving risk-benefit in faecal transplantation through microbiome screening. *Trends Microbiol*. 2020;28(5):331–339. doi:10.1016/j.tim.2019.12.009
79. Fan L, Ren J, Chen Y, Wang Y, Guo Z, Bu P et al. Effect of fecal microbiota transplantation on primary hypertension and the underlying mechanism of gut microbiome restoration: protocol of a randomized, blinded, placebo-controlled study. *Trials*. 2022;23(1):178. doi:10.1186/s13063-022-06086-2
80. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2014;64(4):897–903. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03469
81. He J, Zhang F, Han Y. Effect of probiotics on lipid profiles and blood pressure in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of RCTs. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e9166. doi:10.1097/MD.00000000000009166
82. Hendijani F, Akbari V. Probiotic supplementation for management of cardiovascular risk factors in adults with type II diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2018;37(2):532–541. doi:10.1016/j.clnu.2017.02.015
83. Lewis-Mikhael AM, Davoodvand A, Jafarnejad S. Effect of *Lactobacillus plantarum* containing probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2020;153:104663. doi:10.1016/j.phrs.2020.104663

Информация об авторах

Борщев Юрий Юрьевич — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий научно-исследовательским отделом токсикологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3096-9747, e-mail: borshchev_yuyu@almazovcentre.ru;

Сонин Дмитрий Леонидович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель научно-исследовательского отдела микроциркуляции и метаболизма миокарда ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1705-7217, e-mail: sonin_dl@almazovcentre.ru;

Минасян Саркис Минасович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6382-5286, e-mail: carkis@yandex.ru;

Процак Егор Сергеевич — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела токсикологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9217-9890, e-mail: protsak_es@almazovcentre.ru;

Семенова Наталья Юрьевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патоморфологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4069-0678, e-mail: semenova_nyu@almazovcentre.ru;

Галагудза Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела микроциркуляции и метаболизма миокарда, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5129-9944, e-mail: galagudza_mm@almazovcentre.ru.

Author information

Yury Yu. Borshchev, PhD in Biological Sciences, Leading Researcher, Department of Toxicology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-3096-9747, e-mail: borshchev_yuyu@almazovcentre.ru;

Dmitry L. Sonin, MD, PhD, Leading Researcher, Research Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-1705-7217, e-mail: sonin_dl@almazovcentre.ru;

Sarkis M. Minasian, MD, PhD, Senior Researcher, Research Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-6382-5286, e-mail: carkis@yandex.ru;

Egor S. Protsak, MD, Junior Researcher, Department of Toxicology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-9217-9890, e-mail: protsak_es@almazovcentre.ru;

Natalia Yu. Semenova, PhD in Biological Sciences, Senior Researcher, Department of Patomorphology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-4069-0678, e-mail: semenova_nyu@almazovcentre.ru;

Mikhail M. Galagudza, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Research Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Director of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-5129-9944, e-mail: galagudza_mm@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1



Клиническое значение вазореактивности у пациентов с легочной артериальной гипертензией: новый взгляд на хорошо забытое

Н. С. Гончарова, К. Б. Лапшин, Ж. А. Матакаева,
Е. М. Андреева, О. М. Моисеева

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Гончарова Наталья Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: ns.goncharova@gmail.com

Статья поступила в редакцию
27.11.23 и принята к печати 07.12.23.

Резюме

Длительные респондеры к терапии блокаторами кальциевых каналов (БКК) являются минорной группой среди пациентов с идиопатической/наследственной/лекарственной легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). С широким внедрением специфических препаратов для лечения ЛАГ частота выполнения вазореактивного теста (ВРТ), необходимого для определения возможности назначения БКК, значительно сократилась. Настоящая статья освещает современные представления о морфофункциональных особенностях сосудов малого круга кровообращения, генетики у пациентов с длительным ответом на терапию БКК. Приводятся данные о частоте выполнения ВРТ в популяции пациентов с идиопатической ЛАГ. Обсуждаются перспективы использования вазореактивного резерва для оценки прогноза и ответа на ЛАГ-специфическую терапию.

Ключевые слова: вазореактивный тест, идиопатическая легочная артериальная гипертензия, вазореактивный резерв, выживаемость

Для цитирования: Гончарова Н. С., Лапшин К. Б., Матакаева Ж. А., Андреева Е. М., Моисеева О. М. Клиническое значение вазореактивности у пациентов с легочной артериальной гипертензией: новый взгляд на хорошо забытое. Артериальная гипертензия. 2024;30(2):174–184. doi:10.18705/1607-419X-2024-2380. EDN: AWGRWK

Clinical significance of vasoreactivity in patients with pulmonary arterial hypertension: a new glance

N. S. Goncharova, K. B. Lapshin, Zh. A. Matakaeva,
E. M. Andreeva, O. M. Moiseeva
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Natalia S. Goncharova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: ns.goncharova@gmail.com

Received 27 November 2023;
accepted 7 December 2023.

Abstract

Long-term responders for calcium channel blocker (CCB) therapy represent the minority population among the patients with idiopathic/hereditary/drug-induced pulmonary arterial hypertension (PAH). The frequency of vasoreactive testing (VRT) has been dramatically decreased over the past decade in clinical practice, while the amount of PAH specific therapy prescription has been raised substantially. Current review highlights the frequency of VRT in the modern population of patients with idiopathic PAH. Interconnections between pulmonary vascular morphology, physiology and genetics in long-term responders for CCB therapy and patients with negative VRT are analyzed. Pulmonary vasoreactive reserve prognostic value discussed.

Key words: vasoreactive test, idiopathic pulmonary arterial hypertension, vasoreactive reserve, survival

For citation: Goncharova NS, Lapshin KB, Matakaeva ZhA, Andreeva EM, Moiseeva OM. Clinical significance of vasoreactivity in patients with pulmonary arterial hypertension: a new glance. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(2):174–184. doi:10.18705/1607-419X-2024-2380. EDN: AWGRWK

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — это гемодинамическое и патофизиологическое состояние, развивающееся вследствие ремоделирования и вазоспазма мелких легочных артерий, что сопровождается повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), и последующего увеличения среднего давления в легочной артерии (ДЛА). Современная специфическая терапия ЛАГ направлена преимущественно на устранение вазоспазма легочных артерий. Однако ответ на ЛАГ-специфическую терапию существенно различается у пациентов даже в пределах одной нозологии, например, идиопатической ЛАГ (ИЛАГ). Поэтому принципиально важным является изучение вазореактивной способности сосудов малого круга кровообращения для выбора оптимальной терапии.

История изучения вазореактивности сосудов малого круга кровообращения связана с публикацией О. Sitbon и соавторов (2005), которые впервые на примере большой популяции пациентов ($n = 557$) с ИЛАГ, наследственной ЛАГ (НЛАГ), ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарств и токсинов (ЛЛАГ), описали острый вазореактивный тест (ВРТ) с использованием внутривенного введения эпопростенола или ингаляции оксида азота [1]. В качестве критериев положительного ВРТ авторы использовали снижение среднего ДЛА ≥ 10 мм рт. ст. с достижением среднего ДЛА ≤ 40 мм рт. ст. и увеличением или прежним уровнем сердечного выброса (табл. 1 [2]). Выбранные критерии демонстрировали чувствительность 69 %, специфичность 87 %, позитивную предсказательную способность 78 % и отрицательную предсказательную способность 81 % в отношении прогнозирования долговременного от-

Таблица 1

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫЯВЛЕНИЮ КАНДИДАТОВ
ДЛЯ ТЕРАПИИ ВЫСОКИМИ ДОЗАМИ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ**

Рекомендации	Класс	Уровень доказательности
Проведение ВРТ рекомендуется пациентам с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ с целью выявления лиц, подходящих для высокодозовой терапии БКК	I	B
ВРТ рекомендуется проводить в экспертных центрах во время КПКС	I	C
Критерием положительного ВРТ является: снижение срДЛА $\geq$ 10 мм рт. ст. от исходного с достижением абсолютного срДЛА $\leq$ 40 мм рт. ст. в сочетании с неизменным или увеличившимся сердечным выбросом	I	C
При проведении ВРТ в качестве вазодилатора рекомендуется применение ингаляционного оксида азота / ингаляционного илопроста или внутривенного эпопростенола	I	C
Проведение ВРТ не рекомендуется у пациентов с ЛАГ групп 1, 2, 3, 4, 5, за исключением пациентов с ИЛАГ, НЛАГ, ЛЛАГ	III	C

Примечание: ВРТ — вазореактивный тест; ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия; НЛАГ — наследственная легочная артериальная гипертензия; ЛЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с приемом лекарств или токсинов; КПКС — катетеризация правых камер сердца; срДЛА — среднее давление в легочной артерии; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия.

Таблица 2

**СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ, ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ, ДОЗЫ
И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ, РЕКОМЕНДУЕМЫХ
ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕСТА НА ВАЗОРЕАКТИВНОСТЬ
ПРИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Препарат	Способ введения	Период полувыведения	Доза	Продолжительность введения
Оксид азота	Ингаляционный	15–30 секунд	10–20 частей на 1 млн	5–10 минут
Илопрост	Ингаляционный	30 минут	5–10 мкг	10–15 минут
Эпопростенол	Внутривенный	3 минуты	2–12 нг/кг/мин	10 минут

вета на терапию блокаторами кальциевых каналов (БКК) у пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ (табл. 1, 2, 3) [2]. ВРТ был положительным у 12,5% пациентов ($n = 70$), среди которых только 6,8% ($n = 38$) имели долговременный (более 12 месяцев) клинический ответ на фоне высокодозовой терапии БКК (табл. 4) с выживаемостью 97% в течение 7 лет наблюдения. Высокая предсказательная способность и ассоциация долговременного ответа на терапию БКК у пациентов со снижением среднего ДЛА $\leq$ 40 мм рт. ст. на фоне выполнения теста [1] привели к принятию именно этих гемодинамических критериев в качестве пороговых в клинических рекомендациях по ведению пациентов с ЛАГ [2].

В истории становления ВРТ использовали различные вазоактивные агенты (100-процентный кис-

лород, эпопростенол, БКК, аденозин, оксид азота, илопрост). Наиболее безопасными и эффективными в отношении снижения среднего ДЛА и предсказания ответа на терапию БКК были короткодействующие селективные вазодилаторы малого круга кровообращения, такие, как ингаляционный оксид азота, илопрост, эпопростенол (табл. 2) [2]. Риск развития серьезных нежелательных явлений при ВРТ сопоставим с таковым при катетеризации правых камер сердца (КПКС) [3]. В ходе проведения сравнительных ВРТ с оксидом азота, силденафилом и ингаляционным илопростом (5 мкг) наибольший гемодинамический эффект наблюдался при использовании ингаляционного илопроста [4]. Выраженный гемодинамический эффект, простота использования, короткий период полувыведения

Таблица 3

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ,
НАСЛЕДСТВЕННОЙ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ,
ИМЕЮЩИХ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ВАЗОРЕАКТИВНЫЙ ТЕСТ**

Рекомендации	Класс	Уровень доказательности
Рекомендуется применение БКК в высоких дозах у пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ и положительным ВРТ	I	C
У пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ, получающих БКК в высоких дозах, рекомендуется тщательное наблюдение с полным повторным обследованием через 3–4 месяца терапии (включая КПКС)	I	C
У пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ, состояние которых соответствует I или II ФК по классификации ВОЗ, с выраженным улучшением гемодинамики (срДЛА < 30 мм рт. ст. и ЛСС < 4 ед. Вуда) рекомендуется продолжение терапии БКК в высоких дозах	I	C
У пациентов с сохраняющимся III или IV ФК по классификации ВОЗ, или у пациентов без выраженного улучшения гемодинамики на фоне терапии БКК в высоких дозах рекомендуется инициировать терапию ЛАГ-специфическими препаратами	I	C
У пациентов с положительным ВРТ, но недостаточным долгосрочным ответом на лечение БКК, которым требуется дополнительная терапия ЛАГ, следует рассмотреть продолжение терапии БКК	IIa	C
Не рекомендуется назначать БКК пациентам без проведения ВРТ, а также пациентам с отрицательным ВРТ, за исключением назначения БКК по другим показаниям (например, при феномене Рейно)	III	C

Примечание: БКК — блокатор кальциевых каналов; ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия; НЛАГ — наследственная легочная артериальная гипертензия; ЛЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с приемом лекарств или токсинов; ВРТ — вазореактивный тест; КПКС — катетеризация правых камер сердца; ФК — функциональный класс; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; срДЛА — среднее давление в легочной артерии; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия.

Таблица 4

**ДОЗИРОВАНИЕ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ, НАСЛЕДСТВЕННОЙ
И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ,
ИМЕЮЩИХ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ВАЗОРЕАКТИВНЫЙ ТЕСТ**

БКК	Начальная доза	Целевая доза
Амлодипин	5 мг 1 р/сут	15–20 мг 1 р/сут
Дилтиазем	60 мг 2 р/сут	120–360 мг 2 р/сут
Фелодипин	5 мг 1 р/сут	15–30 мг 1 р/сут
Нифедипин	10 мг 3 р/сут	20–60 мг 2 р/сут или 3 р/сут

Примечание: БКК — блокаторы кальциевых каналов.

и отсутствие значимых побочных реакций илопроста сделали данный препарат наиболее востребованным для проведения ВРТ.

У пациентов с ЛЛАГ предпринимались попытки применения БКК на основании результатов ВРТ. Однако, несмотря на встречавшийся в сред-

нем в 6,5 % случаев положительный ВРТ, долговременный ответ на терапию БКК у данной категории больных сохранялся крайне редко (2,4 %) и регистрировался преимущественно у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с приемом анорексигенов [5]. Поэтому в настоящих рекомендациях выполне-

ние острого ВРТ ограничено пациентами с ИЛАГ, НЛАГ и ЛЛАГ, находящихся во II–III функциональном классе (ФК) ЛАГ (табл. 1) [2]. У пациентов с ЛАГ IV ФК (ВОЗ) выполнение ВРТ не рекомендуется ввиду тяжести гемодинамических нарушений, отсутствия перспектив улучшения состояния на фоне терапии БКК.

Целью настоящего **обзора** стало привлечение внимания врачей к необходимости выполнения ВРТ у пациентов с ИЛАГ, НЛАГ и ЛЛАГ и перспективам более широкой интерпретации результатов теста для прогнозирования течения ЛАГ.

Частота выполнения вазореактивного теста у пациентов с легочной артериальной гипертензией

С широким внедрением пяти классов ЛАГ-специфических препаратов интерес к пациентам с положительным ВРТ значительно снизился. Увеличилось количество центров, выполняющих инвазивную оценку гемодинамики без выполнения ВРТ и, соответственно, начинающих лечение ЛАГ-специфическими препаратами. Интересны данные регистра PHSANZ (Pulmonary Hypertension Society of Australia and New Zealand), который отражает современную клиническую практику [6]. Авторы проанализировали данные 1194 пациентов с ЛАГ, среди которых преобладали больные с ИЛАГ 91 % ($n = 1087$) и реже встречались пациенты с НЛАГ ($n = 67$, 5,6 %) и ЛЛАГ ($n = 40$, 3,35 %). У большинства пациентов (83,4 %) ВРТ не проводился. Причины невыполнения теста не анализировались. ВРТ был выполнен у 22,4 % пациентов, но для адекватной интерпретации были доступны только 16,6 % ВРТ ($n = 198$). Положительный ВРТ регистрировали у 55 (28 %) из 198 пациентов. При этом БКК назначались только в 60 % случаев ($n = 33$), тогда как 40 % пациентов ($n = 22$) получали ЛАГ-специфическую терапию. Из 33 пациентов с положительным ВРТ долгосрочными респондерами оказались только 10 пациентов. Согласно установленным рекомендациям, критериями долговременного положительного ответа на терапию БКК должны быть достижение и поддержание I–II ФК ЛАГ (ВОЗ) и гемодинамика, близкая к нормальным показателям на фоне терапии БКК в течение 12 месяцев (табл. 3) [2]. Однако, учитывая редкость длительных респондеров и частую утрату ответа на терапию БКК, в клинических рекомендациях акцентировано внимание на необходимости обязательного повторного выполнения ВРТ у пациентов, получающих БКК, для подтверждения сохранного статуса вазореактивности и возможности продолжения терапии БКК (табл. 3) [2]. По данным регистра PHSANZ, повторные КПКС

с ВРТ выполнялись у 5 из 33 пациентов (15,2 %) с исходно положительным ВРТ и терапией БКК. Данные современного регистра подтверждают крайне редкое выполнение ВРТ у пациентов с ИЛАГ, НЛАГ и ЛЛАГ и, соответственно, неназначение БКК, терапия которыми ассоциирована с достоверным увеличением выживаемости у длительных вазореспондеров. Следует отметить ненадлежащее выполнение протокола наблюдения за пациентами, получающими БКК, в реальной клинической практике. Такая ситуация может сопровождаться увеличением летальности за счет несвоевременной диагностики утраты положительного ВРТ и позднего перевода на ЛАГ-специфическую терапию.

Клинические и гемодинамические особенности длительных респондеров к терапии блокаторами кальциевых каналов

Длительные респондеры регистра PHSANZ были значительно моложе (41,4 года) по сравнению с пациентами с положительным ВРТ (47,3 года), но без длительного ответа на БКК и, по сравнению с пациентами с отрицательным ВРТ (54,8 года), имели более благоприятные исходные характеристики: низкий ФК ЛАГ, проходили большую дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы и имели меньшее давление в правом предсердии. Тенденция к меньшей распространенности сопутствующей артериальной гипертензии ($p = 0,08$) была характерна для истинных вазореспондеров. Примечательно, что уровень среднего ДЛА и ЛСС не различались между длительными респондерами, пациентами с положительным ВРТ без длительного ответа на терапию БКК и пациентами с отрицательным ВРТ. В связи с этим становится очевидным, что выявить вазореспондера исключительно при выполнении КПКС без проведения ВРТ не представляется возможным. Выживаемость длительных вазореспондеров регистра PHSANZ составляла 100 % в течение 5 лет, что коррелировало со значительным улучшением показателей гемодинамики, а именно — со снижением среднего ДЛА на 14 мм рт. ст., ЛСС на 242 дин/сек/см-5 и увеличением сердечного индекса на 1,4 л/мин/м² по сравнению с исходными показателями. В то же время выживаемость пациентов в течение 5,4 лет наблюдения с отрицательным ВРТ составляла всего 61 %, и улучшение показателей гемодинамики было менее значимым по сравнению с исходным уровнем: снижение среднего ДЛА на 2,63 мм рт. ст., ЛСС — на 34 дин/сек/см-5, и увеличение сердечного индекса на 0,8 л/мин/м². У пациентов с положительным ВРТ, но без клинического ответа на терапию БКК гемодинамические изменения были чуть лучше по сравнению с больными

с отрицательным ВРТ, но значимо отличались от истинных вазореспондеров [6].

Примечателен клинический и гемодинамический ответ пациентов с положительным ВРТ, не получавших терапию БКК. Так, по сравнению с вазореспондерами, получавшими БКК, у пациентов с положительным ВРТ на фоне ЛАГ-специфической терапии регистрировался меньший прирост в дистанции теста с 6-минутной ходьбой (+28 против +108 м, $p = 0,05$), меньшее снижение среднего ДЛА (–6,83 против –9,06 мм рт. ст., $p = 0,027$), ЛСС (–22 против –175 дин/сек/см-5, $p = 0,37$) и увеличение сердечного индекса (+1,07 против +1,59 л/мин/м², $p = 0,47$) [6]. Причины неназначения БКК у пациентов с положительным ВРТ не указаны. Складывается впечатление, что для пациентов с положительным ВРТ, истинных вазореспондеров терапия БКК особенно важна.

Морфофункциональные особенности сосудов малого круга кровообращения вазореспондеров и нереспондеров

Причины уникальной выживаемости длительных вазореспондеров с ИЛАГ кроются в значительных отличиях морфологии и генетики по сравнению с нереспондерами. Морфологическое описание сосудов легких у пациентов с положительным ВРТ ограничено единичными случаями изучения прижизненного биопсийного материала легких и свидетельствуют об изолированной гипертрофии гладкомышечного слоя прекапиллярных легочных артерий при минимальной или отсутствии пролиферации эндотелиальных клеток [7]. При сопоставлении результатов гистологического исследования легочной артерии и результатов ВРТ у 16 пациентов с ИЛАГ была обнаружена значимая отрицательная корреляция между выраженностью гипертрофии медиального слоя легочной артерии и степенью снижения ЛСС и среднего ДЛА. На выраженность снижения ЛСС негативное влияние оказывало наличие плексиформных изменений и микротромбозов *in situ* [8].

Патоморфологические особенности изменений легочных артерий ассоциированы с различными механизмами снижения среднего ДЛА в ВРТ у пациентов с ЛАГ [9]. Современное определение положительного ВРТ опирается прежде всего на снижение среднего ДЛА, которое сопровождается значимым снижением ЛСС и реализуется у вазореспондеров путем дилатации легочной артерии с рекрутированием микроциркуляторного русла [10]. Аналогичное рекрутирование микроциркуляторного русла наблюдается у здоровых индивидуумов во время физической нагрузки. У длительных вазо-

респондеров зарегистрирована полная нормализация перфузии легких на фоне терапии БКК по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ КТ), с 99mTc-PulmoBind препаратом, связывающимся с рецептором адреномедуллина на эндотелии сосудов легких [11]. Восстановление физиологической вазодилатации сосудов малого круга кровообращения приводит к нормализации гемодинамики и улучшению переносимости физической нагрузки, обратному ремоделированию правых камер сердца, что сопровождается наиболее высокой выживаемостью длительных вазореспондеров на фоне терапии БКК. У пациентов с отрицательным ВРТ отсутствует возможность рекрутирования микроциркуляторного русла вследствие тяжелого ремоделирования артерий легких диаметром 50–500 нм не только за счет гипертрофии гладкомышечного слоя, но и вследствие гиперплазии и склероза интимы, формирования плексиформных изменений и тромбозов *in situ* (50%) [12]. Поэтому снижение ЛСС и незначительное уменьшение среднего ДЛА реализуется за счет дилатации более крупных артерий. При этом способность к рекрутированию микроциркуляторного русла отсутствует даже у пациентов с легким течением ЛАГ и отрицательным ВРТ. А выраженность гипертрофии медики прямо коррелирует с уровнем ЛСС и среднего ДЛА у 94% пациентов с фенотипом ИЛАГ [12]. Значимые различия в толщине медики между пациентами с различными нозологиями ЛАГ (ИЛАГ/ЛЛАГ) отсутствуют. Однако толщина интимы больше у пациентов с ИЛАГ по сравнению с больными с ЛЛАГ. У пациентов с ИЛАГ наличие мутации гена рецептора 2 костного морфогенетического протеина (BMPR2) ассоциировано с большей толщиной интимы по сравнению с пациентами без мутации [12]. Казалось бы, процессы гипертрофии и выраженность повышения ЛСС должны быть взаимосвязаны напрямую с формированием сосудистых сплетений. Однако при изучении легких 62 пациентов с ЛАГ не установлено связи между уровнем ЛСС, толщиной медики и количеством плексиформных изменений. У пациентов с ЛАГ авторы не обнаружили взаимосвязи между тяжестью ремоделирования легочных артерий и возрастными половыми характеристиками. Однако у пациентов азиатского происхождения толщина стенки легочной артерии в целом была значимо больше по сравнению с европеоидами. Следует отметить, что участки ремоделированных легочных артерий с гипертрофией медики встречаются у индивидуумов без ЛАГ, преимущественно среди курящих мужчин старшего возраста (> 60 лет). У пациентов с хронической обструктивной болез-

нию легких часто обнаруживают ремоделирование легочных артерий, однако высокая ЛАГ с повышением ЛСС регистрируется редко.

Лабораторные и генетические предикторы длительного ответа на терапию блокаторами кальциевых каналов у пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией и положительным вазореактивным тестом

В настоящее время не рекомендуется выполнение биопсии легких с целью оценки тяжести ЛАГ в связи с высоким риском ухудшения течения заболевания, поэтому по-прежнему актуален поиск неинвазивных предикторов положительного ВРТ и благоприятного течения ЛАГ. А. R. Hemnes с соавторами (2016) генотипировали клетки периферической крови у 17 пациентов с ЛАГ с положительным ВРТ и 19 пациентов с ЛАГ с отрицательным ВРТ и выявили 1580 вариантов генов, специфичных для ЛАГ [13]. Проведя полногеномное секвенирование, авторы обнаружили у вазореспондеров варианты генов, связанных с контролем цитоскелета и сократительной способностью гладкомышечных клеток легочной артерии, а также Wnt-сигнального пути, контролирующего метаболизм кальция. Наиболее ценной предиктивной способностью в отношении определения длительного вазореактивного ответа обладали гены десмоглина-2 (DSG2) и гена, кодирующего белок RHOQ [14]. Десмоглин-2 является десмосомальным кадгерином, который вовлечен в Wnt/ β -катенин сигналинг, межклеточную адгезию и связывание кальция. Ген RHOQ кодирует связанный с Rho белками цитоскелетный ГТФ-связывающий белок RHOQ, который участвует в регуляции инсулин-опосредованного сигналинга и метаболизма глюкозы. При оценке экспрессии трансферазы гипоксантин гуанидин фосфорибозы с помощью полимеразной цепной реакции повышенный уровень экспрессии $RHOQ \geq 2,8$ и сниженный уровень десмоглина 2 $DSG2 \geq 7,8$ в качестве первичных генов, а также снижение экспрессии TPD52 (опухолевый белок D52) $\geq 0,39$ в качестве вторичного гена, идентифицировали вазореспондеров с отсутствием ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Однако высокая стоимость генетического обследования препятствует внедрению данного метода в рутинную клиническую практику.

S. Renard и соавторы (2013) обнаружили значительное повышение концентрации прото-онкогена серин/треонин протеинкиназы (Pim-1) в плазме крови пациентов нереспондеров и ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией, по сравнению с вазореспондерами, у которых уровень Pim-1 был

близок к уровню здоровых контролей. Pim-1 активирует NFAT/STAT3 путь и принимает участие в формировании пролиферативной формы ЛАГ. Концентрация Pim-1 $> 8,2$ нг/мл позволяла различить нереспондеров от респондеров с чувствительностью 79% и специфичностью 100% [15]. Однако использование Pim-1 для прогнозирования длительного ответа на терапию БКК ответа не получило распространения.

Прогноз пациентов с отрицательным вазореактивным тестом

Подавляющее большинство пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ (90%) не достигают критериев положительного ВРТ, что предопределяет назначение ЛАГ-специфической терапии [2]. У пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ не выявлено значимой взаимосвязи между уровнем снижения ЛСС в ВРТ и долговременным ответом на терапию БКК. Тем не менее ЛСС более 32 ед. Вуда, согласно шкале риска летальности REVEAL, является предиктором неблагоприятных событий, а ЛСС менее 5 ед. Вуда ассоциировано с более легким течением ЛАГ, что отражено в шкале риска летальности REVEAL 2.0 [16]. Наиболее часто среди пациентов с ИЛАГ регистрируется уровень ЛСС 10–14 ед. Вуда, реже 15–19 ед. Вуда. При этом положительный ВРТ чаще регистрировался в группе пациентов с ИЛАГ и уровнем ЛСС 10–14 ед. Вуда, а затем в группе с 5–9 ед. Вуда [17]. Наряду со средним ДЛА, ЛСС остается одной из наиболее важных конечных точек при изучении гемодинамических эффектов ЛАГ-специфических препаратов. Его снижение является гемодинамической основой для снижения среднего ДЛА и, соответственно, уменьшения постнагрузки на правый желудочек. Снижение ЛСС более 40% на фоне ЛАГ-специфической терапии ассоциировано со значимым уменьшением размеров правых камер сердца [18–20], достижением низкого риска летальности [21] и, в целом, увеличением выживаемости пациентов. Причем наиболее выраженное снижение ЛСС регистрировалось на фоне тройной комбинированной ЛАГ-специфической терапии и сопровождалось увеличением выживаемости пациентов высокого риска [22–24]. Однако даже при сходных показателях гемодинамики и риска летальности наблюдается большая вариабельность ответа на ЛАГ-специфическую терапию и снижение ЛСС [25]. Так, у трети пациентов снижение ЛСС составляет менее 25% от исходного [21]. Недостаточное снижение ЛСС на фоне ЛАГ-специфической терапии независимо ассоциировано с возрастом, мужским полом, выраженностью повышения ДЛА, сердечным индексом, преобладанием размера правого желудочка над левым желудочком и снижением сократитель-

ной способности правого желудочка [26]. Меньшее снижение ЛСС у пациентов с ИЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией, отмечалось при наличии сопутствующих заболеваний левых камер сердца (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия) и ассоциированных с ними состояний (гиперлипидемия, ожирение) [21]. Однако, в данном случае возникает вопрос, не связан ли неадекватный ответ на проводимую терапию с недиагностированной ЛАГ, ассоциированной с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка.

Вазореактивный резерв у пациентов с легочной артериальной гипертензией и отрицательным вазореактивным тестом

Принимая во внимание различную патоморфологию и механизмы снижения ЛСС у респондеров и нереспондеров, возникает вопрос, как прогнозировать ответ на ЛАГ-специфическую терапию у пациентов-нереспондеров, от чего он зависит и как можно на него повлиять. С одной стороны, высокая вазореактивность и способность достигать и длительно сохранять показатели низкого риска летальности на фоне терапии БКК являются характерными чертами пациентов с ИЛАГ, истинных вазореспондеров, обладающих отличным от других генотипом [14]. С другой стороны, феномен вазореактивности может быть гемодинамическим проявлением ранней стадии заболевания, когда в основе нарушений гемодинамики лежит дисрегуляция сосудистого тонуса автономной нервной системой и существует возможность восстановления функции клеток легочной артерии, подавления процессов воспаления и достижения обратного ремоделирования легочных артерий. Способность к снижению ЛСС в ВРТ, а в особенности к снижению среднего ДЛА может косвенно свидетельствовать о меньшей тяжести ремоделирования легочных артерий. В зарубежной литературе у пациентов, не имеющих критериев положительного ВРТ, реакция гемодинамики в ВРТ описывается как вазореактивный резерв (ВРР). Четкого определения ВРР у пациентов с отрицательным ВРТ нет, но описывается как разница параметров гемодинамики до и после использования селективного для малого круга кровообращения вазодилататора.

В настоящее время нет единообразного подхода в градации ВРР у пациентов с отрицательным ВРТ. R. Malhotra и соавторы (2011), наряду с традиционными критериями ВРТ [2], использовали альтернативную характеристику вазореактивности: снижение среднего ДЛА $\geq 12\%$ и ЛСС $\geq 30\%$ от исходного, так как снижение ЛСС $\geq 30\%$ от исходного

было ассоциировано со снижением летальности на 53 % (отношение шансов (ОШ) 0,47, доверительный интервал (ДИ) 0,23–0,99; $p = 0,047$), а снижение среднего ДЛА $\geq 12\%$ сопровождалось снижением летальности на 55 % (ОШ 0,45, ДИ 0,22–0,96 $p = 0,038$) [27].

Н. Н. Leuchte и соавторы (2015) предложили классифицировать ВРР на 4 категории: I — снижение ЛСС на $\geq 30\%$, II — снижение на $> 20\%$, III — снижение на $> 10\%$, но $\leq 20\%$, IV — снижение $\leq 10\%$ от исходного [30]. В одноцентровое исследование были включены 66 пациентов с ИЛАГ ($52,4 \pm 2$ года, 20 мужчин), среди которых 25 % были превалянтными и уже получали ЛАГ-специфическую терапию ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа или антагонистами рецепторов эндотелина. ВРТ с ингаляционным илопростом у превалянтных пациентов выполнялся с 12-часовой отменой ЛАГ-специфической терапии. Во всей когорте пациентов у 45 % пациентов снижение ЛСС составляло $\geq 30\%$, у 14 % пациентов ЛСС снижалось в пределах от 20 до 30 %, в 26 % случаев — в пределах 10–20 % и у 15 % пациентов регистрировалось снижение менее 10 % от исходного. Интересно отметить, что исходные показатели гемодинамики не различались между живыми и умершими пациентами. Однако выжившие пациенты отличались более выраженным снижением ЛСС и приростом сердечного выброса в ВРТ по сравнению с умершими. Невозможность снижения ЛСС более чем на 30 % от исходного по данным унивариантного анализа была ассоциирована с увеличением риска летальности в 4,6 раза (ДИ 1–20,6, $p < 0,05$). Так, у пациентов со снижением ЛСС $< 30\%$ летальность составляла 39 % против 7 % у пациентов со снижением $\geq 30\%$ от исходного. Таким образом, авторы продемонстрировали, что снижение ЛСС $\geq 30\%$ от исходного в ВРТ ассоциировано со значимым увеличением выживаемости у пациентов с ИЛАГ, несмотря на отрицательный ВРТ. Нумеристически у живых пациентов снижение ЛСС составляло $-3,2 \pm 0,3$ ед. Вуда против $1,6 \pm 0,5$ ед. Вуда ($p < 0,05$) у умерших пациентов; а прирост сердечного выброса $+0,73 \pm 0,1$ л/мин против $0,35 \pm 0,1$ л/мин ($p < 0,05$), соответственно. Значимого различия в динамике среднего ДЛА между живыми ($6,14 \pm 0,85$ мм рт. ст.) и умершими ($4,2 \pm 1,4$ мм рт. ст.) не зарегистрировано [28]. В данном исследовании не обнаружено различий в ВРР между наивными пациентами и пациентами, получавшими ЛАГ-специфическую терапию.

Y. Sun и соавторы (2020) изучали ВРР как абсолютную разницу показателей гемодинамики до и после ВРТ с ингаляционным илопростом у 487 инцидентных пациентов с ИЛАГ ($38,18 \pm 17,57$ го-

да, 171 мужчина), имевших критерии отрицательного ВРТ [29]. Авторы определили абсолютные пороговые значения изменения ЛСС на 0,25 ед. Вуда в качестве предиктора выживаемости. Умершие пациенты с ИЛАГ значимо отличались более высокими значениями исходного и пост-тестового среднего ДЛА, давления заклинивания в легочной артерии, ЛСС и более низкими сердечным индексом и сатурацией смешанной венозной крови. Среди выживших женщин изменения среднего ДЛА и ЛСС были более выраженными по сравнению с умершими, тогда как у мужчин подобная связь не наблюдалась. Согласно данным мультивариантного анализа, в общей популяции независимыми предикторами выживаемости были исходный уровень сердечного выброса ($\geq 3,25$ л/мин; чувствительность 55,9%, специфичность 80%), пост-тестовое среднее ДЛА (< 53 мм рт. ст.; чувствительность 68,1%, специфичность 56,9%), сатурация смешанной венозной крови ($\geq 63,4\%$; чувствительность 74,8%, специфичность 31,1%) и изменение ЛСС. Для мужчин независимыми предикторами летальности были исходный уровень ЛСС (> 12 , 47 ед Вуда, ROC 0,706), сатурация смешанной венозной крови ($\leq 64\%$, ROC 0,670) и пост-тестовый уровень среднего ДЛА (> 51 мм рт. ст., ROC 0,608). В то же время для женщин независимыми предикторами летальности были исходный уровень среднего давления в правом предсердии (> 9 мм рт. ст.), исходное ЛСС ($> 13,65$ ед. Вуда) и его пост-тестовое значение ($> 13,87$ ед. Вуда), сатурация смешанной венозной крови ($< 63\%$), изменения среднего ДЛА и величины ЛСС ($< 0,25$ ед. Вуда). Пороговые значения сердечного выброса и сатурации смешанной венозной крови, определенные в данном исследовании, соответствовали установленным уровням шкалы стратификации риска Европейских кардиологического и респираторного обществ (ESC/ERS 2022) [2] и не несли дополнительной информации. В то же время динамика среднего ДЛА и ЛСС была полезной в прогнозировании выживаемости и ответа на ЛАГ-терапию. Ценным результатом работы Y. Sun и соавторов (2020) является выявление различий в гемодинамическом ответе на ВРТ между мужчинами и женщинами с ИЛАГ. Отсутствие значимого пост-тестового снижения среднего ДЛА и прогностической значимости изменений ЛСС у мужчин соотносится с представлением о более неблагоприятном прогнозе ЛАГ у мужчин [16]. Следует отметить, что исследование Y. Sun и соавторов (2020) было одноцентровым, с достаточно большим включением инцидентных пациентов с ИЛАГ ($n = 487$) за период с 2009 по 2019 годы. Отсутствие информации о сопутствующей патологии, показателях

функции легких, курении необходимо принимать во внимание при трактовке полученных данных.

Остается неясным, может ли ЛАГ-специфическая терапия модифицировать ВРР. М. Naranjo с соавторами (2023) исследовали ВРР у 338 пациентов с ЛАГ, среди которых 86% ($n = 290$) получали ЛАГ-специфическую терапию. Среднее время от постановки диагноза до проведения ВРТ составляло 3,2 года, 50% пациентов были с ИЛАГ/НЛАГ ($n = 171$) в возрасте $50,9 \pm 14,6$ лет. Большинство пациентов получали ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (66%) и антагонисты эндотелиновых рецепторов (56%), в 44% случаев — простагоиды, в 5% — стимулятор растворимой гуанилатциклазы, риоцигуат и в 4,8% — БКК. Положительный ВРТ при ингаляции оксида азота, согласно классическому определению, наблюдался у 5,1% во всей популяции пациентов. У пациентов с ИЛАГ/НЛАГ классический положительный ВРТ регистрировался у 4,1%, у пациентов с ЛАГ-склеродермией — в 7,7% случаев и при других вариантах ЛЛАГ — в 2,6% случаев [30]. Пациенты с отрицательным ВРТ отличались более низкой сократительной способностью правого желудочка, наличием выпота в полость перикарда, тенденцией к более высокому уровню давления в правом предсердии и величине давления заклинивания легочной артерии, большим числом пациентов III–IV ФК (ВОЗ). Пациенты с положительным ВРТ не отличались от больных с отрицательным ВРТ по демографическим характеристикам, наличию и характеру ЛАГ-специфической терапии, индексу массы тела, толерантности к физической нагрузке, показателям функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких, концентрации гемоглобина, билирубина, уровню NT-proBNP и скорости клубочковой фильтрации, терапии диуретиками. Среди ИЛАГ пациентов с положительным ВРТ регистрировалась тенденция к лучшей выживаемости по сравнению с больными с отрицательным ВРТ ($p = 0,09$). Однако у пациентов с ЛАГ-склеродермией различий в выживаемости в зависимости от статуса ВРТ не отмечено, что подтверждает отсутствие целесообразности проведения ВРТ у данной категории пациентов [2].

Терапия БКК у пациентов с признаками дисфункции правого желудочка и положительным ВРТ у пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ не сопровождалась длительным клиническим ответом и поэтому не рекомендуется рядом авторов [31, 32]. Вместе с тем при ухудшении течения ЛАГ у пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ, имевших положительный ВРТ и получающих БКК, рекомендуется продолжение терапии БКК на фоне присоедине-

ния ЛАГ-специфических препаратов, чтобы не терять возможность воздействовать на кальциевые каналы и опосредованную ими вазодилатацию (табл. 3) [2, 3].

Актуальными вопросами остаются изучение причин утраты вазореактивности у пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ с положительным ВРТ, получающих БКК, а также возможность сохранения длительного ответа на терапию БКК. Критерии ВРР и его клиническое значение до конца не определены и требуют дальнейшего изучения на большой когорте пациентов с ЛАГ различной этиологии.

Выводы

Крайне редкое выполнение ВРТ среди пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ сопряжено с потерей возможности назначения высокоэффективной терапии БКК у истинных респондеров.

Значимое снижение ЛСС и среднего ДЛА у пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ, не имеющих классических критериев положительного ВРТ, ассоциировано с более благоприятным прогнозом.

Накопление данных о ВРР и сопоставлении с клиническими проявлениями заболевания, а также данными инструментальных методов обследования будет способствовать выявлению определенных фенотипов среди пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛЛАГ для улучшения стратификации риска и выбора тактики ведения.

Финансирование / Funding

Грант Российского научного фонда, соглашение № 23-15-00-318. / Grant from the Russian Science Foundation, agreement No. 23-15-00-318.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Iqbal V, Hamid AM, Provencher S et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111(23):3105–3111. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023;61(1):2200879. doi:10.1183/13993003.00879-2022
3. Sharma A, Obiagwu C, Mezue K, Garg A, Mukherjee D, Haythe J et al. Role of vasodilator testing in pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(4):425–433. doi:10.1016/j.pcad.2015.09.006
4. Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, Neuhof CF, Kolbe T, Behr J. Hemodynamic response to sildenafil,

nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2004;125(2):580–586. doi:10.1378/chest.125.2.580

5. Montani D, Savale L, Natali D, Jaïs X, Herve P, Garcia G et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1898–1907. doi:10.1093/eurheartj/ehq170

6. Chandrasekara S, Lau EM, Anderson J, Collins N, Cordina R, Corrigan C et al. Acute vasoreactivity testing and outcomes in pulmonary arterial hypertension: a call for increased testing. *Heart Lung Circ*. 2023;32(2):156–165. doi:10.1016/j.hlc.2022.09.005

7. Rao BNS, Moller JH, Edwards JE. Primary pulmonary hypertension in a child. Response to pharmacologic agents. *Circulation*. 1969;40(4):583–588. doi:10.1161/01.CIR.40.4.583

8. Palevsky HI, Schloo BL, Pietra GG, Weber KT, Janicki JS, Rubin E et al. Primary pulmonary hypertension. Vascular structure, morphometry, and responsiveness to vasodilator agents. *Circulation*. 1989;80(5):1207–1221. doi:10.1161/01.cir.80.5.1207

9. Langleben D, Orfanos S. Vasodilator responsiveness in idiopathic pulmonary arterial hypertension: identifying a distinct phenotype with distinct physiology and distinct prognosis. *Pulm Circ*. 2017;7(3):588–597. doi:10.1177/2045893217714231

10. Langleben D, Orfanos SE, Giovannazzo M, Hirsch A, Baron M, Senécal JL et al. Pulmonary capillary endothelial metabolic dysfunction: severity in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum*. 2008;58(4):1156–1164. doi:10.1002/art.23405

11. Harel F, Langleben D, Provencher S, Fournier A, Finnerty V, Nguyen QT et al. Molecular imaging of the human pulmonary vascular endothelium in pulmonary hypertension: a phase II safety and proof of principle trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(7):1136–1144. doi:10.1007/s00259-017-3655-y

12. Stacher E, Graham BB, Hunt JM, Gandjeva A, Groshong SD, McLaughlin VV et al. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(3):261–272. doi:10.1164/rccm.201201-0164OC

13. Hemnes AR, Zhao M, West J, Newman JH, Rich S, Archer SL et al. Critical genomic networks and vasoreactive variants in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(4):464–475. doi:10.1164/rccm.201508-1678OC

14. Hemnes AR, Trammell AW, Archer SL, Rich S, Yu C, Nian H et al. Peripheral blood signature of vasodilator-responsive pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2015;131(4):401–409; discussion 409. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013317

15. Renard S, Paulin R, Breuils-Bonnet S, Simard S, Pibarot P, Bonnet S et al. Pim-1: a new biomarker in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2013;3(1):74–81. doi:10.4103/2045-8932.109917

16. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest*. 2019;156(2):323–337. doi:10.1016/j.chest.2019.02.004

17. Reeves JT, Groves BM, Turkevich D. The case for treatment of selected patients with primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134(2):342–346. doi:10.1164/arrd.1986.134.2.342

18. D'Alto M, Badagliacca R, Argiento P, Romeo E, Farro A, Papa S et al. Risk reduction and right heart reverse remodeling by upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2020;157(2):376–383. doi:10.1016/j.chest.2019.09.009

19. D'Alto M, Badagliacca R, Lo Giudice F, Argiento P, Casu G, Corda M et al. Hemodynamics and risk assessment 2 years after the initiation of upfront ambrisentan–tadalafil in pulmonary arterial

hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(12):1389–1397. doi:10.1016/j.healun.2020.08.016

20. Badagliacca R, Manzi G, Vizza CD. Right-heart reverse remodeling during treatment for pulmonary hypertension. In: Gaine SP, Naeije R, Peacock AJ ed. *The right heart*. Cham: Springer International Publishing; 2021. P. 291–299. doi:10.1007/978-3-030-78255-9_16

21. Badagliacca R, D'Alto M, Ghio S, Argiento P, Brunetti ND, Casu G et al. Relevance of comorbidities on initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Res*. 2022; 8(4):00298–02022. doi:10.1183/23120541.00298-2022

22. Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS, Jaïs X, Montani D, Humbert M et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(2):150–158. doi:10.1016/j.healun.2011.11.002

23. Sitbon O, Jaïs X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1691–1697. doi:10.1183/09031936.00116313

24. Boucly A, Savale L, Jaïs X, Bauer F, Bergot E, Bertoletti L et al. Association between initial treatment strategy and long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(7):842–854. doi:10.1164/rccm.202009-3698OC

25. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz GJ, Heymans MW, Bogaard HJ et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(24):2511–2519. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.068

26. Badagliacca R, D'Alto M, Ghio S, Argiento P, Bellomo V, Brunetti ND et al. Risk Reduction and hemodynamics with initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(4):484–492. doi:10.1164/rccm.202004-1006OC

27. Malhotra R, Hess D, Lewis GD, Bloch KD, Waxman AB, Semigran MJ. Vasoreactivity to inhaled nitric oxide with oxygen predicts long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2011;1(2):250–258. doi:10.4103/2045-8932.83449

28. Leuchte HH, Baezner C, Baumgartner RA, Muehling O, Neurohr C, Behr J. Residual pulmonary vasodilative reserve predicts outcome in idiopathic pulmonary hypertension. *Heart*. 2015;101(12):972–976. doi:10.1136/heartjnl-2015-307529

29. Sun Y, Li Y, Meng X, Jiang R, Zhao Q, Wang L et al. Acute vasoreactivity testing predicts outcome of idiopathic pulmonary arterial hypertension patients with a negative acute response. *Ann Transl Med*. 2020;8(24):1650. doi:10.21037/atm-20-7339

30. Naranjo M, Rosenzweig EB, Hemnes AR, Jacob M, Desai A, Hill NS et al. Frequency of acute vasodilator response (AVR) in incident and prevalent patients with pulmonary arterial hypertension: Results from the pulmonary vascular disease phenomics study. *Pulm Circ*. 2023;13(3):e12281. doi:10.1002/pul2.12281

31. Tonelli AR, Alnuaimat H, Mubarak K. Pulmonary vasodilator testing and use of calcium channel blockers in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2010;104(4):481–496. doi:10.1016/j.rmed.2009.11.015

32. Liu YT, Li MT, Fang Q, Tian Z, Guo XX, Zhu WL et al. Right-heart function related to the results of acute pulmonary vasodilator testing in patients with pulmonary arterial hypertension caused by connective tissue disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(3):274–279. doi:10.1016/j.echo.2011.11.007

Информация об авторах

Гончарова Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела «Некоронарогенные заболевания сердца» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6954-7096, e-mail: ns.goncharova@gmail.com;

Лапшин Кирилл Борисович — заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7337-0972, e-mail: lapshinkb@gmail.com;

Матакаева Жанета Альбековна — заведующая отделением анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0009-0007-7398-2948, e-mail: matakaeva_zha@almazovcentre.ru;

Андреева Елизавета Михайловна — лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории соединительнотканых дисплазий научно-исследовательского отдела «Некоронарогенные заболевания сердца» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6081-1559, e-mail: elizaa.andreeva@gmail.com;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом «Некоронарогенные заболевания сердца», директор Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7817-3847, e-mail: moiseeva.cardio@gmail.com.

Author information

Natalia S. Goncharova, MD, PhD, Senior Researcher, Noncoronary Disease Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-6954-7096, e-mail: ns.goncharova@gmail.com;

Kirill B. Lapshin, MD, Head, Intensive Care Unit Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-7337-0972, e-mail: lapshinkb@gmail.com;

Zhaneta A. Matakaeva, MD, Head, Intensive Care Unit Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0009-0007-7398-2948, e-mail: matakaeva_zha@almazovcentre.ru;

Elizaveta M. Andreeva, MD, Assistant Researcher, Noncoronary Disease Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-6081-1559, e-mail: elizaa.andreeva@gmail.com;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, Associate Professor, Head, Heart and Vessels Institute, Head, Noncoronary Disease Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-7817-3847, e-mail: moiseeva.cardio@gmail.com.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331:578.834.1



**Перспективный сравнительный анализ
динамики показателей
суточного мониторинга
артериального давления у пациентов
с артериальной гипертензией,
перенесших COVID-19
в условиях арктической вахты**

**А. С. Ветошкин, Н. П. Шуркевич,
Л. И. Гапон, М. А. Карева**
Тюменский кардиологический научный центр,
Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук,
Тюмень, Россия

Контактная информация:
Шуркевич Нина Петровна,
Тюменский кардиологический научный
центр, Томский НИМЦ РАН,
ул. Мельникайте, д. 111, Тюмень,
Россия, 625026.
Тел.: 8 (3452) 20-42-37.
E-mail: Shurkevich@infarkta.net

*Статья поступила в редакцию
19.10.23 и принята к печати 13.11.23.*

Резюме

Цель исследования — провести проспективный (2-годичный) сравнительный анализ динамики показателей суточного мониторинга артериального давления (СМАД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), работающих в условиях арктической вахты, с учетом перенесенной инфекции COVID-19. **Материалы и методы.** В условиях медико-санитарной части (МСЧ) ООО «Газпром добыча Ямбург» в заполярном вахтовом поселке Ямбург (68° 21' 40" с.ш.) были обследованы 347 пациентов: 222 мужчины (М) и 125 женщин (Ж). Из числа обследованных 261 пациент в период 2020–2021 годов перенес подтвержденный COVID-19 и был пролечен в условиях стационара МСЧ. У 314 пациентов было проведено СМАД по стандартному протоколу в 2020 году и в динамике в 2022 году: из них 202 М и 112 Ж. Из числа обследованных была выделена группа пациентов с АГ в анамнезе: 94 М и 61 Ж, которая была подразделена на подгруппы пациентов, болевших COVID-19: 56 М и 33 Ж, и не болевших: 38 М и 28 Ж. Так как М и Ж в группах с АГ были сопоставимы по возрасту, вахтовому стажу и уровням офисных значений артериального давления (АД), далее в анализе гендерный аспект не учитывался. **Результаты.** У пациентов с АГ, переболевших COVID-19, в динамике через 2 года по данным СМАД наблюдалось увеличение среднесуточных значений систолического АД (САД): с $134,5 \pm 12,3$ до $140,5 \pm 11,8$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) и диастолического АД (ДАД): с $96,6 \pm 14,0$ до $105,1 (13,4)$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), индексов времени (ИВ) гипертензивной нагрузки: ИВ САД24 с $49,5 \pm 29,3$ до $61,6 \pm 28,1$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) и ИВ ДАД24 с $69,3 \pm 30,5$ до $83,4 \pm 21,9$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), увеличение вариабельности дневного САД ($p = 0,048$), уменьшение суточных индексов САД с $7,9 \pm 4,6$ до $6,7 \pm 4,3$ ($p = 0,038$) и ДАД с $9,7 \pm 4,8$ до $7,7 \pm 4,7$ ($p = 0,032$), выявлены признаки десинхроноза ритмов САД и ДАД при хронобиологическом анализе. **Заключение.** Перспективный сравнительный анализ динамики показателей СМАД у пациентов с АГ,

перенесших COVID-19 в условиях арктической вахты, выявил увеличение среднесуточных значений САД и ДАД и их суточной вариабельности, ухудшение суточного профиля АД с увеличением фенотипа АД “night peaker”. У больных с АГ, не болевших COVID-19, при проспективном анализе СМАД отмечено значимое увеличение ДАД и среднесуточной гипертензивной нагрузки ДАД, что характеризует усиление сосудистого ремоделирования. У больных АГ, переболевших COVID-19, выявлены процессы десинхронизации ритмов САД и ДАД, что требует дальнейшего углубленного анализа хронобиологической структуры ритма АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, Арктика, COVID-19

Для цитирования: Ветошкин А. С., Шуркевич Н. П., Гапон Л. И., Карева М. А. Проспективный сравнительный анализ динамики показателей суточного мониторирования артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших COVID-19 в условиях арктической вахты. *Артериальная гипертензия*. 2024;30(2):185–197. doi:10.18705/1607-419X-2024-2367. EDN: RJHSRS

Prospective comparative analysis of the ambulatory blood pressure monitoring changes in patients with hypertension after COVID-19 in the conditions of the Arctic watch

A. S. Vetoshkin, N. P. Shurkevich,
L. I. Gapon, M. A. Kareva

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russia

Corresponding author:

Nina P. Shurkevich,
Tyumen Cardiology Research Center,
Tomsk National Research Medical
Center, Russian Academy of Sciences,
111 Melnikaite str., Tyumen,
625026 Russia.
Phone: 8 (3452) 20–42–37.
E-mail: Shurkevich@infarkta.net

Received 19 October 2023;
accepted 13 November 2023.

Abstract

Objective. To conduct a prospective (2-year) comparative analysis of the dynamics of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in patients with arterial hypertension (HTN) and previous COVID-19 infection working in the conditions of the Arctic watch. **Design and methods.** In the Medical Unit of Gazprom Dobycha Yamburg LLC (GDY) in the polar shift settlement of Yamburg, 347 patients were examined: 222 men (M) and 125 women (W). All of them underwent ABPM according to the standard protocol in 2019 and 2022. Among them, 261 patients had confirmed COVID-19 between 2020 and 2021 and were treated in the Medical Unit of GDY. Among the examined M and W, according to medical history in 2019, 80 % of M (178 from 222 people) and 66 % of W (82 from 125 people) had elevated blood pressure (BP), $p = 0,003$. Among patients with HTN, 109 M (61,2 %) and 42 W (51,2 %) survived after COVID-19, $p = 0,129$. They formed observation group ($n = 151$). Comparison group included HTN patients without COVID-19 ($n = 109$). **Results.** In patients with HTN who had COVID-19, ABPM showed an increase in average daily systolic BP (SBP) values after 2 years: from 134,5 (12,3) to 140,5 (11,8) mmHg ($p < 0,0001$) and diastolic BP (DBP): from 96,6 (14,0) to 105,1 (13,4) mmHg ($p < 0,0001$), hypertensive load time indices (TI): TI SBP24 (from 49,5 (29,3) to 61,6 (28,1) mmHg ($p < 0,0001$) and TI DBP24 from 69,3 (30,5) to 83,4 (21,9) mmHg ($p < 0,0001$), increase in daytime SBP variability ($p = 0,048$), decrease in daily SBP indices by 1,2 %: from 7,9 (4,6) to 6,7 (4,3) ($p = 0,038$) and DBP by 2,0 %: from 9,7 (4,8) to 7,7 (4,7) ($p = 0,032$). Desynchronization of SBP and DBP rhythms were found by chronobiological analysis. **Conclusions.** A prospective comparative analysis of the dynamics of ABPM in patients with HTN after COVID-19 in the conditions of the Arctic watch showed an increase in the average daily values of SBP and DBP

and their daily variability, deterioration in the daily BP profile with an increase in the “night peaker” phenotype. In patients with HTN who did not have COVID-19, a prospective analysis of ABPM showed a significant increase in DBP and average daily hypertensive load of DBP, which may contribute to further cardiovascular remodeling. In patients with HTN who have recovered from COVID-19, desynchronization processes of SBP and DBP rhythms intensify, which requires an in-depth analysis of the chronobiological structure of the rhythm BP.

Key words: hypertension, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, Arctic, COVID-19

For citation: Vetoshkin AS, Shurkevich NP, Gapon LI, Kareva MA. Prospective comparative analysis of the ambulatory blood pressure monitoring changes in patients with hypertension after COVID-19 in the conditions of the Arctic watch. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(2):185–197. doi:10.18705/1607-419X-2024-2367. EDN: RJHSRS

Введение

Несмотря на то, что мир начинает преодолевать бедствие пандемии, возрастает угроза долгосрочных осложнений COVID-19 [1]. В настоящее время число переболевших COVID-19 составляет около 230 миллионов человек [2]. Последствия перенесенной коронавирусной инфекции до сих пор продолжают быть темой для всестороннего изучения за счет множества спорных и нерешенных вопросов [2]. Системное воспалительное заболевание, которым является COVID-19, потенцирует повреждение эндотелия сосудов и развитие эндотелиальной дисфункции как одного из долгосрочных эффектов COVID-19, что будет способствовать повышению смертности от сердечно-сосудистой патологии во всем мире [3].

Взаимоотношения новой коронавирусной инфекции и артериальной гипертензии (АГ) многообразны: сходство патогенеза с развитием системного воспаления и эндотелиальной дисфункции [4], активация системной РААС в отношении проникновения вируса в организм [5] и локальной в центральную нервную систему, что, согласно предложенной теории, приводит к развитию постковидной, нейрогенной АГ [6, 7].

Многочисленные исследования о взаимосвязях АГ и COVID-19 достаточно противоречивы: АГ рассматривается как риск неблагоприятного исхода при COVID-19 и как возможное следствие перенесенной инфекции [8]. Так, в работе R. B. Azevedo и соавторов (2021) показано, что АГ является наиболее распространенным сопутствующим заболеванием среди лиц с COVID-19 [9], наличие которого регистрировалось в 16–57% случаев [10, 11, 12] и увеличивало в 2,9 раза вероятность более тяжелого течения заболевания COVID-19 [13]. С другой стороны, предполагается роль COVID-19 в развитии АГ [14], учитывая факт проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки через ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), который является ключевым элементом РААС, участвующей в патогенезе АГ [15].

АГ является важной проблемой здоровья среди лиц, работающих вахтовым методом в Арктике.

Несмотря на медицинский отбор при трудоустройстве, наличие периодических профилактических осмотров, работу специально выделенной кардиологической службы, бесплатного лекарственного обеспечения, проблема АГ у вахтовиков продолжает оставаться актуальной. Так, в 2019 году во время экспедиционного выезда на базе медико-санитарной части (МСЧ) поселка Ямбург нами были обследованы 180 человек, частота выявления АГ составила 62% у мужчин (М) и 56% у женщин (Ж). Особенности течения COVID-19 у пациентов с АГ в различных климато-географических регионах и социальных группах, связанных с характером трудовой деятельности, могут различаться. В настоящее время практически нет работ, посвященных изучению течения COVID-19 и последствий перенесенного заболевания на сердечно-сосудистую систему у лиц в условиях Крайнего Севера (КС). Это объясняет наш интерес к проблеме COVID-19 у пациентов с АГ в условиях арктической вахты.

Цель исследования — провести проспективный (2-годовалый) сравнительный анализ динамики показателей суточного мониторингирования артериального давления (СМАД) у пациентов с АГ, перенесших COVID-19 в условиях арктической вахты.

Материалы и методы

В условиях МСЧ ООО «Газпром добыча Ямбург» в заполярном вахтовом поселке Ямбург были обследованы 347 пациентов: 222 М и 125 Ж. Из числа обследованных 261 пациент в период 2020–2021 годов перенес подтвержденный COVID-19 и был пролечен в условиях стационара МСЧ. Диагноз COVID-19 основывался на выявлении РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. По данным ретроспективного анализа историй болезни пациентов, перенесших COVID-19, у всех отмечалось среднетяжелое течение заболевания с преимущественным поражением легких с изменениями по данным компьютерной томографии, соответствующими уровню «1» (0–24,9% изменений легочной ткани) у 65,2%

пациентов и «2» (25,0–49,9% поражения легких) — у 17,8% пациентов, летальных исходов зарегистрировано не было. Исследование проводили в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации и правилами клинической практики в РФ (2005) [Надлежащая клиническая практика, ГОСТ Р 52379–2005]. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра № 149 от 03.06.2019. У всех обследованных лиц взято информированное согласие на участие в исследовании. У 314 пациентов (202 М и 112 Ж) было проведено СМАД (по стандартному протоколу на оборудовании BPLAB фирмы ООО «Петр Телегин», РФ) в 2020 году и в динамике в 2022 году. Проведено хронобиологическое исследование ритмов САД и ДАД с использованием метода cosinor-анализа с выделением ведущего ритма в суточном спектре колебаний АД. Вычислялись периоды — 24–12–8–6,5–4,3–3,42 часа. Для обнаружения ведущего ритма определялись достоверность и процентный вклад периодики в структуру спектра [16]. Из числа обследованных была выделена группа с АГ в анамнезе: 94 М и 61 Ж, из них перенесли COVID-19–56 М и 33 Ж, не болели COVID-19–38 М и 28 Ж. В условия отбора входило отсутствие в анамнезе всех форм ишемической болезни сердца, сахарного диабета, нарушений ритма сердца и их осложнений. Так как М и Ж с АГ были сопоставимы по возрасту, вахтовому стажу и уровням офисных значений артериального

давления (АД) (табл. 1), далее в анализе гендерный аспект не учитывался. Диагноз АГ подтверждался на основании анамнеза, данных амбулаторных карт с заключением кардиолога. Перед установкой суточного монитора АД измерялось офисное АД с регистрацией данных об антигипертензивной терапии. По антигипертензивной терапии обследованные М и Ж с АГ в течение анализируемого периода значимо не различались, так как принимали практически одинаковые препараты в рамках проводимой МСЧ программы по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее часто пациенты с АГ принимали ингибиторы АПФ или сартаны без существенной коррекции терапии.

Статистический анализ

Данные проанализированы в программах Statistica 8,0 (StatSoft, США). Для оценки количественных переменных использованы методы параметрического и непараметрического анализа в зависимости от типа распределения данных. Для оценки 2 независимых групп при нормальном распределении применялся t-критерий Стьюдента, при отсутствии нормальности распределения — непараметрический U-тест Манна–Уитни. Для сравнения зависимых групп — при нормальном распределении — парный T-критерий Стьюдента, для независимых — критерий Вилкоксона для связанных выборок. Для анализа динамики категориальных переменных зависимых групп применен критерий

Таблица 1

СОПОСТАВИМОСТЬ ГРУПП МУЖЧИН И ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 И НЕ БОЛЕВШИХ COVID-19, ПО ВОЗРАСТУ, ВАХТОВОМУ СТАЖУ И УРОВНЯМ ОФИСНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Показатель	Группа АГ		
	М	Ж	р-значение
	N = 94	N = 61	
Возраст, годы	51,5 ± 8,1	51,9 ± 6,4	0,579
Стаж вахты, годы	18,3 ± 8,4	18,4 ± 9,4	0,918
САД, мм рт. ст.	148,2 ± 17,4	147,1 ± 12,7	0,651
ДАД, мм рт. ст.	96,7 ± 8,2	98,0 ± 9,2	0,358
Показатель	C19+	C19–	р-значение
	N = 89	N = 66	
Возраст, годы	52,2 ± 7,0	50,6 ± 8,0	0,198
Стаж вахты, годы	19,1 ± 9,1	17,4 ± 8,3	0,236

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; М — мужчины; Ж — женщины; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; C19+ — группа переболевших COVID-19; C19– — группа не болевших COVID-19; р-значение — уровень значимости различий между группами.

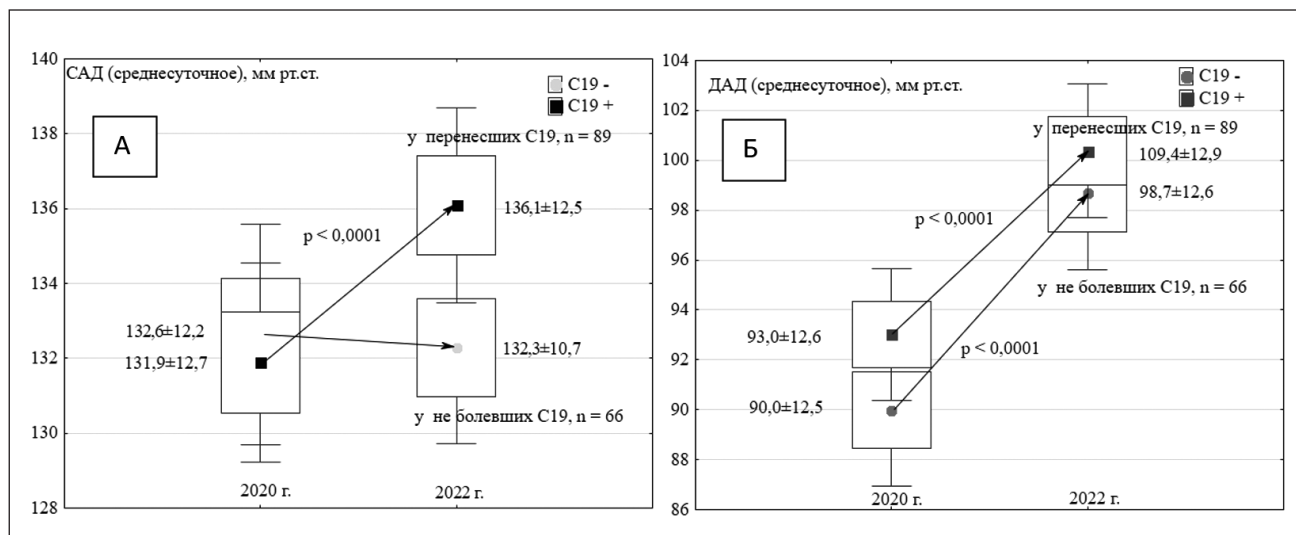


Рисунок 1. Динамика среднесуточных значений систолического и диастолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от перенесенного COVID-19

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; p — уровень значимости различий между зависимыми переменными (между 2020 и 2022 годом).

попарного сравнения Макнемара (2×2). Уровень различий считался значимым при двухстороннем уровне $p < 0,05$.

Результаты

В динамике при проспективном анализе отмечено значимое снижение офисного АД у М с АГ, перенесших COVID-19, в сравнении с 2020 годом: систолическое АД (САД) снизилось на 8,9 мм рт. ст. со $134,5 \pm 17,3$ мм рт. ст. до $125,7 \pm 8,3$, $p < 0,0001$; диастолическое АД (ДАД) — на 7,0 мм рт. ст. — с $89,1 \pm 17,3$ мм рт. ст. до $82,1 \pm 7,9$, $p < 0,0001$. У М с АГ, которые не болели COVID-19, к 2022 году также наблюдалось значимое снижение САД на 3,1 мм рт. ст.: со $135,3 \pm 13,1$ до $133,2 \pm 12,4$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) на фоне значимого увеличения на 4,5 мм рт. ст. ДАД: с $92,5 \pm 12,7$ до $97,0 \pm 13,7$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$).

У Ж так же, как и у М, переболевших COVID-19, имело место значимое уменьшение офисных значений САД на 5,0 мм рт. ст. и ДАД на 5,4 мм рт. ст. соответственно, САД с $132,0 \pm 15,0$ до $127,0 \pm 10,5$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) и ДАД с $89,0 \pm 11,2$ до $83,7 \pm 11,5$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). У не болевших COVID-19 Ж на фоне практически одинаковых в динамике значений САД также отмечалось значимое увеличение ДАД на 6,5 мм рт. ст.: с $86,4 \pm 14,8$ до $92,9 \pm 12,8$ мм рт. ст. ($p = 0,030$).

Далее мы провели сравнительный проспективный анализ динамики среднесуточных значений САД и ДАД по данным СМАД у пациентов с АГ, переболевших и не болевших COVID-19. У перебо-

левших COVID-19 наблюдалось значимое увеличение среднесуточных значений САД (рис. 1А) и ДАД (рис. 1Б) с увеличением индексов времени (ИВ) гипертензивной нагрузки: ИВ САД24 (с $49,5 \pm 29,3$ до $61,6 \pm 28,1$ мм рт. ст., $p < 0,0001$) и ИВ ДАД24 (с $69,3 \pm 30,5$ до $83,4 \pm 21,9$ мм рт. ст., $p < 0,0001$) без значимого влияния на вариабельность данных показателей в течение суток. У не болевших COVID-19 пациентов с АГ отмечено значимое увеличение только среднесуточных значений ДАД (рис. 1Б) и ИВ ДАД24 (с $60,1 \pm 32,0$ до $76,6 \pm 26,4$ мм рт. ст., $p < 0,0001$) также без значимого влияния на вариабельность.

Как видно из данных таблицы 2, у пациентов с АГ, переболевших COVID-19, в динамике через 2 года по данным СМАД значимо увеличились среднесуточные значения САД и ДАД, ИВ гипертензивной нагрузки в дневные и ночные часы. У не болевших COVID-19 значимая динамика прироста коснулась только значений ДАД, ИВ ДАД в дневные и ночные часы.

Как видно из рисунка 2, у переболевших COVID-19 пациентов с АГ в течение анализируемого периода значимо увеличилась вариабельность дневных значений САД (рис. 2А), значений ДАД (рис. 2Б), ночного САД (рис. 2В) и ночного ДАД (рис. 2Г). В то же время у не болевших COVID-19 было отмечено значимое увеличение только ночной вариабельности ДАД (рис. 2Г).

У лиц с АГ, перенесших COVID-19, в сравнении с пациентами без COVID-19 в анамнезе по данным СМАД было отмечено значимое уменьшение су-

**ДИНАМИКА СРЕДНЕДНЕВНЫХ И СРЕДНЕНОЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19**

Показатель	COVID-19	2020	2022	Динамика	р-значение
САДд, мм рт. ст.	+	135,0 ± 13,1	138,9 ± 12,4	3,9	0,002
	—	135,8 ± 12,5	135,7 ± 11,1	–0,2	0,881
ДАДд, мм рт. ст.	+	95,8 ± 13,1	102,7 ± 12,5	6,8	< 0,0001
	—	92,4 ± 12,8	101,5 ± 12,8	9,1	< 0,0001
ИБ САДд, %	+	40,2 ± 29,8	48,0 ± 30,7	7,8	0,013
	—	37,6 ± 29,4	38,3 ± 28,2	0,7	0,811
ИБ ДАДд, %	+	64,2 ± 32,2	77,1 ± 26,9	12,9	0,002
	—	53,3 ± 32,8	77,5 ± 28,7	24,2	< 0,0001
САДн, мм рт. ст.	+	123,7 ± 14,6	128,6 ± 15,3	5,0	0,009
	—	123,1 ± 14,4	123,5 ± 12,0	0,4	0,801
ДАДн, мм рт. ст.	+	85,7 ± 13,9	94,3 ± 15,4	8,6	< 0,0001
	—	82,3 ± 13,5	91,2 ± 13,7	8,9	< 0,0001
ИБ САДн, %	+	56,0 ± 33,2	66,7 ± 33,0	10,7	0,010
	—	52,6 ± 33,5	56,2 ± 28,4	3,6	0,393
ИБ ДАДн, %	+	61,6 ± 32,6	76,2 ± 29,5	14,6	0,002
	—	51,9 ± 34,7	73,3 ± 30,4	21,4	< 0,0001

Примечание: САДд — дневное систолическое артериальное давление; ДАДд — дневное диастолическое артериальное давление; ИБ — индекс времени; САДн — ночное систолическое артериальное давление; ДАДн — ночное диастолическое артериальное давление; + — группа переболевших COVID-19 (n = 89); — — группа не болевших COVID-19 (n = 66); р-значение — уровень значимости различий между зависимыми переменными.

точных индексов (СИ) САД: с $7,9 \pm 4,6$ до $6,8 \pm 4,3$, $p = 0,041$ (рис. 3А) и ДАД: с $9,7 \pm 4,8$ до $7,7 \pm 4,7$, $p = 0,032$ (рис. 3Б), что характеризует «уплощение» суточных ритмов АД (рис. 3).

У пациентов без COVID-19 в анамнезе значимой динамики в отношении СИ САД и ДАД не прослеживалось. Обращают на себя внимание значимо меньшие, чем популяционная норма, значения СИ у всех пациентов с АГ, независимо от COVID-19 в анамнезе. Это подтверждается частотным распределением типов суточных профилей САД (рис. 4) и ДАД (рис. 5).

Как видно из рисунка 4, в суточном профиле САД у вахтовиков в 2020 году преобладал тип “non-dipper” (практически у половины обследованных лиц). В 2022 году у пациентов с COVID-19 (рис. 4А) в анамнезе наблюдался незначимый рост числа инвертированных ритмов САД типа “night peaker” ($p = 0,542$) за счет незначимого уменьшения частот “non-dipper” и “dipper”. У пациентов без COVID-19

в анамнезе имела место незначимая динамика роста частоты типа “non-dipper” (с 44 до 53 %, $p = 0,470$) на фоне снижения частоты суточного профиля “dipper” с 49 до 33 % ($p = 0,200$).

В 2022 году у пациентов, перенесших COVID-19, отмечено незначимое увеличение частот суточного профиля ДАД типа “non-dipper” (с 31 до 37 %) и “night peaker” (с 11 до 20 %) за счет также незначимого уменьшения числа лиц с типом “over-dipper” (с 13 до 8 %) и “dipper” (с 44 до 35 %) (рис. 5А). У лиц, не болевших COVID-19, существенной динамики частот типов суточного профиля ДАД не выявлено (рис. 5Б).

Как видно из данных таблицы 3, у пациентов с АГ, которые не болели COVID-19, к 2022 году значимо увеличилось число лиц с нормальной околосуточной периодикой САД (с 48,5 до 76 %, $p = 0,003$) и ДАД (с 42 до 74 %, $p = 0,001$) за счет уменьшения 12-часовой периодики (с 32 до 14 %, $p = 0,023$) и общего уменьшения ультрадианных высокочастотных

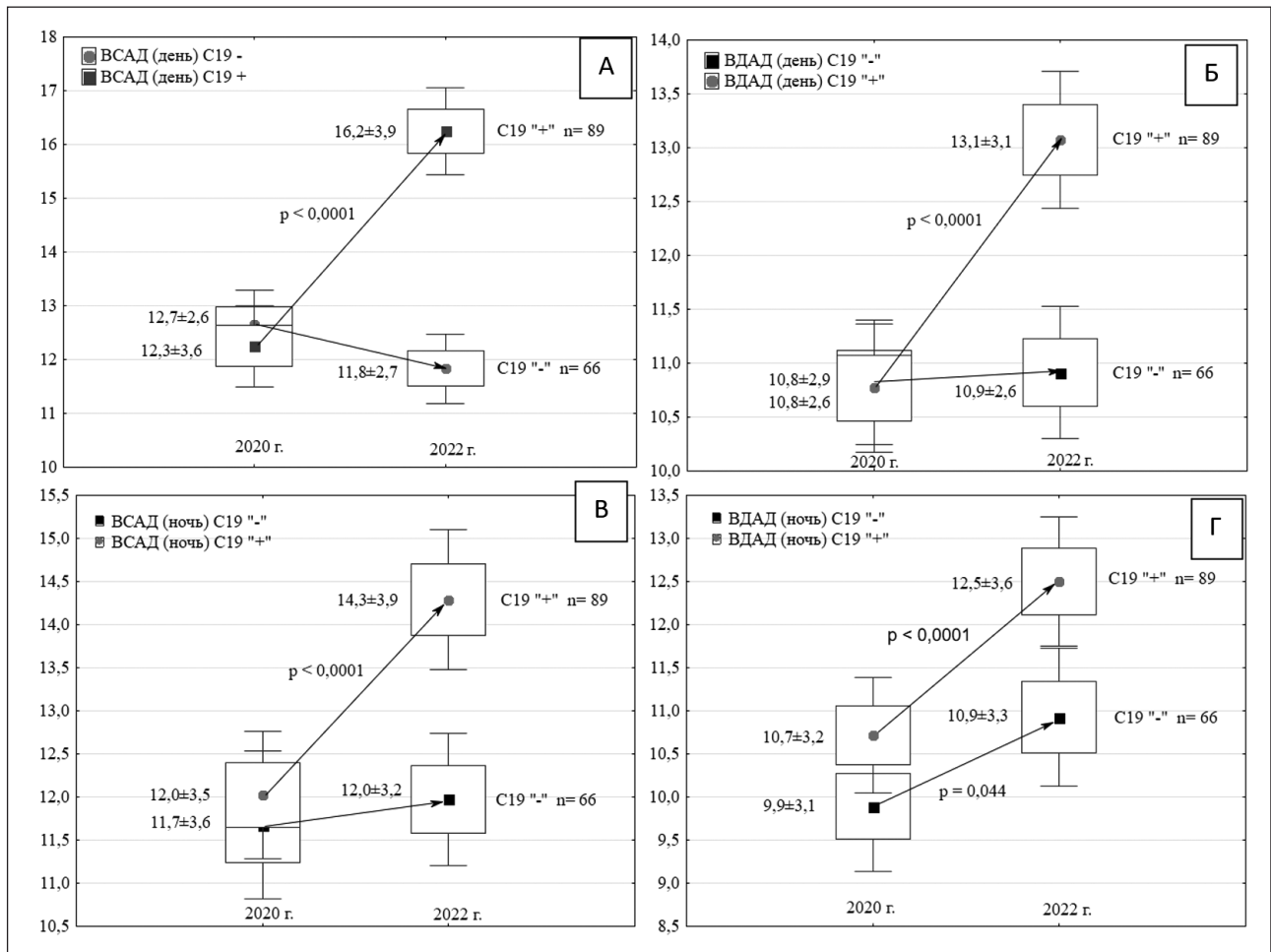


Рисунок 2. Динамика значений дневной и ночной вариабельности систолического и диастолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от перенесенного COVID-19

Примечание: ВСАД — вариабельность систолического артериального давления; ВДАД — вариабельность диастолического артериального давления; p — уровень значимости различий между зависимыми переменными (между 2020 и 2022 годом).

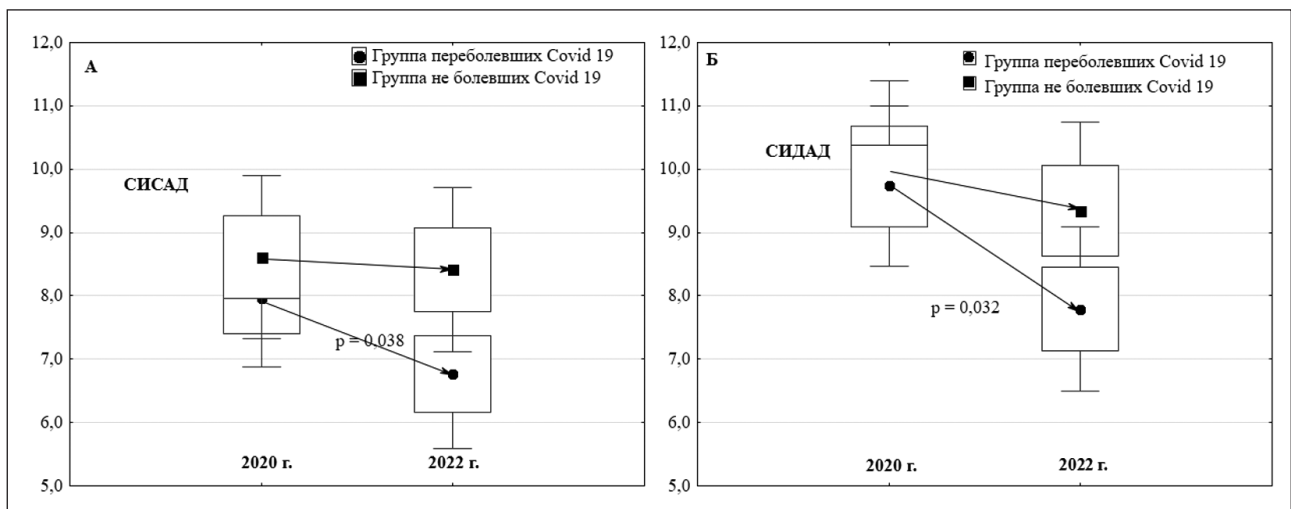


Рисунок 3. Динамика значений суточных индексов систолического и диастолического давления у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от перенесенного COVID-19

Примечание: СИ — суточный индекс; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; p — уровень значимости различий между зависимыми переменными (между 2020 и 2022 годом).

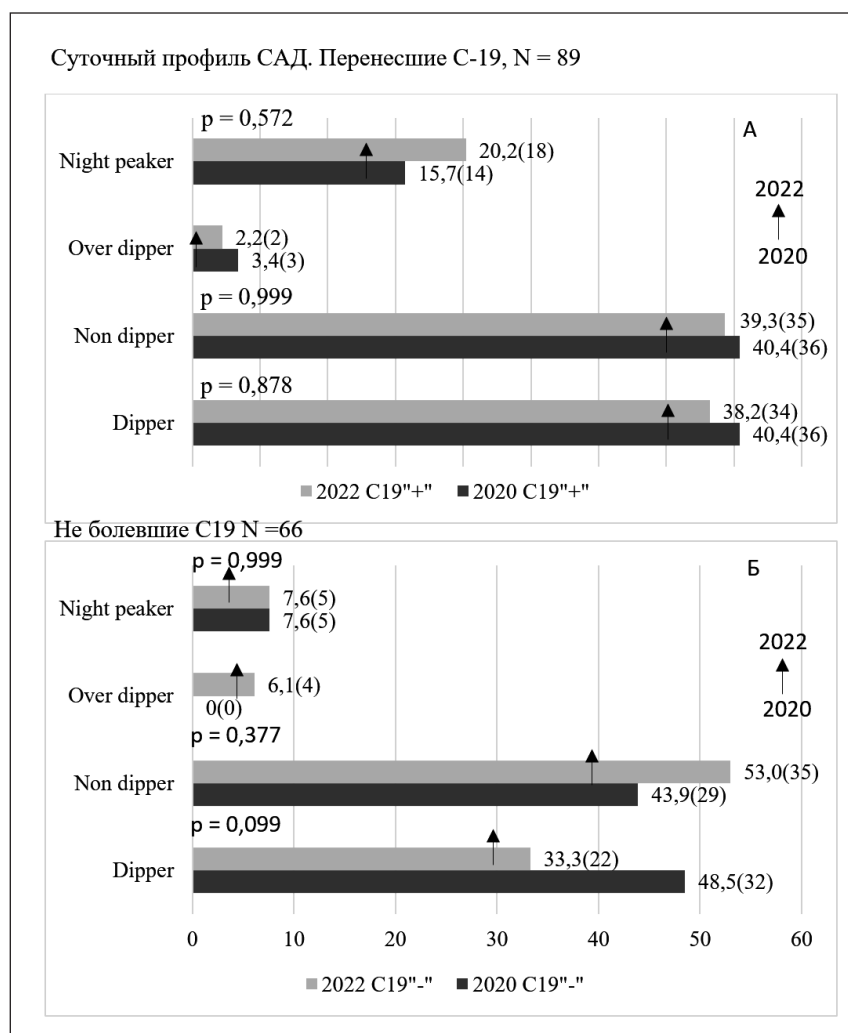


Рисунок 4. Динамика частот типов суточного профиля систолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от перенесенного COVID-19

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; p — уровень значимости различий между зависимыми переменными (между 2020 и 2022 годом); использован 2-сторонний критерий Макнемара (парное сравнение). Данные представлены в виде % (абс.), где % — значение доли в процентах, абс. — абсолютное число.

ритмов АД (апериодичные ритмики). У пациентов с АГ, переболевших COVID-19, значимо уменьшилась только частота около 24-часовых ведущих ритмов ДАД с 55,1 до 38,2% ($p = 0,040$). По остальным периодам значимых различий не получено.

Если в 2020 году несовпадение гармоник ритмов САД и ДАД наблюдалось у 34,8% (у 23 из 66 пациентов), не болевших COVID-19, и у 21,3% (19 из 89 пациентов) болевших, то в 2022 году у пациентов, переболевших COVID-19, частота проявления десинхронизации увеличилась до 33,7% (30 из 89), $p = 0,006$, а у не болевших COVID-19 — незначимо уменьшилась до 12,1% (8 из 66), $p = 0,09$.

Обсуждение

Вспышка COVID-19, вызванная коронавирусом, и ее последствия представляют собой реаль-

ную проблему для систем здравоохранения во всем мире. В ранних сообщениях предполагалось, что АГ может представлять фактор риска восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2, а также сопровождать более тяжелое течение COVID-19 [17]. Исследования показали влияние COVID-19 на основные факторы сердечно-сосудистого риска и осложнения, включая АГ. Однако влияние пандемии COVID-19 на контроль АД и среднесуточные показатели остается все еще недостаточно изученным [18]. Недостаточно данных для оценки влияния пандемии на АД у больных АГ, особенно при проспективном наблюдении.

В настоящее время СМАД является золотым стандартом в изучении АГ, так как позволяет получить объективную информацию об уровне АД в условиях повседневной активности пациента. Большое

значение имеют усредненные характеристики суточного профиля АД (СПАД) и некоторые расчетные показатели [19]. В нашем исследовании мы рассмотрели влияние перенесенного COVID-19 на показатели СМАД, включая усредненное дневное и ночное АД, вариабельность АД, фенотипы АД, состояние “dipper” и “non-dipper” при проспективном анализе у больных АГ в условиях арктической вахты.

В результате проведенного анализа выявлено, что COVID-19 затронул более старшую возрастную группу как среди М, так и среди Ж. При этом имела значение длительность работы в условиях заполярной вахты. Это вполне согласовывается с данными международных и отечественных исследований, посвященных COVID-19 [20, 21].

При проспективном анализе по результатам однократного офисного измерения АД мы получили достаточно интересную динамику. Как у М, так и у Ж, переболевших COVID-19, вопреки ожидаемому повышению, было выявлено значимое снижение офисных САД и ДАД, в сравнении с не болевшими COVID-19, у которых САД практически не менялось на фоне значимого увеличения ДАД. Данный результат можно объяснить возможным увеличением приверженности к антигипертензивной терапии у лиц, перенесших COVID-19. По данным литературы, объяснение данной динамики офисных показателей АД не найдено. Только в одном исследовании [22] авторы показали, что офисное АД у больных АГ, переболевших COVID-19,

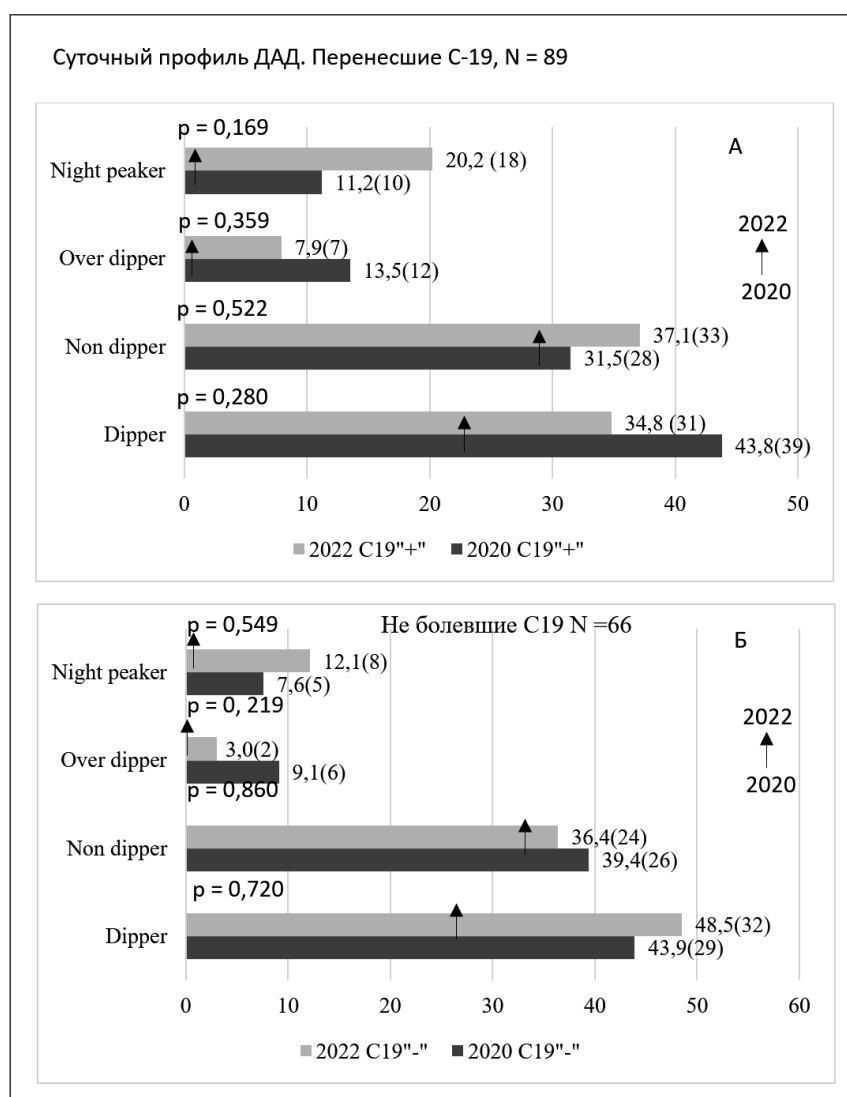


Рисунок 5. Динамика частот типов суточного профиля диастолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от перенесенного COVID-19

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление; p — уровень значимости различий между зависимыми переменными (между 2020 и 2022 годом); использован 2-сторонний критерий Макнемара. Данные представлены в виде % (абс.), где % — значение доли в процентах, абс. — абсолютное число.

**ВЕДУЩИЕ ПЕРИОДИКИ РИТМОВ СИСТОЛИЧЕСКОГО
И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ (2020, 2022)**

Период	T = 24	T = 12	T = 8	T = 6	T = 4,8	T = 4	T = 3,43	N
САД. Пациенты с АГ, перенесшие COVID-19 (n = 89)								
2020	53,9 (48)	28,1 (25)	7,9 (7)	1,1 (1)	4,5 (4)	2,2 (2)	2,2 (2)	89
2022	40,4 (36)	33,7 (30)	7,9 (7)	4,5 (4)	10,1 (9)	0	3,4 (3)	89
p-значение	0,104	0,522	1,000	0,375	0,267	—	—	—
САД. Пациенты с АГ, не болевшие COVID-19 (n = 66)								
2020	48,5 (32)	28,8 (19)	10,6 (7)	4,5 (3)	1,5 (1)	1,5 (1)	4,5 (3)	66
2022	75,8 (50)	16,7 (11)	3,0 (2)	1,5 (1)	3,0 (2)	0	0	66
p-значение	0,003	0,152	0,180	0,625	1,000	—	—	—
ДАД. Пациенты с АГ, перенесшие COVID-19 (n = 89)								
2020	55,1 (49)	24,7 (22)	5,6 (5)	3,4 (3)	4,5 (4)	2,2 (2)	4,5 (4)	89
2022	38,2 (34)	34,8 (31)	10,1 (9)	3,4 (3)	9,0 (8)	0	4,5 (4)	89
p-значение	0,040	0,222	0,424	—	—	—	—	—
ДАД. Пациенты с АГ, не болевшие COVID-19 (n = 66)								
2020	42,4 (28)	31,8 (21)	7,6 (5)	3,0 (2)	1,5 (1)	9,1 (6)	4,5 (3)	66
2022	74,2 (49)	13,6 (9)	3,0 (2)	1,5 (1)	3,0 (2)	3,0 (2)	1,5 (1)	66
p-значение	0,001	0,023	0,453	—	—	—	—	—

Примечание: T — период ритма (часы); САД — систолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; ДАД — диастолическое артериальное давление; p-значение — уровень различий показателей между 2020 и 2022 годом; использован 2-сторонний критерий Макнемара. Данные указаны в процентах, в скобках показаны абсолютные значения частот.

было либо таким же, либо ниже после окончания карантина.

Так как целью исследования была проспективная оценка динамики показателей СМАД у болевших и не болевших COVID-19, были изучены изменения среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей САД и ДАД, их вариабельность, а также СПАД, основанный на значениях СИ.

У пациентов, перенесших COVID-19, в отличие от офисных значений САД и ДАД, мы увидели достаточно четкое увеличение среднесуточных значений САД и ДАД, как за счет дневных, так и за счет ночных показателей. Следует обратить внимание, что у лиц, не болевших COVID-19, значимая динамика в сторону увеличения наблюдалась только относительно ДАД, повторяя данные офисного измерения АД. Известно, что повышение ДАД и гипертензивной нагрузки ДАД способствует увеличению скорости пульсовой волны и жесткости артериальной стенки [23], диастолической дисфункции [24], что в итоге может способствовать формированию хронической сердечной недостаточности с сохра-

ненной фракцией выброса, являющейся важной проблемой у пациентов с АГ в условиях КС [25].

Интересен факт увеличения у пациентов, перенесших COVID-19, параметров вариабельности дневных САД (значимо) и вариабельности ДАД (на уровне тенденции) и значимо САД и ДАД в ночные часы. У не болевших COVID-19 динамика вариабельности САД и ДАД не наблюдалась. В наших ранних работах мы уже отмечали увеличение вариабельности АД у больных АГ в условиях арктической вахты, что являлось одной из особенностей течения АГ на КС. В данном исследовании влияние COVID-19 на этот параметр несомненно. Отмечено, что высокий уровень вариабельности АД значительно повышал риск смертности у больных COVID-19 [26].

АГ является одним из проявлений напряжения и нарушения процессов адаптации организма человека в геоэкологических условиях Севера. Благодаря биоритмам осуществляется внутреннее движение, развитие организма, его функциональных систем. Согласованная работа адаптационных ме-

ханизмов возможна лишь в условиях их ритмической организации и координации с ритмами окружающей среды [27].

СПАД — это функциональная характеристика сердечно-сосудистой системы, способная оценить особенности АГ. Нарушение СПАД, проявляющееся в недостаточном ночном снижении АД менее 10 % относительно дневного, было обнаружено у половины пациентов с АГ, проживающих на Севере. При этом амплитуда циркадного ритма была менее выраженной при высоком уровне сопряжения гемодинамических индексов с геомагнитной активностью в период исследования [28].

Уплотнение СПАД на фоне уменьшения степени АД при прогрессировании АГ в условиях КС свидетельствует о стабилизации высокого уровня АД у больных АГ, проживающих на КС, из-за стойкого повышения периферического сопротивления вследствие развития морфологических изменений в сосудистой стенке [29]. Данная тенденция уплотнения суточных ритмов АД сохраняется в течение длительного времени даже у лиц, ранее проживавших в условиях Заполярья [30].

Ранее проведенные нами исследования показали, что СПАД у больных АГ в условиях арктической вахты характеризуется низкими значениями СИ, высокой вариабельностью, преимущественно ночной гипертензивной нагрузкой, что объясняет высокую частоту СПАД “non-dipper” и “night peaker”, которые регистрировались у 68,7 % пациентов [31].

В настоящее время проводится многоцентровое, ретроспективное, сравнительное исследование, целью которого является определение влияния пандемии COVID-19 на контроль АД и СПАД, оцениваемые с помощью 24-часового амбулаторного мониторинга АД [17]. К сожалению, мы не нашли работ, посвященных теме нарушения СПАД у больных АГ после COVID-19, особенно в условиях КС и особенно в условиях северной вахты. Поэтому мы предполагаем, что, учитывая специфику северных условий и специфику вахтового режима труда, изменения суточного ритма АД после COVID-19 у больных АГ должны усугубляться. Действительно, сопоставив значения СИ САД у переболевших и не болевших COVID-19 пациентов с АГ, было выявлено значимое уменьшение СИ САД и ДАД у переболевших COVID-19, свидетельствующее об уплотнении ритмики АД. В динамике в 2022 году у пациентов с COVID-19 в анамнезе наблюдался значимый рост числа инвертированных ритмов АД типа “night peaker”, тогда как у пациентов без COVID-19 в анамнезе значимая динамика распределения частот типов СПАД не наблюдалась. Ноч-

ное АД является значимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и смерти (наихудший прогноз отмечен для “night peaker”), что подтверждено в многочисленных исследованиях [32, 33].

Нами также применен хронобиологический метод — cosinor-анализ СМАД, и получены данные, требующие дальнейшего осмысления и анализа. Если у лиц, не болевших COVID-19, через 2 года значимо увеличилась частота ритмов АД с нормальной околосуточной и 12-часовой периодикой, то у пациентов с АГ, переболевших COVID-19, несмотря на то, что значимых изменений в распределении частот ведущих ритмов не наблюдалось, сохранялась достаточно высокая частота ультрадианных высокочастотных ритмов с признаками десинхронизации в виде несовпадения ведущих периодик ритмов САД и ДАД: у переболевших COVID-19 их число увеличилось до 33,7 %, у не болевших COVID-19 — уменьшилось до 12,1 %.

Выводы

Проспективный сравнительный анализ динамики показателей СМАД у пациентов с АГ, перенесших COVID-19 в условиях арктической вахты, выявил увеличение среднесуточных значений САД и ДАД, их суточной вариабельности, ухудшение СПАД с увеличением фенотипа АД “night peaker”. У больных с АГ, не болевших COVID-19, при проспективном анализе СМАД в динамике отмечено значимое увеличение ДАД и среднесуточной гипертензивной нагрузки ДАД, что характеризует усиление сосудистого ремоделирования. У больных АГ, переболевших COVID-19, усиливаются процессы десинхронизации ритмов САД и ДАД, что требует дальнейшего углубленного анализа хронобиологической структуры ритма АД.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Рябова А. Ю., Гузенко Т. Н., Быкова А. П., Андрианова А. В. Артериальная гипертензия и COVID-19: возможные взаимоотношения. Современные проблемы науки и образования. 2023.2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32438> (дата обращения: 06.09.2023) [Ryabova AY, Guzenko TN, Bykova AP, Andrianova AV. Arterial hypertension and COVID-19: possible relationships. Modern Probl Sci Education. 2023.2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32438> (date of application: 09.06.2023). In Russian].
2. Арутюнов А. Г., Сеферович П., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Батюшин М. М., Болдина М. В. и др. Реабилитация после COVID-19. Резолюция международного совета экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российского

- кардиологического общества. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4694. doi:10.15829/1560-4071-2021-4694 [Arutyunov AG, Seferovich P, Bakulin IG, Bakulina NV, Batyushin MM, Boldina MV et al. Rehabilitation after COVID-19. Resolution of the international council of experts of the Eurasian association of therapists and the Russian Society of Cardiology. Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russ J Cardiol. 2021;26(9):4694. doi:10.15829/1560-4071-2021-4694. In Russian].
3. Giménez-Miranda L, Beltrán-Romero L, León-Jimenez D, Stiefel P. PostCOVID effect on endothelial function in hypertensive patients: a new research opportunity. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022;24(2):200–203. doi:10.1111/jch.14376
 4. Gallo G, Calvez V, Savoia C. Hypertension and COVID-19: current evidence and perspectives. *High blood pressure and cardiovascular prevention: the official journal of the Italian Society of Hypertension*. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022;29(2):115–123. doi:10.1007/s40292-022-00506-9
 5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
 6. Kulkarni PG, Sakthar A, Banerjee T. Understanding the role of nACE2 in neurogenic hypertension among COVID-19 patients. *Hypertens Res*. 2022;45(2):254–269. doi:10.1038/s41440-021-00800-4
 7. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87:18–22. doi:10.1016/j.bbi.2020.03.031
 8. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110–118. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.006
 9. Azevedo RB, Botelho BG, Gonçalves de Hollanda JV, Leão Ferreira LV, Junqueira de Andrade LZ, Lilienwald SM et al. COVID-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021;35(1):4–11. doi:10.1038/s41371-020-0387-4
 10. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000547. doi:10.1183/13993003.00547-2020
 11. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson RW et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323(20):2052–2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
 12. Глыбочко П. В., Фомин В. В., Авдеев С. Н., Моисеев С. В., Яворовский А. Г., Бровко М. Ю. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. Клиническая фармакология и терапия. 2020;29(2):21–29. doi:10.32756/0869-5490-2020-2-21-29 [Glybochko PV, Fomin VV, Avdeev SN, Moiseev SV, Yavorovskij AG, Brovko MYu et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya = Clin Pharmacol Ther*. 2020;29(2):21–29. doi:10.32756/0869-5490-2020-2-21-29. In Russian].
 13. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
 14. Akpek M. Does COVID-19 cause hypertension? *Angiology*. 2022;73(7):682–687. doi:10.1177/00033197211053903
 15. Vieira C, Nery L, Martins L, Jabour L, Dias R, Simões E et al. Downregulation of membrane-bound angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptor has a pivotal role in COVID-19 immunopathology. *Curr Drug Targets*. 2021;22(3):254–281. doi:10.2174/1389450121666201020154033
 16. Nelson W, Tong YL, Lee JK, Halberg F. Methods for cosinor-rhythmometry. *Chronobiologia*. 1979;6(4):305–323.
 17. Gallo G, Calvez V, Savoia C. Hypertension and COVID-19: current evidence and perspectives. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022;29(2):115–123. doi:10.1007/s40292-022-00506-9
 18. Wojciechowska W, Rajzer M, Weber T, Prejbisz A, Dobrowolski P, Ostrowska A et al. Ambulatory blood pressure monitoring in treated patients with hypertension in the COVID-19 pandemic — the study of European Society of Hypertension (ESH ABPM COVID-19 study). *Blood Press*. 2023;32(1):2161998. doi:10.1080/08037051.2022.2161998
 19. Горбунов В. М. Позиция суточного мониторирования артериального давления в современной практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3456. doi:10.15829/1728-8800-2022-3456 [Gorbunov VM. The position of daily blood pressure monitoring in modern practice. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2022;21(12):3456. doi:10.15829/1728-8800-2022-3456. EDN JYREYD. In Russian].
 20. Коростовцева Л. С., Ротарь О. П., Конради А. О. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? Артериальная гипертензия. 2020;26(2):124–132. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132 [Korostovtseva LS, Rotar' OP, Konradi AO. COVID-19: what are the risks of patients with hypertension? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(2):124–132. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132. In Russian].
 21. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect*. 2020;80(6):639–645. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.019
 22. Pengo MF, Albin F, Guglielmi G, Mollica C, Soranna D, Zambra G et al. Home blood pressure during covid-19-related lockdown in patients with hypertension. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(3):e94–e96. doi:10.1093/eurjpc/zwab010
 23. Starzak M, Stanek A, Jakubiak GK, Cholewka A, Cieślars G. Arterial stiffness assessment by pulse wave velocity in patients with metabolic syndrome and its components: is it a useful tool in clinical practice? *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(16):10368. doi:10.3390/ijerph191610368
 24. Ratchford SM, Clifton HL, la Salle DT, Broxterman RM, Lee JF, Ryan JJ. Cardiovascular responses to rhythmic handgrip exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Appl Physiol (1985)*. 2020;129(6):1267–1276. doi:10.1152/jappphysiol.004682020
 25. Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Симонян А. А., Гапон Л. И., Карева М. А. Факторы, ассоциированные с промежуточной вероятностью сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у бессимптомных пациентов в условиях Арктики, гендерные отличия. Российский кардиологический журнал. 2023;28(8):5400. doi:10.15829/1560-40712023-5400 [Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Simonyan AA, Gapon LI, Kareva MA. Factors associated with an intermediate probability of heart failure with preserved ejection fraction in asymptomatic patients in Arctic conditions, gender differences. *Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russ J Cardiol*. 2023;28(8):5400. doi:10.15829/1560-40712023-5400. EDN: VBAJOC. In Russian].
 26. Jagannatha GNP, Yasmin AAADA, Pradnyana, IWAS, Kamardi S, Pradnyaandara IGBMA, Pangkahila EE et al. Therapeutic target and clinical impact of day-to-day blood pressure variability in hypertensive patients with COVID-19. *Hypertens Res*. 2023;46(1):165–174. doi:10.1038/s41440-022-01077-x

27. Неудахин Е. В. Хронобиологический подход к терапии артериальной гипертензии у подростков. Российский медицинский журнал. 2017;19:1375–1380 [Neudahin EV. Chronobiological approach to the treatment of hypertension in adolescents. Rossijskij Medicinskij Zhurnal = Russ Med J. 2017;19:1375–1380. In Russian].

28. Поляков В. Я., Николаев Ю. А. Клинико-метаболические, возрастные и биоритмологические аспекты особенностей суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертензией. Клиническая медицина. 2011;(3):31–35 [Polyakov VYa, Nikolaev Yu A. Clinical and metabolic, age and biorhythmological aspects of the features of the daily profile of blood pressure in patients with hypertension. Klinicheskaya Medicina = Clin Med. 2011;(3):31–35. In Russian].

29. Запесочная И. Л., Автандилов А. Г. Динамика суточного профиля артериального давления при пятилетнем наблюдении у больных артериальной гипертензией, работающих на Крайнем Севере. Российский кардиологический журнал. 2013;6(104):48–53 [Zapsochnaya IL, Avtandilov AG. Dynamics of the daily blood pressure profile during five-year follow-up in patients with arterial hypertension working in the Far North. Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russ J Cardiol. 2013;6(104):48–53. In Russian].

30. Яскевич Р. А., Москаленко О. Л. Особенности показателей суточного мониторинга артериального давления у лиц пожилого возраста с артериальной гипертензией, ранее проживавших в условиях Заполярья. Сибирский журнал естественных наук и сельского хозяйства. 2021;13(3):11–28. doi:10.12731/2658-6649-2021-13-3-11-28 [Yaskevich RA, Moskalenko OL. Features of indicators of daily monitoring of blood pressure in elderly people with arterial hypertension who previously lived in the Arctic. Siberian J Life Sci and Agriculture. 2021;13(3):11–28. doi:10.12731/2658-6649-2021-13-3-11-28. In Russian].

31. Гапон Л. И., Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Губин Д. Г., Белозерова Н. В. Суточный профиль и хроноструктура ритма артериального давления у больных артериальной гипертензией в условиях вахты на Крайнем Севере. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;(1):38–46 [Gapon LI, SHurkevich NP, Vetoshkin AS, Gubin DG, Belozeroва NV. The daily profile and chronostructure of the blood pressure rhythm in patients with arterial hypertension in the conditions of the watch in the Far North. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovasc Ther Prev. 2011;(1):38–46. In Russian].

32. Huang QF, Yang WY, Asayama K, Zhang ZYu, Thijs L, Li Y et al. Ambulatory blood pressure monitoring to diagnose and manage hypertension. Hypertension. 2021;77(2):254–264. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14591

33. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CRL, Pierdomenico SD, Verdecchia P et al.; ABC-H Investigators. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the ambulatory blood pressure collaboration in patients with hypertension (ABC-H) meta-analysis. Hypertension. 2016;67(4):693–700. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.0981

Информация об авторах

Ветошкин Александр Семенович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-9802-2632, e-mail: Vetalex@mail.ru;

Шуркевич Нина Петровна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0003-3038-6445, e-mail: Shurkevich@infarkta.net;

Гапон Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-3620-0659, e-mail: Gapon@infarkta.net;

Карева Мария Андреевна — врач-кардиолог отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ РАН, ORCID:0000-0003-4371-7522, e-mail: KarevaMA@infarkta.net.

Author information

Alexander S. Vetoshkin, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency Department of the Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-9802-2632, e-mail: Vetalex@mail.ru;

Nina P. Shurkevich, MD, PhD, DSc, Leading Scientific Researcher, Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency Department of the Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-3038-6445, e-mail: Shurkevich@infarkta.net;

Lyudmila I. Gapon, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-3238-3259, e-mail: Gapon@infarkta.net;

Maria A. Kareva, MD, Cardiologist, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-4371-7522, e-mail: KarevaMA@infarkta.net.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1



Эффективность сакубитрила/валсартана по сравнению с валсартаном у пациентов с артериальной гипертензией

А. С. Рязанов¹, Л. В. Мельникова¹,
М. В. Макаровская^{1,2}, О. В. Кечина²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Клинико-диагностический центр № 4 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Контактная информация:

Макаровская Мария Владимировна,
ГБУЗ КДЦ № 4 ДЗМ г. Москвы
ул. Крылатские холмы, д. 3, Москва,
Россия, 121609.
E-mail: marja.makarovska@mail.ru

Статья поступила в редакцию
08.11.23 и принята к печати 26.04.24.

Резюме

Цель исследования — выявить эффективность в отношении снижения артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени тяжести сакубитрила/валсартана по сравнению с валсартаном. **Материалы и методы.** В исследование включили 105 пациентов, из них в анализ эффективности — 90, которых наблюдали в течение 12 месяцев в амбулаторно-поликлинических условиях. В соответствии с протоколом исследование завершили 90 пациентов, 44 из которых получали сакубитрил/валсартан (97/103 мг), 46 — валсартан (160 мг). Оценивали динамику клинического АД в мм рт. ст. и достижение целевого уровня АД между группами лечения. **Результаты.** Систолическое АД через 12 месяцев снизилось более значительно на фоне приема сакубитрила/валсартана, чем на фоне приема валсартана: на $14,68 \pm 9,33$ против $6,17 \pm 4,81$ мм рт. ст. ($p = 0,007$). Отмечена высокая частота достижения целевого АД у пациентов группы сакубитрила/валсартана (61,41 % против 34,8 %) ($p < 0,01$). **Заключение.** Среди пациентов с АГ 1–2-й степени сакубитрил/валсартан снижал АД в большей степени, чем монотерапия валсартаном, и не уступал последнему по критериям безопасности.

Ключевые слова: валсартан, сакубитрил/валсартан, артериальная гипертензия

Для цитирования: Рязанов А. С., Мельникова Л. В., Макаровская М. В., Кечина О. В. Эффективность сакубитрила/валсартана по сравнению с валсартаном у пациентов с артериальной гипертензией. 2024;30(2):198–206. doi:10.18705/1607-419X-2024-2375. EDN: VHPBYX

Efficacy of sacubitril/valsartan versus valsartan in patients with arterial hypertension

A. S. Ryazanov¹, L. V. Melnikova¹,
M. V. Makarovskaya^{1, 2}, O. V. Kechina²

¹ Russian Medical Academy

of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

² GBUZ Clinical Diagnostic Center No. 4 DZM, Moscow, Russia

Corresponding author:

Maria V. Makarovskaya,

Clinical and Diagnostic Center No. 4
MHD

3, Krylatskie holmy str., Moscow,
121609 Russia.

E-mail: marja.makarovska@mail.ru

Received 08 November 2023;

accepted 26 April 2024.

Abstract

Objective. To identify the effectiveness of sacubitril/valsartan versus valsartan in reducing blood pressure (BP) in patients with arterial hypertension (HTN) 1–2 degree. **Design and methods.** The study included 105 patients, among them 90 were included in the effectiveness analysis and were observed for 12 months in an outpatient setting. In accordance with the protocol, 90 patients completed the study, 44 of them received sacubitril/valsartan (97/103 mg), 46 received valsartan (160 mg). The dynamics of clinical BP in mm Hg and rates of achieving target BP levels in treatment groups were assessed. **Results.** Systolic after 12 months decreased more significantly in sacubitril/valsartan group versus valsartan: by $14,68 \pm 9,33$ vs $6,17 \pm 4,81$ mmHg ($p = 0,007$). The rate of achieving target BP was higher in the sacubitril/valsartan group (61,41 % vs 34,8 %, $p < 0,01$). **Conclusions.** Among patients with 1–2 degree HTN, sacubitril/valsartan reduced blood pressure to a greater extent than valsartan alone and was not inferior to the latter in terms of safety criteria.

Key words: valsartan, sacubitril/valsartan, arterial hypertension

For citation: Ryazanov AS, Melnikova LV, Makarovskaya MV, Kechina OV. Efficacy of sacubitril/valsartan versus valsartan in patients with arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(2):198–206. doi:10.18705/1607-419X-2024-2375. EDN: VHPBYX

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — один из главных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смерти во всем мире [1]. У взрослого населения распространенность АГ составляет 30–45 % [2]. К 2025 году ожидаемое число пациентов с АГ может достичь 1,5 миллиардов [3]. Несмотря на наличие в арсенале врача эффективных и безопасных антигипертензивных препаратов, АГ остается ведущим фактором сердечно-сосудистого риска [4].

Для медикаментозного лечения АГ используют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), диуретики, блокаторы кальциевых каналов и β -адреноблокаторы в виде как моно-, так и комбинированной терапии [5]. Несмотря на высокую

эффективность антигипертензивных препаратов, не все пациенты достигают целевого уровня артериального давления (АД), частота контроля АД составляет около 10 % в мире [6,7] и 21,4 % и 14,1 % соответственно для женщин и для мужчин в РФ [8]. Согласно данным исследования ЭССЕ-РФ-3 в Российской Федерации, частота удовлетворительного контроля АД составляет всего 23 % [2]. Необходимо выявлять новые варианты терапевтического воздействия. К возможным вариантам решения проблемы можно отнести поиск лекарств с новыми механизмами действия.

К одной из новых комбинаций препаратов, способных снижать артериальное давление, относится рекомендованная в 2016 году для лечения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса комбинация валсартана с ингибитором неприлизина

сакубитрилом. Неприлизин является потенциальной терапевтической мишенью в лечении АГ. Он представляет собой нейтральную эндопептидазу, разрушающую эндогенные вазоактивные пептиды, такие как натрийуретические пептиды (НУП), брадикинин и адреномедуллин. При ингибировании неприлизина уровни НУП повышаются, уменьшая объем циркулирующей плазмы, увеличивая гематокрит путем увеличения проницаемости сосудов, вызывая системную вазодилатацию за счет высвобождения оксида азота и блокируя как ренин-ангиотензиновую систему (РАС), так и симпатическую нервную систему [9]. Блокада РАС при одновременной активации системы НУП обеспечивает дополнительное снижение АД и может оказывать дополнительное органопротективное действие, в частности, уменьшение жесткости крупных артерий при изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ) [10–12]. Применение сакубитрила/валсартана, по-видимому, приносит большую пользу, чем монотерапия ИАПФ/БРА, у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и АГ [12–14]. Сакубитрил и валсартан обладают взаимодополняющим антигипертензивным действием. Предыдущие исследования продемонстрировали достоинства сакубитрила/валсартана в снижении АД у пациентов с АГ 1–2-й степени [15–17]. Однако эффективность и безопасность сакубитрила/валсартана по сравнению с валсартаном у пациентов с артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики недостаточно изучены.

Цель исследования — оценить антигипертензивную эффективность сакубитрила/валсартана в дозе 200 мг/сутки по сравнению с валсартаном в дозе 160 мг/сутки у пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени тяжести. Валсартан был выбран в качестве активного контроля для оценки эффекта сакубитрила [18].

Материалы и методы

Выполнено одноцентровое, контролируемое, проспективное исследование

Критерии включения

В программу включались пациенты обоего пола в возрасте от 55 лет и старше с АГ 1–2-й степени тяжести, не принимавшие антигипертензивную терапию или не достигшие целевого уровня АД на фоне моно- или двухкомпонентной антигипертензивной терапии; подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения

Пациенты с тяжелой артериальной гипертензией (систолическое артериальное давление (САД) $\geq$

180 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) $\geq$ 110 мм рт. ст.); вторичные формы АГ; ангионевротический отек в анамнезе; инсульт или транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда, коронарное шунтирование и/или чрескожное коронарное вмешательство в течение 12 месяцев, предшествовавших скринингу; гиперкалиемия (калий $\geq$ 5,5 ммоль/л); сахарный диабет (СД) 1-го типа или неконтролируемый СД 2-го типа (гликированный гемоглобин $\geq$ 8%).

Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Клинико-диагностический центр» № 4 Департамента здравоохранения Москвы с декабря 2021 года по декабрь 2022 года.

Первичная конечная точка — динамика клинического АД в мм рт. ст. и достижение целевого уровня АД <140/90 мм рт. ст.

Вторичные конечные точки включали: достижение «целевого» САД < 140 мм рт. ст., достижение «целевого» ДАД < 90 мм рт. ст., число больных, ответивших на лечение, — снижение САД по крайней мере на 10 мм рт. ст. и/или его нормализация или снижение ДАД по крайней мере на 5 мм рт. ст. и/или его нормализация; а также безопасность и переносимость. Оценка безопасности включала нежелательные явления (НЯ) и серьезные нежелательные явления, в том числе любые клинически значимые отклонения от нормы при физикальном обследовании или лабораторных исследованиях. Для всех нежелательных явлений документировалась информация о симптомах, степени тяжести, связи с исследуемым препаратом, вмешательством и исходом.

На момент включения в исследование 20 пациентов не принимали антигипертензивную терапию, 34 пациента уже получали БРА или ингибиторы АПФ (лозартан 100 мг в сутки, эналаприл 20 мг/сутки, периндоприл 10 мг в сутки). Эти пациенты ($n = 54$) переводились на прием валсартана. Не принимавшие антигипертензивную терапию пациенты (20 человек) начинали прием валсартана в стартовой дозе 40 мг 1 раз в сутки [19]. Дозу валсартана титровали по переносимости с 4-недельными интервалами до максимальной дозы 160 мг в сутки. Остальным пациентам (34 человека) назначали валсартан в дозе 160 мг в сутки. 51 пациент на момент включения принимал комбинацию из двух классов антигипертензивных препаратов (ИАПФ или БРА в сочетании с амлодипином или индапамидом). Эти пациенты переводились на прием сакубитрила/валсартана в стартовой дозе 49/51 мг 1 раз в сутки с дальнейшей титрацией дозы по переносимости с 4-недельными интервалами до максимальной дозы 97/103 мг в сутки.

Пациенты наблюдались в течение 12 месяцев. На каждом визите в клинику (всего было 13 визитов) пациентам измерялось офисное АД и проводился физикальный осмотр. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выполнено на первом визите, через 3, 6 и 12 месяцев лечения. Лабораторные анализы крови и мочи, электрокардиография проводились на первом и заключительном визитах. Были собраны данные о нежелательных явлениях (НЯ), серьезных НЯ с момента получения информированного согласия и до окончания участия в исследовании.

АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) были измерены с помощью автоматического тонометра Omron HEM-7121-ALRU (Япония) и манжеты соответствующего размера у пациентов после отдыха сидя в течение 5 мин. За полчаса до измерения АД исключались курение и употребление кофеинсодержащих напитков. АД измерялось трижды через 1 мин на обеих руках. Регистрировалось АД, являющееся средним из двух последних измерений. СМАД выполнялось с использованием прибора BPLab («Петр Телегин», Россия) на недоминантной руке с интервалами 15 мин днем (6:00–22:00) и 30 мин ночью (22:00–6:00). Во время выполнения СМАД пациентам предписывались обычная нагрузка (без чрезмерной физической активности) и необходимость остановки с опущенной вниз рукой при каждом измерении АД. Данные, полученные по СМАД-исследованиям, будут рассмотрены в отдельной статье.

Протокол исследования одобрен совместным независимым этическим комитетом ГБУЗ КДЦ № 4 Департамента здравоохранения Москвы — Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова. Номер протокола 111/21. Дата утверждения — 14 декабря 2021 г. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации (2013 г.).

Статистический анализ. Расчет необходимого размера выборки для двусторонней альтернативной гипотезы проводился исходя из мощности 80%, частоты ошибок I рода 5%, коэффициента корреляции 0,5 и допущения о том, что μ_1 (σ_1) и μ_2 (σ_2) равны 40 (6) и 42 (8) (d Коэна = –0,277). Оценка необходимого размера выборки: $n = 105$.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Статистический анализ выполнялся при помощи непараметрических методов. При сравнении коли-

чественных показателей значимость различий для зависимых выборок оценивалась с помощью критерия Вилкоксона, для зависимых выборок — с помощью критерия Манна–Уитни. При оценке различия частоты нежелательных явлений в зависимости от группы статистическая значимость различий рассчитывалась с помощью точного критерия Фишера или критерия хи-квадрат. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Был представлен 95-процентный доверительный интервал для различия в лечении. Полученные данные были проанализированы с использованием соответствующих шкале показателей для категориальных переменных (например, количество, проценты) и интервальных переменных — среднее (M) и стандартное отклонение (SD) (нормальный закон распределения). Различия при $p < 0,05$ рассматривались как значимые. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.6 (ООО Статтех, Россия).

Результаты

В исследование было включено 105 человек. Из группы сакубитрила/валсартана (51 человек) 6 человек отказались принимать препарат из-за его высокой стоимости и вернулись к прежней схеме лечения; через 2 месяца 1 человек исключен из исследования из-за выраженного головокружения. В группе валсартана 1 человек выбыл по причине преходящего нарушения мозгового кровообращения на 3-м месяце лечения, 1 — из-за ангионевротического отека в начале исследования, 6 пациентов — из-за развившегося головокружения в начале исследования. Большинство пациентов, включенных в исследование, имели изолированную систолическую артериальную гипертензию; об этой группе пациентов мы напишем в следующей статье.

Участие в исследовании в соответствии с протоколом завершили 90 пациентов. Средний возраст пациентов составил $61,5 \pm 5,3$ года. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов суммированы в таблице 1.

Офисное АД

Терапия валсартаном (160 мг) через 1 месяц лечения привела к статистически значимому снижению офисного АД со $156,9 \pm 9,42 / 91,3 \pm 9,45$ до $145,4 \pm 8,5 / 85,2 \pm 7,3$ мм рт. ст. ($p = 0,002$). Целевого уровня САД достигли 5 пациентов и ДАД — 3 пациента. Больным, не достигшим целевого уровня АД ($n = 38$), доза препарата была увеличена. От 1-го к 3-му месяцу лечения офисное АД сни-

Таблица 1

ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Характеристики	Валсартан (n = 46)	Сакубитрил/ валсартан (n = 44)	р-значе- ние
Возраст, годы	60,72 ± 4,95	62,30 ± 5,50	0,09
Мужской пол, n (%)	33 (71,7)	30 (68,2)	0,46
Рост, м	163,48 ± 9,66	162,75 ± 7,62	0,34
Артериальная гипертензия, продолжительность, годы	10,2 ± 8,15	10,5 ± 8,22	0,49
ИСАГ, n (%)	32 (70)	28 (64)	0,29
Сахарный диабет, n (%)	15 (32,6)	14 (31,8)	0,88
Ожирение, n (%)	42	41	0,71
Курение, n (%)	10	12	0,36
рСКФ, мл/мин на 1,73 м ²	79,8 ± 16,69	81,0 ± 16,77	0,22
Офисное САД, мм рт. ст.	156,9 ± 9,42	157,1 ± 10,11	0,15
Офисное ДАД, мм рт. ст.	91,3 ± 9,45	90,9 ± 9,13	0,41

Примечание: ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

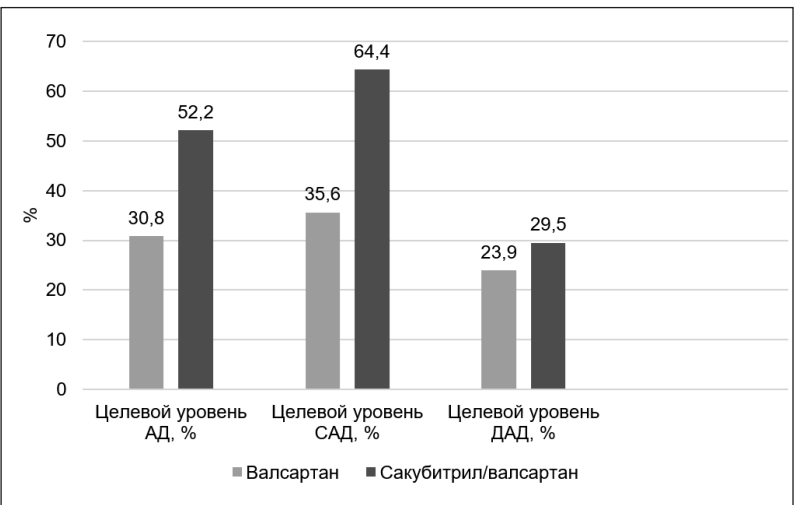


Рисунок 1. Доля пациентов, достигших целевого уровня артериального давления через 3 месяца лечения сакубитрилом/валсартаном в дозе 200 мг по сравнению с валсартаном 160 мг (p < 0,05)

Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 2

ИЗМЕНЕНИЕ ОФИСНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ЗА 12 МЕСЯЦЕВ ЛЕЧЕНИЯ

Параметры	Валсартан (n = 46)	Сакубитрил/валсартан (n = 44)	р-значение
САД, мм рт. ст.	-6,17 ± 4,81	-14,68 ± 9,33	0,007
ДАД, мм рт. ст.	-3,95 ± 4,18	-6,97 ± 6,15	0,002

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

зилось со $145,4 \pm 8,5 / 85,2 \pm 7,3$ до $139 \pm 7,7 / 82 \pm 7,1$ мм рт. ст. ($p = 0,03$), что привело к увеличению числа пациентов, достигших целевого уровня АД (рисунок 1). Всем участникам, которые через 3 месяца лечения не достигли целевых показателей АД, был добавлен амлодипин в дозе 10 мг в сутки. С 3-го по 6-й месяц лечения валсартаном в дозе 160 мг у 15 пациентов отмечено «ускользание» антигипертензивного эффекта. Динамика офисного АД представлена на рисунке 2. Целевой уровень АД через 12 месяцев достигнут у 16 пациентов (34,8%), САД у 18 (39,1%) и ДАД у 12 (26,1%) пациентов ($p < 0,01$).

Терапия сакубитрилом/валсартаном (200 мг) через 1 месяц привела к значимому снижению офисного АД со $157,1 \pm 10,11 / 90,9 \pm 9,13$ до $141,2 \pm 9,92 / 83,5 \pm 6,9$ мм рт. ст. ($p = 0,004$). Целевой уровень АД был достигнут у 10 (22,7%) больных. Пациентам, не достигшим целевого уровня АД ($n = 34$), доза препарата была увеличена.

Снижение АД по сравнению с исходным уровнем за 12 месяцев лечения на приеме у врача было значимо больше в группе сакубитрила/валсартана, чем в группе валсартана (таблица 2). Значимых различий по динамике АД от 6-го к 12-му месяцу наблюдения между группами сакубитрила/валсартана и валсартана установлено не было. Феномен «ускользания» антигипертензивного эффекта терапии сакубитрилом/валсартаном не наблюдался (рисунок 3). Целевого уровня офисного АД через 12 месяцев лечения достигли 27 (61,4%) пациентов, целевого уровня САД 30 пациентов (68,2%) и ДАД — 13 (29,5%) пациентов ($p = 0,003$).

Влияние на функцию почек. Функция почек оценивалась с помощью расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ). За время участия в исследовании рСКФ у пациентов обеих групп значимо не изменилась. Различия по рСКФ между группами валсартана и сакубитрила/валсартана не выявлены (таблица 3).

Нежелательные явления

Частота возникновения НЯ и серьезных НЯ, приводящих к отмене лечения, была более частой у пациентов, получавших валсартан, чем у пациентов, получавших сакубитрил/валсартан. В группе валсартана был зарегистрирован один случай ангионевротического отека и один случай преходящего нарушения мозгового кровообращения у пациента с окклюзирующим поражением брахиоцефальных артерий. Выраженное головокружение отметил 1 человек, принимавший сакубитрил/валсартан, и 6 пациентов, принимавших валсартан. Три пациента из группы валсартана и 1, получающий сакубитрил/валсартан, жаловались на головную боль. Большинство НЯ, возникших в течение 12 месяцев лечения сакубитрилом/валсартаном, были легкими и преходящими, не требовали отмены препарата. В течение 12-месячного периода лечения средние изменения лабораторных показателей по сравнению с исходным уровнем были незначительными. Значения калия $> 5,5$ ммоль/л были зарегистрированы у 1 пациента в каждой из групп лечения. Уровень калия вернулся к нормальным значениям на последнем визите без перерыва в приеме исследуемых препаратов. Показатели азота мочевины крови $> 14,28$ ммоль/л и натрия < 130 ммоль/л были зарегистрированы у 1 пациента в каждой из групп лечения.

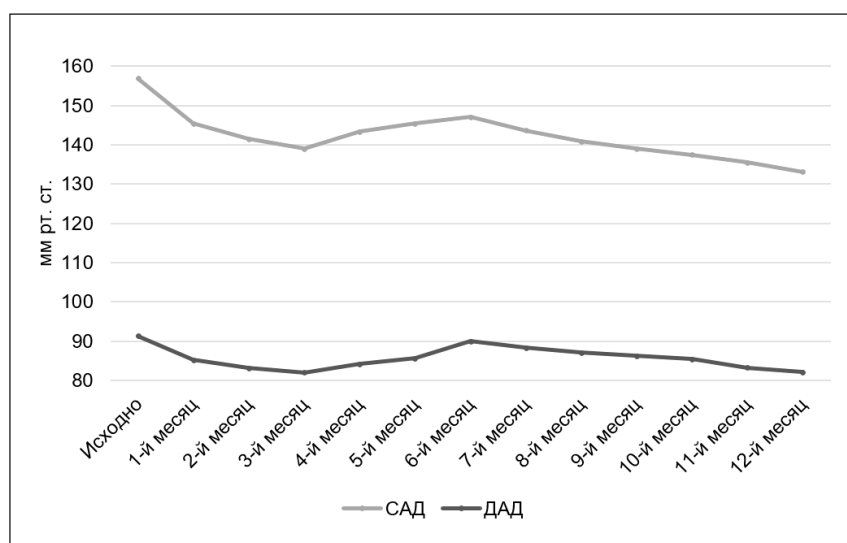


Рисунок 2. Динамика офисного артериального давления на фоне приема валсартана за 12 месяцев наблюдения

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

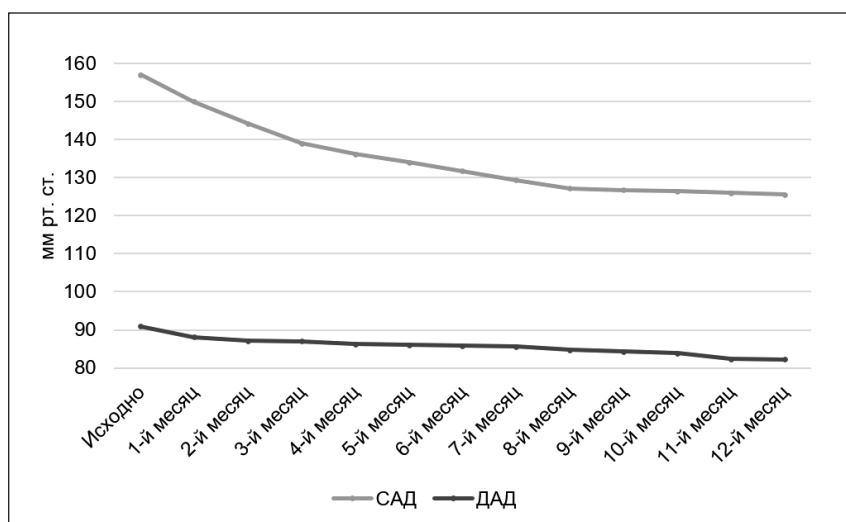


Рисунок 3. Динамика офисного артериального давления на фоне приема сакубитрила/валсартана за 12 месяцев наблюдения

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 3

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАСЧЕТНОЙ СКОРОСТИ
КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ
(мл/мин на 1,73 м²)**

Параметры	Исходно (мм рт. ст.)	Через 12 месяцев (мм рт. ст.)
Валсартан (n = 46)	79,8 ± 16,69	80,4 ± 15,88
Сакубитрил/валсартан (n = 44)	81,0 ± 16,77	81,3 ± 15,47
p-значение	0,22	0,13

гистрированы у одного пациента в группе сакубитрила/валсартана; ни у одного пациента ни в одной из групп лечения не было выявлено значения креатинина > 176,8 мкмоль/л.

Обсуждение

В этом исследовании сакубитрил/валсартан продемонстрировал возможность большего снижения клинического АД (на 8 мм рт. ст. САД) у пациентов с артериальной гипертензией по сравнению с валсартаном, при сопоставимой безопасности и переносимости. Это снижение САД является клинически значимым, поскольку известно, что каждое снижение САД на 10 мм рт. ст. снижает риск основных сердечно-сосудистых заболеваний на 20 %, ишемической болезни сердца на 17 %, инсульта на 27 %, сердечной недостаточности на 28 % и смертности от всех причин на 13 % [20]. Значительно большей доле пациентов удалось достичь контроля АД с помощью сакубитрила/валсартана по сравнению с вал-

сартаном уже через 3 месяца лечения. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что лечение сакубитрилом/валсартаном может способствовать улучшению клинических исходов у пациентов с АГ. Предыдущие результаты исследований с участием, в частности, азиатских пациентов [21], а также результаты исследований II и III фазы у западных и азиатских пациентов с эссенциальной гипертензией 1–2-й степени тяжести [22, 23] подтверждают полученные нами результаты.

Заключение

Ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и не-прилизина (сакубитрил/валсартан 200 мг раз в день) были более эффективными, чем монотерапия блокатором рецепторов ангиотензина (валсартан 160 мг раз в день) в снижении артериального давления на приеме у врача, и в целом были безопасны у пациентов.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений: оно было нерандомизированным; выборка была смещена к тем пациентам, которые заведомо могли себе позволить приобрести препарат (сакубитрил/валсартан); показатели качества жизни не оценивались.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Исследование не имело спонсорской поддержки. / This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Список литературы / References

1. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics — 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133:e38–e360. doi:10.1161/CIR.0000000000000350
2. Баланова Ю. А., Дракина О. М., Куценко В. А., Имаева А. Э., Концевая А. В., Максимов С. А. и др. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3785. doi:10.15829/1728-8800-2023-3785 [Balanova YuA, Drakina OM, Kutsenko VA, Imaeva AE, Kontsevaya AV, Maksimov SA et al. Arterial hypertension in the Russian population during the COVID-19 pandemic: gender differences in prevalence, treatment and its effectiveness. Research data from ESSE-RF3. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(8S):3785. doi:10.15829/1728-8800-2023-3785. In Russian]
3. 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. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [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. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian]
4. Мальцева А. С., Цыганкова А. Э., Габитова М. А., Родионов А. В., Фомин В. В. Фармакотерапия резистентной артериальной гипертензии в реальной клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(2):200–205. doi:10.20996/1819-6446-2021-04-03 [Maltseva AS, Tsygankova AE, Gabitova MA, Rodionov AV, Fomin VV. Treatment of Resistant Hypertension in Real Clinical Settings. Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(2):200–205. In Russian].
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041.
6. Global report on hypertension: the race against a silent killer. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN:978-92-4-008106-2
7. Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Marcus ME, Ebert C, Zhumadilov Z, Wesseh CS et al. The state of hypertension care in 44 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative individual-level data from 1·1 million adults. *Lancet*. 2019;394(10199):652–62. doi:10.1016/S0140-6736(19)30955-9
8. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1
9. Lin DS, Wang TD, Buranakitjaroen P, Chen CH, Cheng HM, Chia YC et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor as a novel antihypertensive drug: evidence from Asia and around the globe. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23:556–67. doi:10.1111/jch.14120.
10. Izzo JL, Zappe DH, Jia Y, Hafeez K, Zhang J. Efficacy and safety of crystalline valsartan/sacubitril (lcz696) compared with placebo and combinations of free valsartan and sacubitril in patients with systolic hypertension: the RATIO study. *Cardiovasc Pharmacol*. 2017;69:374–381. doi:10.1097/FJC.0000000000000485
11. Jackson AM, Jhund SP, Anand AS, Düngen HD, Lam CSP, Lefkowitz MP et al. Sacubitril–valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Euro Heart J*. 2021;42:3741–3752. doi:10.1093/eurheartj/ehab499
12. Geng Q, Yan R, Wang Z, Hou F. Effects of LCZ696 (Sacubitril/Valsartan) on Blood Pressure in Patients with Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials/ *Cardiology* 2020;145:589–598. doi:10.1159/000507327
13. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077
14. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083 [Russian Society of Cardiology (RSC). Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083. In Russian].
15. Zhang M, Zou Y, Li Y, Wang H, Sun W, Liu B. The history and mystery of sacubitril/valsartan: From clinical trial to the real world. *Front Cardiovasc Med*. 2023–10:1102521. doi:10.3389/fcvm.2023.1102521
16. Kario K, Rakugi H, Yarimizu D, Morita Y, Eguchi S, Iekushi K. Twenty-four-hour blood pressure-lowering efficacy of sacubitril/valsartan versus olmesartan in Japanese patients with essential hypertension based on nocturnal blood pressure dipping status: a post hoc analysis of data from a randomized, double-blind multicenter study. *J Am Heart Assoc*. 2023;12:e027612; doi:10.1161/JAHA.122.027612
17. Malik AH, Aronow WS. Efficacy of Sacubitril/Valsartan in hypertension. *Am J Ther*. 2022 May-Jun 01;29(3):e322–e333. doi:10.1097/MJT.0000000000000925
18. Рязанов А. С., Капитонов К. И., Макаровская М. В., Кудрявцев А. А. Результаты использования ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина при вторичной функциональной митральной регургитации в условиях амбулаторно-поликлинической практики. Вестник РАМН. 2020;75(5):514–522. doi:10.15690/vramn1462 [Ryazanov AS, Kapitonov KI, Makarovskaya MV, Kudryavtsev AA. The results of the use of angiotensin receptor inhibitors and neprilisin in secondary

functional mitral regurgitation in outpatient practice. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(5):514–522. doi:10.15690/vramn1462. In Russian].

19. Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В., Балеева Л. В. Тактика врача-кардиолога: Практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. ISBN: 978-5-9704-5815-0 [Kobalava ZD, Lazarev PV, Baleeva LV. Tactics of a cardiologist. Practical guide. M.: GEOTAR-Media, 2022. ISBN: 978-5-9704-5815-0. In Russian].

20. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957–967. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8

21. Supasyndh O, Sun N, Kario K, Hafeez K, Zhang J. Long-term (52-week) safety and efficacy of Sacubitril/valsartan in Asian patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2017;40:472–6. doi:10.1038/hr.2016.151

22. Ruilope LM, Dukat A, Bohm M, Lacourciere Y, Gong J, Lefkowitz MP. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet*. 2010;375:1255–66. doi:10.1016/S0140-6736(09)61966-8

23. Kario K, Sun N, Chiang FT, Supasyndh O, Baek SH, Inubushi-Molessa A et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension*. 2014;63:698–705. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02002

Информация об авторах

Рязанов Алексей Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии РМАНПО, ORCID: 0000-0001-9574-6021, e-mail: alexeydoc72@yandex.ru;

Мельникова Людмила Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии РМАН ПО, ORCID: 0000-0003-4688-1272, e-mail: pgu-vb2004@mail.ru;

Макаровская Мария Владимировна — ассистент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии РМАНПО; ORCID: 0000-0002-2313-2159, e-mail: marja.makarovska@mail.ru;

Кечина Ольга Владимировна — главный врач ГБУЗ КДЦ № 4 ДЗМ, ORCID: 0000-0003-2731-3149, e-mail: kechinaov@mail.ru.

Author information

Alexey S. Ryazanov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of General Medical Practice and Outpatient Therapy, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, ORCID: 0000-0001-9574-6021, e-mail: alexeydoc72@yandex.ru;

Lyudmila V. Melnikova, MD, PhD, DSc, Professor, Professor of the Department of General Medical Practice and Outpatient Therapy, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, ORCID: 0000-0003-4688-1272, e-mail: pgu-vb2004@mail.ru;

Maria V. Makarovskaya, MD, Assistant, Department of General Medical Practice and Outpatient Therapy, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, ORCID: 0000-0002-2313-2159, e-mail: marja.makarovska@mail.ru;

Olga V. Kechina, MD, Chief Physician, GBUZ Clinical Diagnostic Center No. 4 DZM, ORCID: 0000-0003-2731-3149, e-mail: kechinaov@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.61:616.12-008.331.1



Взаимосвязи размеров абдоминальных и паранефральных жировых депо с маркерами метавоспаления и повреждения почек у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

И. В. Зюбанова, Н. И. Рюмшина, В. Ф. Мордовин,
М. А. Манукян, В. И. Личикаки, Е. И. Солонская,
А. А. Вторушина, С. И. Хунхинова,
А. М. Гусакова, А. Ю. Фальковская
Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук,
Томск, Россия

Контактная информация:
Зюбанова Ирина Владимировна,
НИИ кардиологии
Томского НИМЦ,
ул. Киевская, д. 111а, Томск,
Россия, 634012.
Тел.: 8 (3822) 55–51–05, доб. 5354.
E-mail: zyubanovaiv@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
23.03.23 и принята к печати 17.04.23.*

Резюме

Цель исследования — изучить возможные связи количественных характеристик жировых депо абдоминальной и паранефральной областей по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с метаболическими и иммуновоспалительными показателями, почечной функцией, уровнем артериального давления (АД), а также антропометрическими данными у больных с резистентной артериальной гипертензией (РАГ). **Материалы и методы.** В исследование включено 63 пациента (26 мужчин) с РАГ в возрасте 60 [54; 64] лет, получавших индивидуально подобранную схему антигипертензивных препаратов, в среднем $4,3 \pm 1,1$ препарата в сутки. Средний уровень систолического/диастолического/пульсового АД (САД/ДАД/ПАД) составил $157,7 \pm 15,4 / 86,3 \pm 13,6 / 71,3 \pm 14,5$ мм рт. ст. Средний индекс массы тела (ИМТ) $34,1 [31,0; 38,5]$ кг/м², окружность талии (ОТ) $108 [102; 113]$ см (95,2% с абдоминальным ожирением). Сахарный диабет 2-го типа диагностирован у 51,6%, хроническая болезнь почек С3 — у 30,6%. Выполнено клиничко-лабораторное обследование. Определяли уровень креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКД-EPI), уровни биохимических маркеров методом иммуноферментного анализа. МРТ проводили на высокопольном томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Т. Нормой считали средние значения показателей у условно здоровых добровольцев. Определяли: площадь висцеральной жировой ткани (S ВЖТ) и площадь подкожной жировой ткани (S ПЖТ) на уровне L4-L5 (норма $123,5 [101,0; 169,0]$ и $216,5 [167,0; 287,0]$ см²); диаметр почки — передне-задний размер почки на уровне почечной вены (норма $5,0 [4,4; 5,4]$ см); толщину паранефральной жировой ткани (ПНЖТ) как разность расстояния между листками фасции Герота на уровне почечной вены и диаметра почки (норма $1,2 [0,9; 2,4]$ см); толщину передней подкожной жировой клетчатки (ПЖК) на уровне пупка (норма $2,7 [1,8; 3,8]$ см), отношение ПНЖТ/ПЖК (норма $0,72 \pm 0,61$). **Результаты.** Наблюдалось увеличение всех жировых депо: S ВЖТ $271,2 \pm 104,4$ см², S ПЖТ $309,5 [236,0; 400,0]$ см², толщину ПНЖТ $2,7 [1,8; 3,9]$ см, толщины ПЖК $3,0 [2,3; 3,7]$ см и отношения ПНЖТ/ПЖК до $1,27 \pm 1,50$ см по сравнению с условной нормой. Антропометрические показатели были связаны с S ПЖТ и S ВЖТ. Толщина ПНЖТ коррелировала

только с массой тела ($r = 0,44$) и ОТ ($r = 0,41$), а ПЖК — с ИМТ ($r = 0,49$). Отношение ПНЖТ/ПЖК не зависело от ИМТ. S ВЖТ была связана с уровнем ПАД ($r = 0,30$). С маркерами метавоспаления наблюдались следующие взаимосвязи: фактор некроза опухоли альфа с S ВЖТ ($r = 0,31$) и S ПЖТ ($r = 0,43$), а также с ИМТ ($r = 0,32$) и ОТ ($r = 0,38$); высокочувствительный С-реактивный белок с S ПЖТ ($r = 0,30$), толщиной ПНЖТ ($r = 0,34$) и ПЖК ($r = 0,34$); уровень лептина был взаимосвязан только с подкожной жировой тканью (ПЖТ) (S ПЖТ, $r = 0,60$ и толщиной ПЖК, $r = 0,69$), а также с ИМТ ($r = 0,51$). Средние размеры почек в группе составили 5,5 [5,0; 6,0] см и не зависели от ИМТ. Уменьшение размеров почек сопровождалось снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации ($r = 0,36$). Скорость клубочковой фильтрации была связана с толщиной ПНЖТ так же, как и уровень креатинина ($r = 0,43$), который зависел и от S ВЖТ ($r = 0,32$). Связей между фильтрационной функцией почек и антропометрическими данными не выявлено. **Заключение.** У пациентов с РАГ отмечается увеличение размеров жировых депо абдоминальной и паранефральной областей по данным МРТ, которые тесно связаны с антропометрическими показателями и маркерами воспаления. Установлена прямая корреляция сывороточной концентрации лептина с размерами ПЖТ. Возрастание отношения ПНЖТ/ПЖК свидетельствует об увеличении преимущественно висцерального компонента ЖТ и ассоциировано с повышением ПАД, отражающего сосудистую жесткость. Снижение фильтрационной функции почек имеет связи с увеличением размеров паранефральных жировых депо в отсутствие прямых связей с количественными показателями ПЖТ и антропометрическими характеристиками.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, паранефральная жировая клетчатка, висцеральная жировая ткань, метавоспаление, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Зюбанова И. В., Рюмишина Н. И., Мордовин В. Ф., Манукян М. А., Личикаки В. И., Солонская Е. И., Вторушина А. А., Хунхинова С. И., Гусакова А. М., Фальковская А. Ю. Взаимосвязи размеров абдоминальных и паранефральных жировых депо с маркерами метавоспаления и повреждения почек у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2024;30(2):207–223. doi:10.18705/1607-419X-2024-2318. EDN: KUCWKZ

Relationships of the size of abdominal and perirenal fat depots with markers of meta-inflammatory and renal damage in patients with resistant hypertension

I. V. Zyubanova, N. I. Ryumshina, V. F. Mordovin,
M. A. Manukyan, V. I. Lichikaki, E. I. Solonskaya,
A. A. Vtorushina, S. I. Khunkhinova,
A. M. Gusakova, A. Yu. Falkovskaya
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research
Medical Center, Russian Academy of Sciences,
Tomsk, Russia

Corresponding author:
Irina V. Zyubanova,
Cardiology Research Institute,
Tomsk National Research Medical
Center, Russian Academy
of Sciences,
111a Kievskaya str., Tomsk,
634012 Russia.
Phone: 8 (3822) 55–51–05, ext. 5354.
E-mail: zyubanovaiv@mail.ru

Received 23 March 2023;
accepted 17 April 2023.

Abstract

Objective. To study possible correlations between the quantitative characteristics of fat depots in the abdominal and perirenal regions according to magnetic resonance imaging (MRI) data with metabolic and immunoinflammatory parameters, renal function, blood pressure (BP), as well as anthropometric data in patients with resistant hypertension (RH). **Design and methods.** Sixty-three patients (26 men) with RH aged 60 [54; 64] years who were receiving individual treatment with antihypertensive medication (mean, $4,3 \pm 1,1$ drug per day) were included in the study. Systolic/diastolic/pulse BP (SBP/DBP/PBP) was $157,7 \pm 15,4 / 86,3 \pm 13,6 / 71,3 \pm 14,5$ mm Hg. Mean body mass index (BMI) $34,1 [31,0; 38,5]$ kg/m², waist circumference (WC) $108 [102; 113]$ cm (95,2% with abdominal obesity). Diabetes mellitus type 2 suffered 51,6%, chronic kidney disease C3–30,6%. Clinical and laboratory examinations were performed. Creatinine level with estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI), biomarker levels were assessed by ELISA. MRI was performed in a high-field tomograph with a magnetic field induction on 1,5 T. Mean parameter values in apparently healthy volunteers were considered normal. The area of visceral adipose tissue (S VAT) and subcutaneous adipose tissue (S SAT) was determined at the L4-L5 level (normal $123,5 [101,0; 169,0]$ and $216,5 [167,0; 287,0]$ cm², respectively); kidney diameter — the anterior-posterior size of the kidney at the level of the renal vein (normal $5,0 [4,4; 5,4]$ cm); the thickness of perirenal adipose tissue (PRAT) as the difference between the distance between the sheets of Gerota's fascia at the level of the renal vein and the diameter of the kidney (normal $1,2 [0,9; 2,4]$ cm); thickness of anterior subcutaneous adipose tissue (SATT) at the level of the umbilicus (normal $2,7 [1,8; 3,8]$ cm), the ratio of PRAT/SATT (normal $0,72 \pm 0,61$). **Results.** An increase was observed in all fat depots: S VAT $271,2 \pm 104,4$ cm², S SAT $309,5 [236,0; 400,0]$ cm², PRAT $2,7 [1,8; 3,9]$ cm, SATT $3,0 [2,3; 3,7]$ cm. Anthropometric parameters were associated with S VAT and S SAT. The thickness of PRAT correlated only with weight ($r = 0,44$) and WC ($r = 0,41$), whereas SATT correlated with BMI ($r = 0,49$). The PRAT/SATT ratio was not dependent on BMI. S VAT was associated with the level of PBP ($r = 0,30$). The following associations were observed with metainflammatory markers: TNF- α with S VAT ($r = 0,31$) and S SAT ($r = 0,43$) and with BMI ($r = 0,32$) and WC ($r = 0,38$); hsCRP with S SAT ($r = 0,30$), PRAT thickness ($r = 0,34$), and SATT ($r = 0,34$); leptin level correlated only with subcutaneous adipose tissue (S SAT, $r = 0,60$ and SATT, $r = 0,69$) and BMI ($r = 0,51$). Kidney size was $5,5 [5,0; 6,0]$ cm and was not associated with BMI. A decrease in kidney size was associated with a decrease in estimated glomerular filtration rate ($r = 0,36$). Glomerular filtration rate was associated with PRAT, as was creatinine ($r = 0,43$), which was also correlated with S VAT ($r = 0,32$). No correlations were found between renal function and anthropometric data. **Conclusions.** In patients with RH, there is an increase in the size of fat depots in the abdominal and perirenal regions according to MRI, which are closely related to anthropometric parameters and markers of inflammation. A direct correlation between the serum concentration of leptin and the size of subcutaneous adipose tissue has been established. An increase in the ratio of PRAT/SATT indicates an increase in the predominantly visceral component of adipose tissue and is associated with an increase in PBP, which reflects vascular stiffness. The decrease in the filtration function of the kidneys is correlated with an increase in the size of perirenal fat depots in the absence of direct links with dimensions of subcutaneous adipose tissue and anthropometric characteristics.

Key words: resistant hypertension, perirenal adipose tissue, visceral adipose tissue, metainflammation, chronic kidney disease

For citation: Zyubanova IV, Ryumshina NI, Mordovin VF, Manukyan MA, Lichikaki VI, Solonskaya EI, Vtorushina AA, Khunkhinova SI, Gusakova AM, Falkovskaya AY. Relationships of the size of abdominal and perirenal fat depots with markers of meta-inflammatory and renal damage in patients with resistant hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(2):207–223. doi:10.18705/1607-419X-2024-2318. EDN: KUCWKZ

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2], оказываясь непосредственной причиной смерти около 25 000 человек ежедневно и более 10,5 миллиарда человек в год [3]. Резистентная АГ (РАГ) приводит к наиболее выраженному поражению органов-мишеней и диагностируется в случае, если на фоне постоянного приема трех и более антигипертензивных препаратов, включая

диуретик, в максимально переносимых дозах не удается достичь контроля артериального давления (АД). Ожирение является одним из наиболее частых сопутствующих РАГ состояний. Патофизиологическим механизмом развития РАГ при ожирении, помимо общих генетических факторов, является гиперактивация симпатической нервной системы (СНС), часто сопровождающаяся развитием инсулино- и лептинорезистентности, адипокинового дисбаланса, эндотелиальной дисфункции, актива-

цией низкоинтенсивного воспаления, а также нарушением функции почек. Понимание тесного взаимодействия низкоинтенсивного воспаления с метаболическими нарушениями стало основой для нового термина — «метавоспаление» [4], которое запускает цепочку дальнейших иммунометаболических сдвигов [5].

В настоящее время известно, что жировая ткань (ЖТ) гетерогенна по своему составу, состоит из белых, бурых и бежевых жировых клеток, которые в совокупности с сосудистыми и нервными структурами, предшественниками адипоцитов, перицитами и иммунными клетками составляют белую, бурую и бежевую ЖТ. Жировые депо, обладая собственной эндокринной функцией, играют важную роль в поддержании гомеостаза. Вместе с тем жировая клетчатка может вовлекаться в патогенез целого ряда заболеваний — АГ, сахарный диабет (СД) 2-го типа, атеросклероз, хроническая болезнь почек (ХБП) [6].

ЖТ взрослого человека преимущественно белая и представлена подкожной ЖТ (ПЖТ) и висцеральной ЖТ (ВЖТ) [7]. Как известно, их метаболическая активность существенно отличается [8]. При этом фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП считается именно висцеральный тип ожирения [9].

Паранефральная ЖТ (ПНЖТ), относясь к висцеральному жиру, имеет свои особенности: она богата васкуляризована, содержит большое количество симпатических нервных окончаний, а также анатомически близко расположена к почкам [10], что может ускорять процессы почечного повреждения, а также быть причиной развития резистентных форм АГ. ПНЖТ метаболически более активна даже по сравнению с ВЖТ других локализаций: синтезирует целый ряд цитокинов (интерлейкины 1 β , 6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α)), адипокинов (лептин, адипонектин, резистин) и других биологически активных веществ [11], потенцируя метавоспаление и способствуя тем самым у пациентов с РАГ еще большей симпатической гиперактивации. Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяет с высоким разрешением дифференцировать эктопическую, ПЖТ и ВЖТ и проводить ее количественный анализ [12], что расширяет возможности изучения висцерального ожирения.

Несмотря на появившееся к настоящему времени значительное количество работ касательно влияния ВЖТ и ПЖТ на метаболические и провоспалительные маркеры, данные по-прежнему сильно разнятся, в связи с чем остается не до конца ясным значение жировых депо различных локализаций в патогенезе метаболических и почечных наруше-

ний, особенно в селективных группах больных. Так, взаимосвязи объемов висцеральной и подкожной абдоминальной ЖТ с выраженностью метавоспаления и функцией почек у пациентов с РАГ, отличающихся высокой распространенностью общего ожирения, СД 2-го типа и нефропатии, ранее не рассматривались. Вместе с тем изучение этих взаимосвязей будет способствовать лучшему пониманию патогенеза ассоциированных с ожирением заболеваний, а значит, потенциально даст возможность определить новые терапевтические мишени в их лечении.

В основу данного исследования была положена гипотеза о том, что у больных РАГ жировые депо абдоминальной и паранефральной областей имеют различную степень вовлеченности в развитие метавоспаления, почечной дисфункции и повышение АД.

Цель исследования — изучить возможные связи количественных характеристик жировых депо абдоминальной и паранефральной областей по данным МРТ с метаболическими и иммуновоспалительными показателями, почечной функцией, уровнем АД, а также антропометрическими данными у больных с РАГ.

Материалы и методы

В простое одномоментное одноцентровое исследование включались мужчины и женщины в возрасте 40–80 лет с эссенциальной АГ, резистентной к терапии (согласно национальным рекомендациям) [13], госпитализированные в отделение артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ в период с 2011 по 2021 годы.

Критерии исключения:

1. Симптоматический характер АГ;
2. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 30 мл/мин/1,73м²;
3. Воспалительные заболевания и опухоли почек;
4. Любые острые воспалительные заболевания на момент обследования, прием противовоспалительных препаратов;
5. Наличие имплантированного электрокардиостимулятора, несовместимого с МРТ;
6. Другие сопутствующие заболевания или состояния, не позволяющие выполнить магнитно-резонансное исследование.

Включено 63 пациента с РАГ, клиническая характеристика представлена в таблице 1. Большинство пациентов были в возрасте около 60 лет, с общим и абдоминальным ожирением, при относительно равном соотношении мужчин и женщин. Более

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Показатель	М ± SD, Ме [Q25; Q75], n, %
Мужской пол, n (%)	26 (41,9%)
Возраст, годы (М ± SD)	60 [54; 64]
Масса тела, кг	95 [85; 105]
ИМТ, кг/м ² (М ± SD)	34,1 [31,0; 38,5]
Избыточная масса тела, n (%)	11 (17,7%)
Ожирение 1-й степени, n (%)	22 (35,5%)
Ожирение 2-й степени, n (%)	21 (33,9%)
Ожирение 3-й степени, n (%)	5 (8,1%)
ОТ, см (М ± SD)	108 [102; 113]
Абдоминальное ожирение, n (%)	59 (95,2%)
Продолжительность АГ, годы (М ± SD)	20,2 ± 11,0
ГЛЖ, n (%)	53 (85,4%)
ОНМК в анамнезе, n (%)	5 (8,1%)
САД-24, мм рт. ст. (М ± SD)	157,7 ± 15,4
ДАД-24, мм рт. ст. (М ± SD)	86,3 ± 13,6
ПАД-24, мм рт. ст. (М ± SD)	71,3 ± 14,5
ЧСС-24, уд/мин (М ± SD)	66,3 ± 9,8
СД 2-го типа, n (%)	32 (51,6%)
Глюкоза крови, ммоль/л (М ± SD)	7,2 ± 2,3
НbA _{1c} , % (М ± SD)	7,0 ± 1,5
ИБС, n (%)	38 (61,3%)
ПИКС, n (%)	6 (9,7%)
Креатинин, мкмоль/л	93,3 ± 26,9
рСКФ, мл/мин/1,73м ² (М ± SD)	50,2 [41,0; 56,7]
ХБП С3	19 (30,6%)
Количество постоянно принимаемых антигипертензивных препаратов (М ± SD)	4,3 ± 1,1

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; АГ — артериальная гипертензия; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; САД-24 — среднесуточное систолическое артериальное давление; ДАД-24 — среднесуточное диастолическое артериальное давление; ПАД-24 — среднесуточное пульсовое артериальное давление; ЧСС-24 — среднесуточная частота сердечных сокращений; СД — сахарный диабет; НbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП — хроническая болезнь почек.

чем у половины обследованных больных диагностирован СД 2-го типа, у трети пациентов имела место ХБП СЗ. Каждый пациент получал индивидуально подобранную схему антигипертензивных препаратов в количестве трех и более в максимально переносимых дозах, в 100 % случаев включавшую диуретик.

Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, одобрено локальным Этическим комитетом. Перед включением в исследование каждый пациент подписал форму информированного согласия.

Всем пациентам выполнялись клинические и лабораторно-инструментальные исследования. В общеклинической лаборатории определяли уровень базальной гликемии и креатинина с рСКФ по формуле СКД-ЕРІ. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) измеряли ионообменным способом (наборы BIOCON, Германия). Перед забором крови для определения биомаркеров у пациентов исключались островоспалительные процессы путем оценки уровня лейкоцитов крови, скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка. Образцы крови брали стандартным способом из локтевой вены утром натощак. Кровь забирали в пластиковую пробирку без стабилизатора, после центрифугирования (10 минут при 1000 об/мин) отбирали 1 мл сыворотки для проведения иммуноферментного анализа. Уровни адипонектина и лептина сыворотки определяли наборами Mediagnost (Германия); ФНО-α определяли диагностическими тест-системами ЗАО «Вектор-Бест» (Россия); для измерения высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) использовали наборы Biomerica (Германия). Диапазоны референсных значений изучаемых биохимических показателей, полученные при обследовании условно здоровых доноров, представлены в таблице 2.

МРТ проводилась на томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Т (Titan Vantage, Toshiba, Япо-

ния, 2010) с использованием восьми канальных приемных катушек для всего тела в положении пациента лежа на спине с расположенными вдоль тела руками с синхронизацией по дыханию. Были получены коронарные и аксиальные изображения, взвешенные по T1 и по T2 (TSE), а также с подавлением сигнала от ЖТ (fat saturation, FS).

Область сканирования включала расстояние от купола диафрагмы до входа в малый таз. Обработку изображений выполняли с использованием программных средств 3D Slicer 4.9.0 (2018) и Centricity Universal Viewer v.6.0 (GE, 2020) на базе Центра коллективного пользования «Медицинская геномика». Обведение ЖТ было полуавтоматическим, согласно подобранному диапазону интенсивности магнитно-резонансного сигнала, соответствующего ЖТ. При необходимости вручную вырезались области, попавшие в диапазон интенсивности (содержимое кишечника, чашечно-лоханочная система почек, сосуды). Определяли следующие показатели:

- площадь ВЖТ (S ВЖТ) и площадь ПЖТ (S ПЖТ) измеряли отдельно на аксиальных T2-ВИ на уровне межпозвоночного диска L4-L5 (рис. 1). Вычисление площади выполнялось автоматически с помощью программного обеспечения исходя из количества вокселей, вошедших в диапазон интенсивности МР-сигнала;
- диаметр почки измеряли на аксиальных T1-FS изображениях на уровне почечной вены, как передне-задний размер почки;
- толщину ПНЖТ измеряли на аксиальных T1-FS изображениях на уровне почечной вены как разность диаметра Герота (расстояние между листками фасции Герота) и диаметра почки;
- толщину передней подкожной жировой клетчатки (ПЖК) измеряли на аксиальных T2-ВИ на уровне пупка;
- отношение ПНЖТ/ПЖК.

Инфильтративные изменения ПНЖТ оценивали на T1-FS (рис. 2). В зависимости от их выраженности пациентов делили на группы:

Таблица 2

ДИАПАЗОН НОРМАЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

Показатель	Значение
ФНО-α	Не более 6 пг/мл
вчСРБ	0,068–8,2 мг/л
Лептин	3,7–11,1 нг/мл (для женщин) 2,0–5,6 нг/мл (для мужчин)
Адипонектин	8,2–19,1 нг/мл

Примечание: ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок.

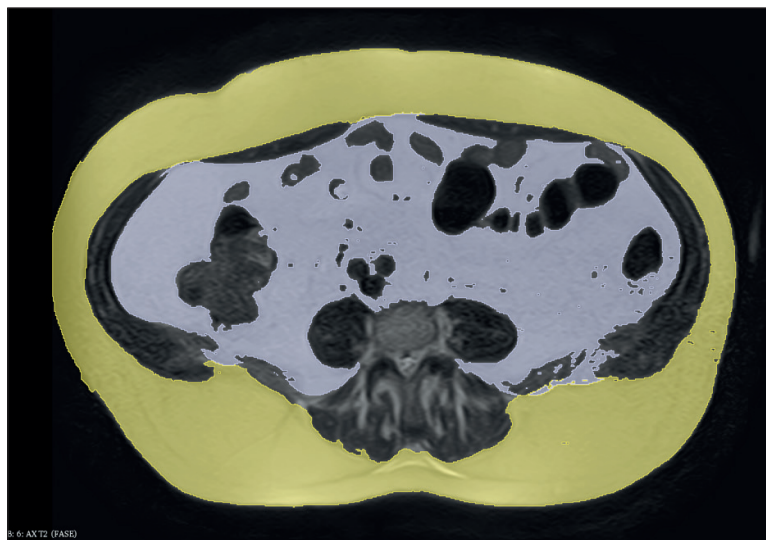


Рисунок 1. Пример полуавтоматического определения площади абдоминальной жировой ткани

Примечание: магнитно-резонансная томография абдоминального жира, аксиальное изображение, взвешенное по T2 на уровне диска L4-L5. Использование программного обеспечения позволило провести автоматический расчет площади подкожной и висцеральной жировой ткани согласно подобранному диапазону интенсивности магнитно-резонансного сигнала, соответствующему жировой ткани. В данном примере желтым цветом окрашена подкожная жировая ткань ($S = 211 \text{ см}^2$), серым цветом окрашена висцеральная жировая ткань ($S = 160 \text{ см}^2$).

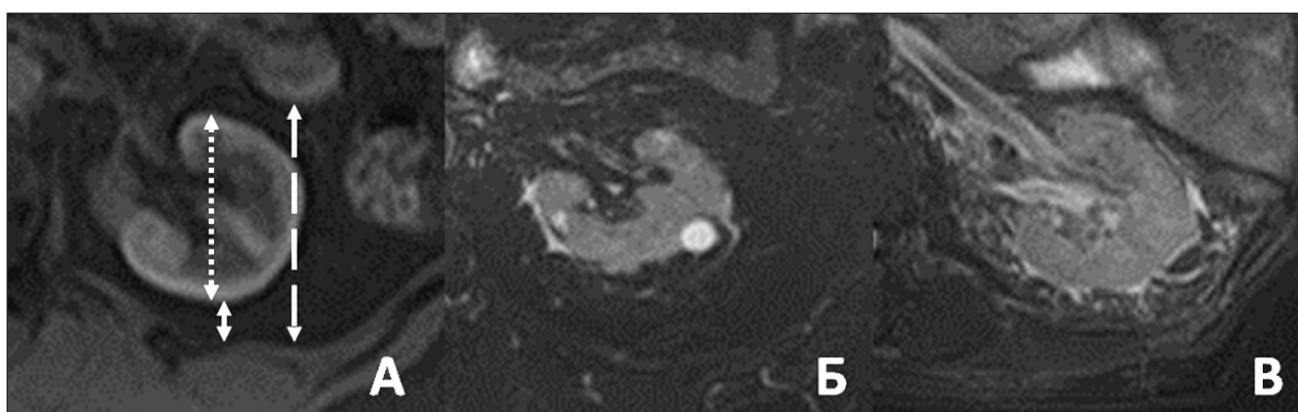


Рисунок 2. Методика измерения паранефральной жировой ткани

Примечание: магнитно-резонансная томография почек, аксиальное изображение T1-FS на уровне левой почечной вены. стрелка с частым пунктиром — диаметр почки; стрелка с редким пунктиром — диаметр фасции Герота; сплошная стрелка — толщина паранефрии (расстояние от задней почечной капсулы до задней брюшной стенки, норма менее 1 см). А — отсутствие изменений (без утолщения паранефрии и без признаков воспаления); Б — легкие изменения (наличие воспалительных тяжей без утолщения паранефрии); В — выраженные изменения (инфильтрация и утолщение паранефрии).

1 — отсутствие изменений (без утолщения паранефрии и без признаков воспаления);

2 — легкие изменения (наличие воспалительных тяжей без утолщения паранефрии);

3 — выраженные (инфильтрация и утолщение паранефрии).

Группу контроля составили 14 условно здоровых добровольцев (средний возраст $53,7 \pm 16,9$ года, 5 мужчин), проходивших МРТ поясничного отдела позвоночника в амбулаторном порядке. Согласно устному опросу перед исследованием, анамнеза

гипертонической болезни, ХБП и ожирения не выявлено.

Статистическая обработка производилась в программе STATISTICA 10,0. Гипотеза о гауссовом распределении проверялась критерием Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения выборки данные представлялись в виде среднего значения со среднеквадратичным отклонением ($M \pm SD$), а сравнение данных в таких выборках — с помощью t-критерия Стьюдента. При отсутствии согласия с нормальным законом распределения данные пред-

ставлялись в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q25; Q75]), для определения значимости межгрупповых различий использовался тест Манна-Уитни, при сравнении трех групп — тест Краскела-Уоллиса, для оценки динамики показателей — тест Уилкоксона. Оценка корреляций осуществлялась с использованием непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия величин оценивались как значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Особенности локальных жировых депо у больных резистентной артериальной гипертензией

На рисунке 3 приведены средние значения оцениваемых параметров ЖТ в изучаемой группе боль-

ных РАГ, демонстрирующие увеличение размеров всех жировых депо абдоминальной и паранефральной областей у данной группы пациентов по сравнению с референсными значениями этих параметров у условно здоровых добровольцев. Примечательно, что при сравнении линейных размеров ЖТ значимые различия были выявлены только для толщины паранефрального жирового депо, а наиболее значимое увеличение размеров отмечалось со стороны висцерального компонента, что привело к существенному изменению отношения ПНК/ПЖК в большую сторону по сравнению с условной нормой.

Степень выраженности инфильтративных изменений ПНЖТ у обследованных пациентов с РАГ распределилась следующим образом:

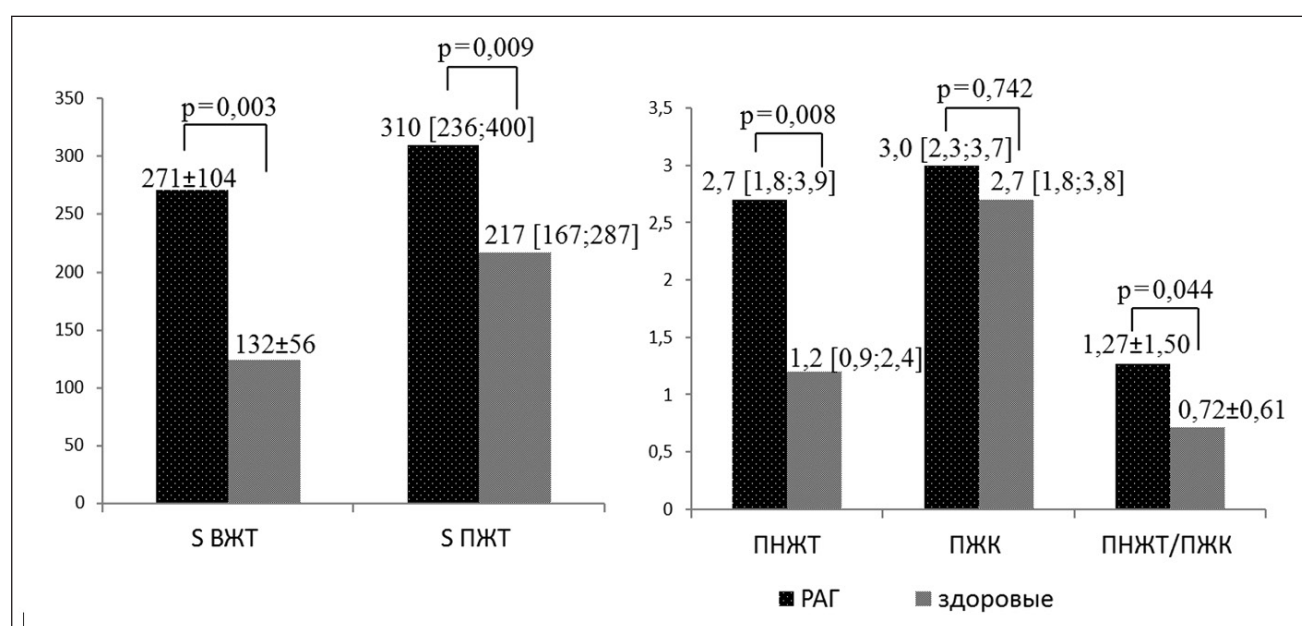


Рисунок 3. Сравнение количественных показателей жировых депо у больных резистентной артериальной гипертензией и здоровых добровольцев

Примечание: S ВЖТ — площадь висцеральной жировой ткани (см²); S ПЖТ — площадь подкожной жировой ткани (см²); ПНЖТ — паранефральная жировая ткань (см); ПЖК — подкожная жировая клетчатка (см); РАГ — резистентная артериальная гипертензия.

Таблица 3

КОРРЕЛЯЦИИ ПАРАМЕТРОВ ЖИРОВЫХ ДЕПО АБДОМИНАЛЬНОЙ И ПАРАНЕФРАЛЬНОЙ ОБЛАСТЕЙ С АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

Показатель	S ВЖТ (см ²)	S ПЖТ (см ²)	Толщина ПНЖТ (см)	Толщина ПЖК (см)	ПНЖТ/ПЖК
Масса тела, кг	0,46	0,40	0,44		0,35
ИМТ, кг/м ²	0,36	0,74		0,49	
ОТ, см	0,50	0,57	0,41		

Примечание: S ВЖТ — площадь висцеральной жировой ткани; S ПЖТ — площадь подкожной жировой ткани; ПНЖТ — паранефральная жировая ткань; ПЖК — подкожная жировая клетчатка; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии.

- инфильтративные изменения отсутствуют (1-я группа) — 22 человека (34,9 %);
- легкие изменения (2-я группа) — 23 человека (37,1 %);
- выраженные изменения (3-я группа) — 18 человек (28,6 %).

Взаимосвязи жировых депо с антропометрическими данными

При корреляционном анализе количественных характеристик жировых депо с антропометрическими показателями было обнаружено, что увеличение массы тела, а также выраженности общего и абдоминального ожирения было тесно взаимосвязано с возрастанием показателей ПЖТ и ВЖТ по данным МРТ (табл. 3). При этом толщина ПНЖТ коррелировала только с массой тела пациента и выраженностью абдоминального ожирения, тогда как толщина ПЖК в большей степени ассоциирована с индексом массы тела (ИМТ).

В таблице 4 представлены параметры жировых депо в зависимости от величины ИМТ. Постепенное их увеличение по мере возрастания ИМТ прослеживается довольно отчетливо, однако для соотношения ПЖТ и ВЖТ (ПНЖТ/ПЖК) подобной закономерности не наблюдается, что говорит о фенотипически различных типах ожирения внутри группы пациентов с сопоставимым ИМТ.

Показатели метавоспаления и их взаимосвязи с жировыми депо

Средние значения исследуемых биохимических показателей представлены в таблице 5. Очевидно, что в группе пациентов со средним ИМТ 34,1 кг/

м² наблюдалось существенное повышение уровня лептина относительно условной нормы.

Согласно таблице 6, увеличение жировых депо коррелировало с повышением содержания в крови всех провоспалительных цитокинов. Помимо этого, уровень ФНО-α коррелировал с ИМТ и ОТ. При этом увеличение S ПЖТ и ИМТ, а также снижение отношения размеров ПНЖТ и ПЖТ, отражающее увеличение последней, имело дополнительную связь с сывороточной концентрацией лептина.

Взаимосвязей параметров ЖТ с показателями углеводного обмена (уровнями базальной гликемии, HbA_{1c}), а также уровнем адипонектина обнаружено не было.

Структурно-функциональные изменения почек и их взаимосвязи с количественными показателями жировых депо и маркерами воспаления

Средние размеры почек в группе больных РАГ составили 5,5 [5,0; 6,0] см и не зависели от ИМТ. У пациентов с нормальной, избыточной массой тела и ожирением I, II, и III степени размеры почек составили соответственно 5,4 [4,9; 5,7] см, 5,4 [4,6; 5,7] см, 5,5 [5,1; 5,9] см, 6,1 [5,4; 6,2] см и 5,0 [5,0; 5,2] см. Документирована закономерная ассоциация уменьшения размеров почки и снижения рСКФ ($r = 0,36$).

Состояние фильтрационной функции почек не зависело от параметров ПЖТ, однако имело обратную связь с толщиной ПНЖТ ($r = -0,28$) (рис. 4), а также с уровнем ФНО-α ($r = -0,31$). Уровень креатинина, помимо толщины ПНЖТ ($r = 0,43$), был также связан с S ВЖТ ($r = 0,32$).

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ ИЗУЧАЕМЫХ ПАРАМЕТРОВ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Показатель M ± SD, Me [Q15; Q45]	ИМТ < 25 кг/м ² (норма) N = 11	ИМТ 25–29,9 кг/м ² (избыток) N = 11	ИМТ 30–34,9 кг/м ² (ожирение 1 ст.) N = 22	ИМТ 35–39,9 кг/м ² (ожирение 2 ст.) N = 21	ИМТ > 40 кг/м ² (ожирение 3 ст.) N = 5
S ВЖТ, см ²	202,9 ± 85,7	194,4 ± 87,3	261,3 ± 79,5	313,1 ± 118,0	296,5 ± 31,2
S ПЖТ, см ²	196,5 [127,0; 221,0]	196,5 [127,0; 221,0]	292,5 [251,0; 359,0]	344,5 [310,0; 400,0]	495,0 [416,5; 400,0]
Толщина ПНЖТ, см	1,8 [1,3; 2,7]	1,4 [1,3; 2,7]	2,9 [2,0; 4,1]	2,7 [1,9; 4,1]	3,5 [3,1; 4,1]
Толщина ПЖК, см	2,2 [1,8; 2,4]	2,2 [1,8; 2,8]	3,2 [2,4; 3,9]	2,9 [2,5; 3,4]	3,9 [3,9; 4,1]
ПНЖТ/ПЖК	1,00 ± 0,66	0,93 ± 0,70	1,64 ± 2,22	1,25 ± 1,06	0,81 ± 0,28

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; S ВЖТ — площадь висцеральной жировой ткани; S ПЖТ — площадь подкожной жировой ткани; ПНЖТ — паранефральная жировая ткань; ПЖК — подкожная жировая клетчатка.

Таблица 5

СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Показатель	M ± SD, Me [Q15; Q45]
ФНО-α, пг/мл	4,19 ± 3,35
вчСРБ, мг/л	3,41 ± 2,83
Лептин, нг/мл	41,95 [22,39; 57,79]
Адипонектин, пг/мл	6,65 ± 3,64

Примечание: ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок.

Таблица 6

КОРРЕЛЯЦИИ МАРКЕРОВ МЕТАВОСПАЛЕНИЯ С ИЗУЧАЕМЫМИ ПАРАМЕТРАМИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ

Показатель	S ВЖТ (см²)	S ПЖТ (см²)	Толщина ПНЖТ (см)	Толщина ПЖК (см)	ПНЖТ/ПЖК	ИМТ	ОТ
ФНО-α, пг/мл	0,31	0,43				0,32	0,38
вчСРБ, мг/л		0,30	0,34	0,34			
Лептин, нг/мл		0,60		0,69	-0,39	0,51	

Примечание: S ВЖТ — площадь висцеральной жировой ткани; S ПЖТ — площадь подкожной жировой ткани; ПНЖТ — паранефральная жировая ткань; ПЖК — подкожная жировая клетчатка; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок.

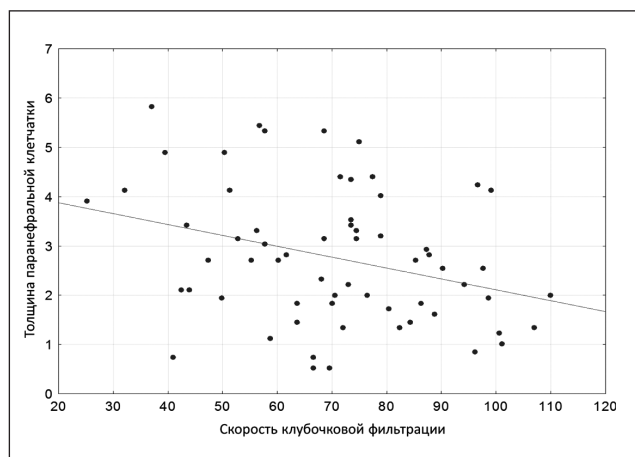


Рисунок 4.
Корреляция расчетной скорости клубочковой фильтрации с толщиной паранефральной жировой ткани, $r = -0,28$, $p = 0,0283$

Взаимосвязи жировых депо с параметрами артериального давления

Среднесуточные показатели систолического АД (САД) не имели прямых корреляций с размерами жировых депо абдоминальной и паранефральной областей, однако были обнаружены корреляции S ВЖТ с уровнями диастолического АД ($r = -0,25$) и пульсового АД (ПАД) ($r = 0,30$).

В зависимости от степени выраженности инфильтративных изменений ПНЖТ обследованные пациенты составили 3 группы — с выраженными, легкими изменениями и без них. Антропометрические, клинические и биохимические характеристики групп представлены в таблице 7.

Как видно из таблицы 7, появление и нарастание инфильтративных изменений ПНЖТ было сопряжено с увеличением возраста, массы тела, ИМТ и ОТ, уровня креатинина и ПАД. При этом статистически значимо группа 3 отличалась от остальных пациентов более старшим возрастом ($p = 0,003$), большей ОТ ($p = 0,020$), более высоким уровнем креатинина ($p = 0,037$); в группе 2 отмечался самый высокий уровень ФНО-α ($p = 0,014$). Закономерно, что пациенты без инфильтративных изменений отличались от остальных больных более молодым возрастом, более низким уровнем ПАД ($66,6 \pm 9,2$ против $74,1 \pm 17,1$ мм рт. ст., $p = 0,048$), креатинина ($82,5 \pm 16,2$ против $98,9 \pm 29,6$ мкмоль/л, $p = 0,019$) и ФНО-α ($2,57 \pm 1,68$ против $5,15 \pm 3,40$ нг/мл, $p = 0,010$).

Для исключения сопряженных факторов влияния на размеры жировых депо был проведен множественный регрессионный анализ, документировавший независимость обнаруженных количественных связей от продолжительности АГ, массы тела, возраста пациентов и состояния углеводного обмена.

Таблица 7

**АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ГРУПП ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ
ИЗМЕНЕНИЙ ПАРАНЕФРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ**

Показатель M ± SD, Me [Q15; Q45]	Без инфильтративных изменений ПНЖТ (n = 22)	Легкие инфильтративные изменениями ПНЖТ (n = 23)	Выраженные инфильтративные изменениями ПНЖТ (n = 18)
Возраст, годы	53,5 [48,0; 60,0]	60 [54; 62]	63 [60; 66]
Масса тела, кг	89 [78; 95]	95 [85; 108]	100 [95; 106]
ИМТ, кг/м ²	33,8 [27,8; 35,6]	34,9 [31,0; 39,1]	36,3 [32,7; 39,5]
ОТ, см	103 [97; 109]	108 [104; 115]	110,5 [105; 121]
САД-24, мм рт. ст.	158,1 ± 15,1	157,4 ± 17,7	157,9 ± 13,1
ДАД-24, мм рт. ст.	91,6 ± 14,6	84,8 ± 11,2	82,8 ± 14,2
ПАД-24, мм рт. ст.	66,6 ± 9,2	72,5 ± 18,0	76,3 ± 13,3
Креатинин, мкмоль/л	82,5 ± 16,2	94,4 ± 27,5	104,6 ± 31,8
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	74,5 [64,0; 94,6]	70,7 [55,6; 85,6]	71,1 [51,6; 75,0]
Глюкоза, ммоль/л	6,8 ± 1,9	7,7 ± 3,0	7,1 ± 1,5
HbA _{1c} , %	7,0 [5,0; 9,0]	6,7 [6,2; 7,5]	6,7 [5,9; 7,9]
ФНО-α, пг/мл	2,57 ± 2,52	5,70 ± 3,56	4,46 ± 3,19
вчСРБ, мл/л	4,10 ± 3,03	3,45 ± 3,34	2,51 ± 1,56
Лептин, нг/мл	41,95 [22,39; 66,37]	45,50 [37,13; 57,79]	36,53 [15,63; 49,14]
Адипонектин, пг/мл	6,95 ± 3,72	6,42 ± 4,51	6,57 ± 2,54

Примечание: ПНЖТ — паранефральная жировая ткань; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД-24 — среднесуточное систолическое артериальное давление; ДАД-24 — среднесуточное диастолическое артериальное давление; ПАД-24 — среднесуточное пульсовое артериальное давление; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок.

Обсуждение

Хорошо известно, что ожирение ассоциировано с целым рядом заболеваний — АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС), СД 2-го типа, ХБП. В том числе ожирение является одним из наиболее частых состояний, сопровождающих РАГ [14]. В настоящее время получены убедительные свидетельства того, что, как и РАГ, центральное ожирение сопровождается повышением активности СНС. Так, методом микронейрографии периферических симпатических нервов показана симпатическая гиперактивация у лиц с абдоминальным ожирением и АГ, в том числе РАГ, вне зависимости от ИМТ [15]. Это объясняется тем, что ВЖТ, являясь эндокринным органом, продуцирует целый ряд биологически активных веществ, стимулирующих СНС через гиперлептин- и гиперинсулинемию [16], а также через активацию низкоинтенсивного воспаления, то есть индуцируя метавоспаление.

В представленной работе впервые описаны особенности жировых депо у больных РАГ в виде увеличения площадей как ВЖТ, так и ПЖТ. Следует отметить, клинический портрет обследованных нами больных в целом соответствовал фенотипу больных РАГ в виде среднего возраста, близкого к пожилому, высокой частоты ожирения, СД 2-го типа, ХБП и повышенных значений ПАД как маркера сосудистой жесткости [17].

Взаимосвязи параметров ПНЖТ, измеренных с использованием метода мультиспиральной компьютерной томографии, с антропометрическими показателями ранее были изучены в работе В. И. Подзолкова и соавторов [18]. Так, толщина ПНЖТ в данной работе соотносилась с ИМТ (была большей у пациентов с ожирением) и ОТ (коэффициент корреляции $r > 0,5$). Аналогичные множественные взаимосвязи документированы и в работах других авторов [19, 20].

Результаты нашего исследования согласуются с данными литературы. Прослеживалось увеличение размеров большинства жировых депо абдоминальной и паранефральной областей при увеличении степени ожирения. Тем не менее ИМТ в большей степени соотносился с подкожным жиром, в то время как ОТ — с висцеральным. Кроме того, отсутствие связи между отношением ПНЖТ/ПЖК от ИМТ подчеркивает разнородность фенотипов ожирения, не всегда зависящую от величины ИМТ, в связи с чем еще более актуальной представляется количественная оценка различных жировых депо с использованием точных визуализирующих методик.

Данные о взаимосвязях параметров ЖТ с метаболическими показателями у различных групп пациентов довольно широко представлены в литературе. Так, в работе М. Guenther и соавторов (2014) большие уровни адипонектина были ассоциированы с возрастанием отношения ПЖТ/ВЖТ у пациентов с семейным анамнезом ожирения, что говорит о зависимости синтеза этого адипокина от объема ЖТ и от ее распределения [21]. Также в данной работе ИМТ был прямо взаимосвязан с уровнем лептина и обратно взаимосвязан с уровнем адипонектина. Определение биохимических маркеров непосредственно в ЖТ может объяснять более сильные корреляции с адипокинами в сравнении с нашими результатами, где адипонектин не был взаимосвязан с изучаемыми жировыми депо.

Однако полученные нами данные во многом согласуются с ранее описанными связями объема ПЖТ с уровнем лептина и отсутствием таковых с уровнем адипонектина у пациентов с хронической ИБС [22]. В данной работе значимых корреляций параметров абдоминальной ЖТ с гликемией и уровнем гликированного гемоглобина также выявлено не было, в отличие от исследования И. В. Логачевой с коллегами (2020), изучавших мужчин с ИБС и АГ [23].

Уровень лептина в нашем исследовании вообще был взаимосвязан только с показателями ПЖК, что соответствует представлению о продукции лептина именно этой тканью и совпадает с ранее полученными данными I. J. Neeland и соавторов (2013), опиравшихся в своем исследовании также на показатели МРТ [24]. Таким образом, можно предполагать, что увеличение подкожной абдоминальной ЖТ у пациентов с ожирением ассоциировано с метаболическим риском.

Как известно, ЖТ способна синтезировать ряд провоспалительных цитокинов [6], а именно интенсификация иммуновоспалительных процессов при ожирении является одной из причин гиперсимпати-

котонии и развития резистентности АГ к терапии. Понимание роли тех или иных жировых депо в патогенезе метавоспаления может помочь определить фенотип ожирения с наибольшим риском развития РАГ, а, следовательно, и сердечно-сосудистых осложнений. Вместе с тем в нашем исследовании обнаружены взаимосвязи провоспалительных маркеров с параметрами как висцеральной, так и ПЖТ. Выявленные корреляции уровня ФНО- α со стандартными антропометрическими показателями (ИМТ и ОТ), а также лептина с подкожным жиром и ИМТ подтверждают значение тех и других жировых депо в развитии метавоспаления у пациентов с РАГ. И. Д. Беспалова и соавторы (2014) также продемонстрировали гораздо большие уровни вчСРБ у пациентов с метаболическим синдромом по сравнению со здоровой группой без ожирения [25].

Вовлеченностью низкоинтенсивного воспаления в патогенез ХБП [26] объясняется корреляция рСКФ и ФНО- α . Размеры почек соотносятся с их функцией очевидно ввиду большего количества функционирующих нефронов. Однако, что касается параметров ЖТ, как креатинин, так и рСКФ были взаимосвязаны только с висцеральным ее компонентом.

Висцеральному жиру вообще придается большее клиническое значение, нежели подкожному. Скопление жировой клетчатки вокруг внутренних органов — сосудов, сердца, печени, почек — объединяют термином «эктопическая жировая ткань»; ее роль в нарушении функции органа, который она окружает, активно изучается. Хотя нельзя отрицать тот факт, что локальные эффекты эктопического жира непременно сопровождаются и системными.

Значимость эпикардальной и периваскулярной ЖТ заключается прежде всего в инициации атерогенеза [26, 28], последняя участвует также в патогенезе АГ [29], отложение жира вокруг печени и скелетных мышц способствует метаболическим нарушениям при СД 2-го типа [30], а увеличение ПНЖТ связывают с нарушением почечной функции.

Околопочечный жир расположен между почечной капсулой и фасцией Герота, в паренхиме почек и почечном синусе (хотя последнюю локализацию в большей степени можно отнести к периваскулярной ЖТ, ассоциированной с АГ).

Одним из механизмов формирования почечной патологии при висцеральном ожирении служит синтез ВЖТ и ПНЖТ большого количества жирных кислот, метаболиты которых оказывают прямое липотоксическое действие на почки, а также вызывают эндотелиальную дисфункцию [31]. Немаловажный вклад в формирование ХБП вносят маркеры метавоспаления, также синтезируемые ПНЖТ.

Так, избыток цитокинов и адипокинов приводит к развитию оксидативного стресса, инфильтрации макрофагами внеклеточного матрикса, пролиферации гломерулярных эндотелиальных клеток, ремоделированию почечных сосудов, дисфункции эндотелия и повышению активности почечной СНС. Метаболические нарушения, сопровождающие избыток ПНЖТ, также всегда сопровождаются повреждением почек [31].

В нашем исследовании выявлена обратная корреляция рСКФ с толщиной ПНЖТ, а уровень креатинина соотносился не только с толщиной ПНЖТ, но и с S ВЖТ. Ассоциации рСКФ с паранефральным жиром ранее были отмечены и другими авторами: в исследовании G. Geraci и соавторов (2018) снижение почечной функции у пациентов с АГ было ассоциировано с увеличением толщины паранефрального жира по данным ультразвукового исследования, однако не зависело, как и в нашем случае, от антропометрических показателей [32]. Y. Fang и соавторы (2020) отметили аналогичную закономерность у больных СД 2-го типа [20], что также согласуется с нашими данными, ведь таких пациентов в нашем исследовании было более половины.

Одна из локализаций околопочечной ЖТ — жир в проекции почечного синуса — по сути, может быть отнесена к периваскулярной ЖТ и при своем увеличении является предиктором развития АГ и атеросклероза [6]. Жир почечного синуса окружает почечную артерию, вену и лимфатические сосуды и, сдавливая их, может вести к повышению гидростатического давления в почках, уменьшению внутривисцерального кровотока, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, соответственно, АГ [33], вызывая дальнейшее почечное повреждение [34].

Однако, помимо ЖТ почечного синуса, в литературе также описана связь уровня АД и толщины ПНЖТ, измеренной с использованием ультразвукового метода, у пациентов с морбидным ожирением. Авторы отметили также снижение уровня АД у пациентов на фоне уменьшения объемов ПНЖТ после оперативного вмешательства [35]. В нашем исследовании S ВЖТ коррелировала не с САД, а с ПАД. Как известно, уровень ПАД отражает жесткость сосудистой стенки, механизмы формирования которой тесно связаны с факторами патологического влияния избыточной ВЖТ (воспаление, оксидативный стресс и другое). Как правило, ПАД повышается с возрастом, но, кроме того, с возрастом происходит перераспределение жировой клетчатки в виде преимущественного накопления ВЖТ и снижения объема подкожных депо

[36], что не противоречит выявленным ассоциациям. Связь сосудистой жесткости с распределением ЖТ подтверждается также в работе Н. К. Брель и соавторов (2021), наблюдавших прямую связь коронарного кальция и индекса отношения ВЖТ к ПЖТ, но не ИМТ [37].

В отсутствии связей параметров ПНЖТ с САД в нашем случае могут играть роль особенности пациентов с неконтролируемой РАГ, получавших многокомпонентную антигипертензивную терапию.

Считается, что не только увеличение объема, но и морфологические изменения ЖТ ведут к развитию ее дисфункции, сопровождающейся синтезом большого числа провоспалительных, протромботических и проатерогенных цитокинов [38, 39]. Так, в нашем исследовании нарастание инфильтративных изменений сопровождалось повышением уровня ФНО- α , но не вЧСРБ, что может объясняться непосредственным синтезом первого компонентами ЖТ, тогда как вЧСРБ является более общим индикатором системного воспалительного процесса.

Нарастание изменений ПНЖТ ассоциировано не только с увеличением антропометрических показателей, связанных с ожирением, но также с возрастом пациентов. Повышение ПАД, зачастую сопровождающее старение, также наблюдавшееся на фоне усиления инфильтративных изменений ПНЖТ, может быть косвенным отражением повышения сосудистой жесткости из-за активизации иммунновоспалительных процессов с развитием эндотелиальной дисфункции на фоне увеличения объемов ЖТ у пациентов с РАГ. Таким же образом, вероятно, объясняются повышение уровня креатинина и тенденция к снижению рСКФ — как возрастными изменениями, так и нарастанием воспалительной активности.

Заключение

Таким образом, в данном исследовании впервые у пациентов с РАГ с использованием МРТ проведена оценка количественных параметров абдоминальной и паранефральной жировой клетчатки в сопоставлении с антропометрическими данными, маркерами метавоспаления, структурно-функциональным состоянием почек, а также уровнем АД. Показано, что количественные показатели абдоминальной ЖТ имеют тесные связи с выраженностью иммунного воспаления, тогда как увеличение размеров жировой клетчатки в паранефральной области дополнительно сопряжено со снижением фильтрационной функции почек. Документированная корреляция увеличения висцерального жирового депо с возрастанием ПАД может отражать патогенетическую

связь висцерального ожирения с повышением сосудистой жесткости, во многом реализуемую через процессы хронического низкоинтенсивного воспаления.

Нужно отметить такие преимущества использованного метода МРТ в оценке параметров абдоминального жира, как точность, отсутствие лучевой нагрузки, возможность отсроченной постпроцессинговой обработки изображений. Предметом дальнейших исследований может стать МРТ-оценка параметров ПНЖТ в селективных группах с РАГ и СД 2-го типа, РАГ и ХБП, РАГ и ИБС, учитывая патогенетическую роль ЖТ в развитии этих заболеваний. Несомненный интерес представляет изучение влияния коррекции висцерального ожирения на функцию почек, изменения иммунометаболических показателей, уровень АД, в том числе после инвазивных нейромодулирующих воздействий, учитывая патогенетическую роль СНС в развитии этих нарушений, а также установленную связь дисфункции ЖТ с недостижением нормотензии на фоне медикаментозной терапии [40]. Особую актуальность эти стратегии приобретают у больных РАГ, при которой ожирение, сопряженное с гиперактивацией СНС, является наиболее частой причиной резистентности к медикаментозной терапии, а модуляция симпатической активности при помощи эндоваскулярных вмешательств демонстрирует существенную антигипертензивную эффективность [41].

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках темы научно-исследовательской работы № 122020300043–1 «Молекулярно-клеточные механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний ишемического и неишемического генеза. Фундаментальные аспекты реализации органопротективных эффектов лечебных вмешательств».
/ The work was carried out within the framework of the research topic No. 122020300043–1 “Molecular and cellular mechanisms of the development of cardiovascular diseases of ischemic and non-ischemic genesis. Fundamental aspects of the implementation of organoprotective effects of medical interventions”.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В., Шальнова С. А., Яровая Е. Б., Конради А. О. и др. Распространенность факторов рисков сердечно-сосудистых заболеваний в Российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;54(10):4–12. doi:10.18565/cardio.2014.10.4-12 [Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, Shalnova SA, Yarovaya EB, Konradi AO et al. The prevalence of risk factors of cardiovascular diseases in the Russian population of patients with arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2014;54(10):4–12. doi:10.18565/cardio.2014.10.4-12. In Russian].
2. Киргизова М. А., Баталов Р. Е., Татарский Б. А., Попов С. В. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: современное представление о патогенезе, диагностике и лечении. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;34(3):13–20. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-3-13-20 [Kirgizova MA, Batalov RE, Tatarsky BA, Popov SV. Atrial fibrillation and hypertension: current understanding of the pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Siberian J Clin Experiment Med*. 2019;34(3):13–20. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-3-13-20. In Russian].
3. NCD. Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19,1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37–55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5
4. Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Res*. 2021;117(2):423–434. doi:10.1093/cvr/cvaa217
5. Романцова Т. И., Сыч Ю. П. Иммунометаболизм и мета-воспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(4):3–17. doi:10.14341/omet12218 [Romantsova TR, Sych Yu P. Immunometabolism and metaflammation in obesity. *Obes Metabol*. 2019;16(4):3–17. doi:10.14341/omet12218. In Russian].
6. Grigoraş A, Balan RA, Căruntu ID, Giuşcă SE, Lozneanu L, Avadanei RE et al. Perirenal adipose tissue-current knowledge and future opportunities. *J Clin Med*. 2021;10(6):1291. doi:10.3390/jcm10061291.
7. Baer PC, Koch B, Hickmann E, Schubert R, Cinatl JJ, Hauser IA et al. Characterization, differentiation and immunomodulatory capacity of mesenchymal stromal/stem cells from human perirenal adipose tissue. *Cells*. 2019;8(11):1346. doi:10.3390/cells8111346
8. Lind L, Strand R, Kullberg J, Ahlström H. Cardiovascular-related proteins and the abdominal visceral to subcutaneous adipose tissue ratio. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(2):532–539. doi:10.1016/j.numecd.2020.09.010
9. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(4):364–373.
10. Jespersen NZ, Feizi A, Andersen ES, Heywood S, Hattel HB, Dagaard S et al. Heterogeneity in the perirenal region of humans suggests presence of dormant brown adipose tissue that contains brown fat precursor cells. *Mol Metab*. 2019;24:30–43. doi:10.1016/j.molmet.2019.03.005
11. Liu BX, Sun W, Kong XQ. Perirenal fat: a unique fat pad and potential target for cardiovascular disease. *Angiology*. 2019;70(7):584–593. doi:10.1177/0003319718799967
12. Окорок П. Л., Васюкова О. В., Воронцов А. В. Методы оценки количества и распределения жировой ткани в организме и их клиническое значение. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60(3):53–58. doi:10.14341/probl201460353-58 [Okorokov PL, Vasyukova OV, Vorontsov AV. The methods for the characteristic of adipose tissue in the organism and their clinical significance. *Probl Endocrinol*. 2014;60(3):53–58. doi:10.14341/probl201460353-58. In Russian].

13. 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. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russ J Cardiol. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
14. Bangalore S, Davis BR, Cushman WC, Pressel SL, Muntner PM, Calhoun DA et al; ALLHAT Collaborative Research Group. Treatment-resistant hypertension and outcomes based on randomized treatment group in ALLHAT. *Am J Med*. 2017;130(4):439–448.e9. doi:10.1016/j.amjmed.2016.10.002.
15. Grassi G, Biffi A, Seravalle G, Trevano FQ, Dell’Oro R, Corrao G et al. Sympathetic neural overdrive in the obese and overweight state meta-analysis of published studies. *Hypertension*. 2019;74(2):349–358. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12885
16. Орехов А. Ю., Каражанова Л. К. Роль симпатической нервной системы при резистентной артериальной гипертензии: патофизиологические и клинические аспекты. Артериальная гипертензия. 2022;28(4):348–356. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-348-356 [Orekhov AY, Karazhanova LK. The role of the sympathetic nervous system in resistant hypertension: pathophysiological and clinical aspects. *Arterial’naya Giper-tenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(4):348–356. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-348-356. In Russian].
17. Brant LCC, Passaglia LG, Pinto-Filho MM, de Castilho FM, Ribeiro ALP, Nascimento BR. The burden of resistant hypertension across the world. *Curr Hypertens Rep*. 2022;24(3):55–66. doi:10.1007/s11906-022-01173-w
18. Подзолков В. И., Брагина А. Е., Осадчий К. К., Родионова Ю. Н., Чаютина Д. А. Паранефральная жировая ткань: частота паранефрального ожирения и связь с антропометрическими индексами ожирения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2022;18(5):516–521. doi:10.20996/1819-6446-2022-09-04 [Podzolkov VI, Bragina AE, Osadchii KK, Rodionova JN, Bayutina DA. Pararenal fat tissue: rate of pararenal obesity and relation with anthropometric indices of obesity. *Rat Pharmacother Cardiol*. 2022;18(5):516–521. doi:10.20996/1819-6446-2022-09-04. In Russian].
19. Блинова Н. В., Жернакова Ю. В., Азимова М. О., Андреевская М. В., Чазова И. Е. Влияние системных и эктопических жировых депо на состояние функции почек. Системные гипертензии. 2022;19(4):5–15. doi:10.38109/2075-082X-2022-4-5-15 [Blinova NV, Zhernakova YuV, Azimova MO, Andreevskaya MV, Chazova IE. The influence of systemic and ectopic fat depots on the state of kidney function. *Syst Hypertens*. 2022;19(4):5–15. doi:10.38109/2075-082X-2022-4-5-15. In Russian].
20. Fang Y, Xu Y, Yang Y, Liu C, Zhao D, Ke J. The relationship between perirenal fat thickness and reduced glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2020;2020:6076145. doi:10.1155/2020/6076145.
21. Guenther M, James R, Marks J, Zhao S, Szabo A, Kidambi S. Adiposity distribution influences circulating adiponectin levels. *Transl Res*. 2014;164(4):270–277. doi:10.1016/j.trsl.2014.04.008
22. Рюмшина Н. И., Кошельская О. А., Кологривова И. В., Харитонов О. А., Насекина К. А., Усов В. Ю. Магнитно-резонансная томографическая оценка абдоминальной жировой ткани и состояние брюшной аорты у пациентов с ишемической болезнью сердца: связь с нарушениями метаболизма. Бюллетень сибирской медицины. 2021;20(3):95–104. doi:10.20538/1682-0363-2021-3-95-104 [Ryumshina NI, Koshelskaya OA, Kologrivova IV, Kharitonova OA, Nasekina KA, Ussov VYu. MRI assessment of the abdominal adipose tissue and the state of the abdominal aorta in patients with coronary artery disease: association with metabolic disorders. *Bull Siberian Med*. 2021;20(3):95–104. doi:10.20538/1682-0363-2021-3-95-104. In Russian].
23. Логачева И. В., Рязанова Т. А., Макарова В. Р. Роль интраабдоминальной жировой ткани в развитии коморбидной кардиальной патологии у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;2(39):33–42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0005 [Logacheva IV, Ryzanova TA, Makarova VR. The role of intraabdominal adipose tissue in patients with comorbid cardiac pathology with overweight and obesity. *Atheroscler Dyslipidem*. 2020;2(39):33–42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0005. In Russian].
24. Neeland IJ, Ayers CR, Rohatgi AK, Turer AT, Berry JD, Das SR et al. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(9):E439–E447. doi:10.1002/oby.20135
25. Беспалова И. Д., Рязанцева Н. В., Калюжин В. В., Дзюман А. Н., Осиков И. А., Медянцева Ю. А. и др. Клинико-морфологические параллели при абдоминальном ожирении. Сибирский научный медицинский журнал. 2014;34(4):51–57 [Bespalova ID, Ryazantseva NV, Kalyuzhin VV, Dzyuman AN, Osikhov IA, Medyantseva YuA et al. Clinicomorphological parallels in abdominal obesity. *Siberian Sci Med J*. 2014;34(4):51–57. In Russian].
26. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2015;39(1–3):84–92. doi:10.1159/000368940
27. Кошельская О. А., Суслова Т. Е., Кологривова И. В., Марголис Н. Ю., Журавлева О. А., Харитонов О. А. и др. Толщина эпикардиальной жировой ткани и биомаркеры воспаления у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с выраженностью коронарного атеросклероза. Российский кардиологический журнал. 2019;24(4):20–26. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-20-26 [Koshelskaya OA, Suslova TE, Kologrivova IV, Margolis NYu, Zhuravleva OA, Kharitonova OA et al. Epicardial fat thickness and biomarkers of inflammation in patients with stable coronary artery disease: correlation with the severity of coronary atherosclerosis. *Russ J Cardiol*. 2019;24(4):20–26. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-20-26. In Russian].
28. Ким О. Т., Дадаева В. А., Королев А. И., Драпкина О. М. Периваскулярная жировая ткань в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2021;26(11):4567. doi:10.15829/1560-4071-2021-4567 [Kim OT, Dadaeva VA, Korolev AI, Drapkina OM. Perivascular adipose tissue in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Russ J Cardiol*. 2021;26(11):4567. doi:10.15829/1560-4071-2021-4567. In Russian].
29. Stieber C, Malka K, Boucher JM, Liaw L. Human perivascular adipose tissue as a regulator of the vascular microenvironment and diseases of the coronary artery and aorta. *J Cardiol Cardiovasc Sci*. 2019;3(4):10–15. doi:10.29245/2578-3025/2019/4.1174
30. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *Int J Mol Sci*. 2019;13(20(9)):2358. doi:10.3390/ijms20092358
31. Huang N, Mao EW, Hou NN, Liu YP, Han F, Sun XD. Novel insight into perirenal adipose tissue: a neglected adipose depot linking cardiovascular and chronic kidney disease. *World J Diabetes*. 2020;11(4):115–125. doi:10.4239/wjcd.v11.i4.115
32. Geraci G, Zammuto MM, Mattina A, Zanolli L, Geraci C, Granata A. Para-perirenal distribution of body fat is associated with

reduced glomerular filtration rate regardless of other indices of adiposity in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(10):1438–1446. doi:10.1111/jch.13366

33. Коков А. Н., Брель Н. К., Масенко В. Л., Дылева Ю. А., Груздева О. В. Периваскулярная жировая ткань и методы ее неинвазивной оценки. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020;3:115–122. doi:10.26269/mtn9-bq47. EDN NLUODS [Kokov AN, Brel NK, Masenko VL, Dyleva YuA, Gruzdeva OV. Perivascular adipose tissue and methods for its noninvasive assessment. *Kremlin Med. Clin Bull*. 2020;3:115–122. doi:10.26269/mtn9-bq47. EDN NLUODS. In Russian].

34. Hall J, do Carmo J, da Silva A, Wang Z, Hall M. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(6):367–385. doi:10.1038/s41581-019-0145-4

35. Ricci MA, Scavizzi M, Ministrini S, De Vuono S, Pucci G, Lupattelli G. Morbid obesity and hypertension: the role of perirenal fat. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(10):1430–1437. doi:10.1111/jch.13370

36. Yao Y, Gong H, Pang Y, Gu L, Niu S, Xu Y et al. Risk factors influencing the thickness and stranding of perinephric fat of mayo adhesive probability score in minimally invasive nephrectomy. *Med Sci Monit*. 2019;25:3825–3831. doi:10.12659/MSM.916359

37. Брель Н. К., Груздева О. В., Коков А. Н., Масенко В. Л., Дылева Ю. А., Белик Е. В. и др. Взаимосвязь висцерального ожирения и коронарного кальциноза при ишемической болезни сердца. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1428–1434. doi:10.26442/00403660.2021.12.201277 [Brel NK, Gruzdeva OV, Kokov AN, Masenko VL, Dyleva YuA, Belik EV et al. Relationship of visceral obesity and coronary calcinosis in ischemic heart disease. *Terapevticheskii Arkhiv = Ter Arkh*. 2021;93(12):1428–1434. doi:10.26442/00403660.2021.12.201277. In Russian].

38. Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А., Веселовская Н. Г. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(5):7–14. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-92-98 [Chumakova GA, Kuznetsova TYu, Druzhilov MA, Veselovskaya NG. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Russ J Cardiol*. 2018;(5):7–14. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-92-98. In Russian].

39. Учасова Е. Г., Груздева О. В., Дылева Ю. А., Белик Е. В., Барбараш О. Л. Роль иммунных клеток в развитии дисфункции жировой ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(4):92–98. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14 [Uchasova EG, Gruzdeva OV, Dyleva YuA, Belik EV, Barbarash OL. The role of immune cells in the development of adipose tissue dysfunction in cardiovascular diseases. *Russ J Cardiol*. 2019;24(4):92–98. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14. In Russian].

40. Малинова Л. И., Толстов С. Н., Силина Т. С., Денисова Т. П., Липатова Т. Е. Достижение целевых значений артериального давления у пациентов старческого возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка: значение функционального состояния жировой ткани. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(6):669–680. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-669-680 [Malinova LI, Silina TS, Tolstov SN, Denisova TP, Lipatova TE. Blood pressure target achievement in older adults with hypertension and chronic heart failure with preserved ejection fraction: the impact of adipose tissue function. *Arterial'nya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(6):669–680. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-669-680. In Russian].

41. Hall ME, Cohen JB, Ard JD, Egan BM, Hall JE, Lavie CJ et al.; American Heart Association Council on Hypertension; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Stroke Council. Weight-loss strategies for prevention and treatment of

hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2021;78(5):e38–e50. doi:10.1161/HYP.0000000000000202

Информация об авторах

Зюбанова Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0001-6995-9875, e-mail: zyubanovaiv@mail.ru;

Рюмшина Надежда Игоревна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-6158-026X, e-mail: n.rumshina@list.ru;

Мордовин Виктор Федорович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-2238-4573, e-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru;

Манукян Мушег Айкович — младший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0003-3577-1895, e-mail: manukyan.musheg@yandex.ru;

Личикаки Валерия Анатольевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0003-4066-869X, e-mail: manankovalera@mail.ru;

Солонская Екатерина Игоревна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0001-9857-4368, e-mail: haksen_sgmu@mail.ru;

Вторушина Анастасия Анатольевна — лаборант-исследователь отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0003-1192-0489, e-mail: nastusa@mail2000.ru;

Хунхинова Симжит Андреевна — лаборант-исследователь отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии — ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-5000-4216, e-mail: hsa@cardio-tomsk.ru;

Гусакова Анна Михайловна — кандидат фармацевтических наук, научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории НИИ кардиологии ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-3147-3025, e-mail: anna@cardio-tomsk.ru;

Фальковская Алла Юрьевна — доктор медицинских наук, руководитель отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-5638-3034, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Author information

Irina V. Zyubanova, MD, PhD, Researcher, Hypertension Department, Research Institute of Cardiology Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-6995-9875, e-mail: zyubanovaiv@mail.ru;

Nadezhda I. Ryumshina, MD, PhD, Researcher Department of Radiology and Tomography, Research Institute of Cardiology Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-6158-026X, e-mail: n.rumshina@list.ru;

Victor F. Mordovin, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Hypertension Department, Research Institute of Cardiology Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-2238-4573, e-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru;

Musheg A. Manukyan, MD, Junior Researcher, Hypertension Department, Research Institute of Cardiology Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences,

ORCID: 0000-0003-3577-1895, e-mail: manukyan.muscheg@yandex.ru;

Valeriya A. Lichikaki, MD, PhD, Researcher, Hypertension Department, Research Institute of Cardiology Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-4066-869X, e-mail: manankovalera@mail.ru;

Ekaterina I. Solonskaya, MD, PhD, Junior Researcher, Hypertension Department, Research Institute of Cardiology Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-9857-4368, e-mail: haksen_sgmu@mail.ru;

Anastasia A. Vtorushina, Research Laboratory Assistant, Hypertension Department, Research Institute of Cardiology Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-1192-0489, e-mail: nastusa@mail2000.ru;

Simzhit A. Khunkhinova, Clinical Research Laboratory Assistant, Hypertension Department, Research Institute of Cardiology Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-5000-4216, e-mail: hsa@cardio-tomsk.ru;

Anna M. Gusakova MD, PhD, Researcher, Department of Laboratory and Functional Diagnostics, Research Institute of Cardiology Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-3147-3025, e-mail: anna@cardio-tomsk.ru;

Alla Yu. Falkovskaya, MD, PhD, DSc, Head, Hypertension Department, Research Institute of Cardiology Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-5638-3034, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:616.1



Контроль артериальной гипертензии и продвижения пациента по сердечно-сосудистому континууму на фоне фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла А: фокус на эндотелий, метаболические риски

**Т. С. Свеклина, А. Н. Кучмин, В. В. Коняев,
П. Д. Октысюк, А. И. Речкалова**
Федеральное государственное бюджетное военное
образовательное учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Свеклина Татьяна Сергеевна,
ВМедА имени С. М. Кирова,
Суворовский пр., 63а,
Санкт-Петербург, Россия, 191124.
E-mail: Sveklinats@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
23.04.24 и принята к печати 29.04.24.*

Резюме

Использование фиксированных комбинаций в терапии артериальной гипертензии (АГ) зарекомендовало себя в качестве эталонного первичного звена за счет разнопланового патогенетического воздействия на все этапы АГ-ассоциированного сердечно-сосудистого континуума. В основе последнего лежит функциональная несостоятельность эндотелия различного генеза, ввиду чего именно сочетание блокаторов кальциевых каналов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента является оптимальным выбором. В обзоре представлены основные точки приложения фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла А, определяющие ее место в современной идеологии ведения кардиологических пациентов. Особое внимание уделено метаболической нейтральности препарата, его способности нивелировать каскад уже имеющихся метаболических сдвигов у соответствующей касты пациентов. Кратко приведены данные основополагающих обсервационных и рандомизированных клинических исследований, изучающих эффективность составляющих препарата и его влияние на конечные точки. Сфокусировано внимание на вазо- и кардиопротективных свойствах амлодипина и периндоприла А, освещен профиль их безопасности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинация препаратов, сердечно-сосудистые заболевания, метаболические риски

Для цитирования: Свеклина Т. С., Кучмин А. Н., Коняев В. В., Октысюк П. Д., Речкалова А. И. Контроль артериальной гипертензии и продвижения пациента по сердечно-сосудистому континууму на фоне фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла А: фокус на эндотелий, метаболические риски. Артериальная гипертензия. 2024;30(2):224–231. doi:10.18705/1607-419X-2024-2435. EDN: RCPKHQ

Controlling blood pressure and progression of hypertension-dependent cardiovascular continuum by amlodipine and perindopril A single pill fixed-dose combination: focus on endothelial dysfunction and metabolic risks

T. S. Sveklina, A. N. Kuchmin, V. V. Konyaev,
P. D. Oktysyuk, A. I. Rechkalova
S. M. Kirov Military Medical Academy,
St Petersburg, Russian Federation

Corresponding author:
Tatiana S. Sveklina,
S. M. Kirov Military Medical Academy
Suvorovsky av., 63a, St Petersburg,
Russia, 191124
E-mail: Sveklinats@mail.ru

Received 23 April 2024;
accepted 29 April 2024.

Abstract

Due to its broad spectrum of pathogenic target points, fixed-dose combination therapy is considered a benchmark approach to successful treatment of arterial hypertension (HTN) and HTN-associated cardiovascular conditions. This results from endothelium insufficiency of various origin, so the use of combination of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers is an optimal treatment choice. The review highlights key points of single pill amlodipine and perindopril A combination use and its key position in modern concept of hypertension management. We have focused on the metabolic neutrality of fixed-dose amlodipine and perindopril A combination, its ability to delay rapid progression of already acquired metabolic changes. We briefly highlight fundamental observational and randomized studies, in particular, those regarding effectiveness of the drug components and its effect on the end points as a fixed-dose combination. The last but not least, we emphasize vaso- and cardioprotective properties of the drug as well as its safety profile.

Key words: hypertension, combination of drugs, cardiovascular diseases, metabolic risks

For citation: Sveklina TS, Kuchmin AN, Konyaev VV, Oktysyuk PD, Rechkalova AI. Controlling blood pressure and progression of hypertension-dependent cardiovascular continuum by amlodipine and perindopril A single pill fixed-dose combination: focus on endothelial dysfunction and metabolic risks. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(2):224–231. doi:10.18705/1607-419X-2024-2435. EDN: RCPKHQ

Введение

Несмотря на передовые достижения в области фармакологии, эффективный контроль АД по-прежнему остается современной междисциплинарной задачей, а артериальная гипертензия (АГ) — ведущим фактором риска сердечно-сосудистых событий. Для большинства пациентов в качестве начальной терапии рекомендовано комбинированное лечение с использованием фиксированных комбинаций [1]. Это не только способствует повышенной

приверженности терапии и, как следствие, росту ее эффективности [2], но и простоте титрования дозы, нейтрализации контррегуляторных механизмов, взаимному потенцированию эффекта за счет разнопланового патогенетического воздействия. Принципиально важно, что первичным и основополагающим патогенетическим звеном АГ-ассоциированного сердечно-сосудистого континуума является функциональная несостоятельность эндотелия различного генеза.

Гомеостаз в сердечно-сосудистой системе поддерживается иерархией взаимодействующих генетических и эпигенетических программ, нарушение равновесия которых способствует развитию сложных по своему патогенезу заболеваний. Так, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз и АГ являются именно теми состояниями, чьи патогенетические сопряженности обусловлены последовательным прогрессирующим системным метаболическим дисбалансом.

Основная часть

Сосудистый эндотелий представляет собой избирательно проницаемую поверхность, находящуюся на границе сосудистого русла и интерстициальных пространств тканей и органов, регулирующую транспорт кислорода, жидкости и различных макромолекул. Помимо транспортной функции, эндотелий также обеспечивает множество метаболических процессов: биосинтез и деградацию вазоактивных медиаторов, буферизацию активных форм кислорода, транспорт и метаболизм липопротеинов, поддержание компонентов внеклеточного матрикса, выработку различных факторов роста, цитокинов и гормоноподобных веществ, а также биосинтез простагландинов. Огромную роль эндотелий играет и в системе гемостаза, препятствуя адгезии тромбоцитов, проявляя антикоагулянтные и фибринолитические свойства, а также участвуя в активации внутреннего каскада свертывания. Таким образом, дисфункция эндотелия в широком смысле подразумевает совокупность дезадаптивных изменений в его нормальном функциональном фенотипе, характеризующихся нарушениями регуляции гемостаза, местного сосудистого тонуса, а также поддерживающих хроническое воспаление.

Дисфункция эндотелия занимает ведущую роль в концепции этиологии атерогенеза. Функциональная недостаточность внутрисосудистой эндотелиальной выстилки возникает либо за счет потери анатомической целостности интимы, при воздействии на нее различных повреждающих факторов (гипергликемия, гиперурикемия, гипергомоцистеинемия, окисленный холестерин и другие), либо при изменении условий гемодинамики (АГ, турбулентных потоков крови и других) [3]. Структурные нарушения эндотелия провоцируют не только адгезию тромбоцитов и высвобождение различных биологически активных веществ, таких как фактор некроза опухоли (TNF- α), интерлейкины-1, -4 и -6 (IL-1, IL-4, IL-6) и гамма-интерферон (IFN- γ), но и индуцируют экспрессию молекул адгезии лейкоцитов и моноцитов, в частности, молекулы адгезии клеток сосудов-1 (VCAM), молекулы межклеточной адгезии-1

(ICAM) и Е-селектина на поверхности эндотелия. Моноциты и Т-лимфоциты мигрируют в интиму сосудистой стенки благодаря хемотаксическому влиянию этих молекул. В последующем моноциты способны рекрутировать себя в тканевые макрофаги благодаря действию хемотаксических белков, таких как моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF) и IL-8 [4]. Макрофаги, находясь в интиме, способны распознавать и поглощать атерогенные липопротеины (окисленные ЛПНП) через «рецепторы-мусорщики» (скевенджер-рецепторы) SR-A и CD36, превращаясь в пенные клетки. Скопление последних проявляется макроскопическими изменениями на внутренней стенке артерий по типу липидных пятен, а затем липидных полосок. Последующий апоптоз ксантомных клеток обусловлен перенасыщением клеток липопротеинами и эфирами холестерина за счет отсутствия тормозного их влияния на «рецепторы-мусорщики», что приводит к образованию мягкого и дестабилизированного богатого липидами ядра внутри бляшки. Очаги асептического воспаления и продукция различных факторов роста провоцируют изменение фенотипа гладкомышечных клеток и активной продукции ими межклеточного вещества — эластина и коллагена. Благодаря последним формируется основа для фибромышечного каркаса атеросклеротической бляшки. Нарушения его структуры создает условия для контакта липидного ядра с тромбоцитами и, как следствие, тромбообразования — развития «осложненной» атеросклеротической бляшки [5,6].

Собственная эндокринная активность эндотелия, а именно способность вырабатывать вазоактивные агенты, в частности оксид азота (NO), является определяющей в контроле функции и структуры кровеносных сосудов. Выделяют базальную продукцию NO, сущность которой сводится к регуляции тонуса сосудов и сохранению нетромбогенных свойств интимы, индуцированную различными агонистами — ацетилхолином, брадикинином, веществом P, серотонином и другими. Первоначально агонисты действуют на рецепторы и активируют эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS), обеспечивающую образование NO из L-аргинина. Образовавшийся оксид азота влияет на гладкомышечные клетки через активацию цитозольной гуанилатциклазы, приводя к ослаблению сосудистого тонуса. Антагонистом NO по своему биологическому эффекту служит ангиотензин-2 (AT-2), который при избыточном воздействии не только приводит к повышению тонуса сосудистой стенки, но и ингибирует выработку и активность NO, главным образом через индуцирование образования актив-

ных форм кислорода (АФК). Окислительный стресс в рамках дисфункции эндотелия связан с избыточным образованием АФК, в частности супероксид-аниона, форсирующего разрушение NO. При этом снижение NO-опосредованной дилатации повышает артериальное сопротивление и восприимчивость сердечно-сосудистой системы к прессорным стимулам, в конечном итоге реализуясь в виде артериальной гипертензии [7,8].

Благодаря комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов кальциевых каналов (БКК) реально достичь не только эффективного снижения АД, включая влияние на вариабельность, пульсовое, центральное, ночное АД, но и компенсировать патологические сдвиги, связанные с эндотелиальной дисфункцией. В основе фармакодинамики иАПФ лежит конкурентное ингибирование АПФ, катализирующего превращение АТ-1 в АТ-2, и тем самым нивелирование выраженного сосудосуживающего действия последнего. Немаловажным достоинством данной группы препаратов является предотвращение распада брадикинина — медиатора, стимулирующего выработку эндотелием оксида азота. В совокупности снижение синтеза АТ-2 и подавление деградации брадикинина приводят к росту сывороточных уровней NO и повышают его биодоступность [9]. Дигидропиридиновые БКК, взаимодействуя с одноименными рецепторами, блокируют кальциевые каналы, тем самым уменьшая трансмембранный ток ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов. Независимо от этого, благодаря своей подавляющей перекисное окисление липидов антиоксидантной активности, БКК также защищают эндотелиальные клетки от АФК-индуцированной гибели [10]. Сочетание терапии иАПФ и БКК, например, в виде фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла (Престанс, «Сервье», Франция), обеспечивает преимущество применения двух взаимодополняющих механизмов действия. Синергизм, ведущий к более эффективному снижению АД, объясняется вазодилатирующим действием каждого. Амлодипин, расширяя просвет сосудов, стимулирует как ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), так и симпатическую нервную систему, что может привести к рефлекторной вазоконстрикции и тахикардии. Однако блокирование РААС периндоприлом противодействует этому эффекту, приводя к более выраженному снижению АД [11].

Необходимость целенаправленного лекарственного воздействия на поддержание функционального статуса сосудов обусловлена также существованием эндотелий-тропных вирусов, в частности SARS-CoV-2, инициатора пандемии COVID-19. Вклад ви-

руса в пагубную по природе эволюцию сердечно-сосудистого континуума обусловлен в первую очередь сродством S-протеина с рецептором АПФ в клетках-мишенях, результатом чего являются деградация мРНК последнего и накопление АТ II. Параллельно наблюдается снижение концентрации протективных фенотипов АТ 1–7. Примечательно, что высокая экспрессия АПФ характерна и для миокарда, что определяет прямое повреждающее действие вируса на сердце [12]. Иницируемый вирусом цитокиновый шторм является второй точкой приложения его повреждающего действия. Высокие уровни провоспалительных цитокинов обладают прямым повреждающим действием на эндотелий, вызывая его дестабилизацию и гиперпроницаемость, и на ткань миокарда, способствуя их ремоделированию. Развивающаяся в условиях вирусемии эндотелиальная дисфункция сохраняется и после элиминации инфекционного агента, а значит, развития ассоциированных с ней кардиологических состояний не избежать без должной фармакологической поддержки, коей, в том числе, является прием иАПФ и, для более полноценного эффекта, БКК [13].

Выраженность эндотелиальной дисфункции прогрессивно возрастает с увеличением числа сердечно-сосудистых факторов риска, которые непосредственно влияют на индивидуальное сосудистое здоровье. Синергическое действие гипергликемии, гиперурикемии, дислипидемии, гипертензии, курения, старения, пола, ожирения неблагоприятно влияет на структурную и функциональную целостность эндотелия сосудов, вектор эндотелий-зависимых эффектов смещается в сторону вазоконстрикции, провоспалительного и протромботического фенотипа [14].

Полиморфная метаболическая скомпрометированность кардиологических пациентов, объединяющая в себе нарушения углеводного и липидного обмена, скрывает определенные сложности лечения, что требует ювелирной точности в подборе оптимальных фармакологических комбинаций. Сегодня неоспорим и факт влияния метаболического статуса на биоэнергетику компонентов врожденного и приобретенного иммунитета, в частности, роли патологической реактивности (иммуно-гормональной дисфункции) жировой ткани в эволюции сердечно-сосудистого континуума. Избыток последней (*абсолютный и относительный*) не только ассоциирован с развитием липотоксического фиброза миокарда и формированием устойчивых аритмий, в частности, фибрилляции предсердий (ФП), но и значительно усугубляет течение ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ),

форсирует становление специфического фенотипа хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [15, 16]. Широкий функциональный диапазон жировой ткани определяет ее клеточный состав, включающий адипоциты и стромальный сосудистый комплекс, представленный, в том числе, лимфоцитами и макрофагами. В условиях адекватного энергетического баланса на долю последних приходится лишь от 5 до 10%, в то время как при развитии ожирения процент возрастает до 50, ввиду активного рекрутирования макрофагов из сосудистого русла. Очевидно, что «новые» клетки отличаются от резидуальных по профилю мембранных белков и секретируемых цитокинов. В итоге жировой ткани присущи два фенотипа макрофагов: классически активируемые M1-макрофаги-рекруты, экспрессирующие CD11c и вырабатывающие провоспалительные цитокины TNF-α и IL-6, и альтернативно активирующиеся M2-макрофаги-резиденты, которым свойственна экспрессия как провоспалительных фагоцитоз-ассоциированных рецепторов маннозы CD206 и галактозы-С-лектина 1-го типа (MGL1), так и профибротического трансформирующего фактора роста-β (TGF-β) [17, 18]. Патологическое ремоделирование жировой ткани характеризуется преобладанием гипертрофического адипогенеза, что ведет к недостаточности ее васкуляризации ввиду несовершенства ангиогенеза. Это влечет за собой развитие выраженной гипоксии, инициируя апоптоз и ишемический некроз адипоцитов, что стимулирует инфильтрацию ткани провоспалительными M-1 макрофагами с образованием гранулемоподобных структур вокруг поврежденных и погибших адипоцитов [19]. Дополнительно в состав «гранулем» входят и клетки неспецифического иммунитета (до 10%), представленные T и B лимфоцитами, NK-клетками (CD8+). То есть при ожирении в тканях повышается число не только макрофагов, но и иммуноглобулин G продуцирующих B-лимфоцитов, ввиду чего резко возрастает продукция всего спектра провоспалительных цитокинов [20, 21]. В результате организм находится в состоянии персистирующего метавоспаления, являющегося главным подспорьем для прогрессирования кардиоваскулярных осложнений на фоне уже имеющихся метаболических сдвигов. К слову, о последних: повышенная макрофагальная инфильтрация и концентрация цитокинов блокируют проведение сигналов инсулина, то есть способствуют развитию инсулинорезистентности, а сопутствующая им гиперлептинемия (*и последующая лептино-резистентность*) не только приводит к усилению оксидативного стресса и подавлению синтеза NO, но и проявляет функциональный синергизм с АТ II.

Это значительно ухудшает функцию эндотелия, усугубляет АГ и атеросклероз [22, 23].

Развивающееся у данного контингента пациентов поражение миокарда в узком смысле «полиэтиологично». Гиперстимуляция РААС и симпатoadреналовой системы, длительное повышение пред- и постнагрузки в условиях АГ являются основными причинами нарушений геометрии сердца, быстрого развития ГЛЖ. Тем не менее специфика липотоксического поражения сердечной мышцы с ее фиброзом и последующим формированием СН кроется в висцеральном дизадиопоцитозе, в частности, эпикардальном ожирении (ЭО). Последнее не только приводит к диастолической дисфункции, сковывая сердце в «жировом панцире», но и является источником токсичных свободных жирных кислот (СЖК), приводящих к липидной инфильтрации синцития, а также избыточного количества провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-6, TNF-α) и профибротических агентов (TGF-β, MMP-3). В результате активации миокардиальных фибробластов возрастает продукция коллагена III типа, приводя к интерстициальному фиброзу. Следствием гиперлептинемии/лептинорезистентности является повышенная продукция васкулоэндотелиального фактора роста (VEGFA), инициатора периваскулярного фиброза [24, 25]. Генез ФП также не лишен иммуновоспалительного компонента, о чем свидетельствуют результаты исследований J. Li (2010) и Y. Ishii (2021). Полученные данные демонстрируют значительное преобладание сывороточного TNF-α и IL-8 у лиц с персистирующей и постоянной формами ФП в сравнении с пароксизмальной [26, 27], что сопоставимо с концепцией персистирующего липовоспаления, поддерживающего высокий профиль соответствующих цитокинов.

Таким образом, при выборе оптимальной фармакотерапии особое внимание стоит уделить минимизации метаболических сдвигов, способных не только усугубить течение сердечной патологии, но и спровоцировать ряд осложнений, например, сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) [28]. Среди предложенных фиксированных комбинаций наименьшая частота развития СД характерна для БКК + иАПФ, о чем свидетельствуют результаты исследования ASCOT-BPLA. На фоне 5,5-летней терапии комбинацией периндоприл + амлодипин развитие СД наблюдали только у 8,0% пациентов, в то время как на фоне приема «БАБ-основанной» терапии (атенолол + тиазидный диуретик) СД развился у 11,4% пациентов [29]. Такой положительный эффект прежде всего обеспечивает периндоприл, который увеличивает захват глюкозы скелетной мускулатурой посредством активации GLUT4 и гексо-

киназы. Дополнительная примечательная способность иАПФ восполнять потери калия не только восстанавливает глюкозотолерантность клеток-мишеней, но и способствует сохранению инкреторной функции поджелудочной железы, снижающейся в условиях гипокалиемии. Это повышает чувствительность клеток к инсулину, обеспечивая адекватный контроль гликемии, и ликвидирует вероятность СД (ALLHAT, CAPPP, HOPE, PEACE, DREAM и STOP-2). Схожей точки зрения придерживается M. Marre (2007), демонстрируя в своем труде 15 % (0,86 (0,78–0,95, доверительный интервал (ДИ) 95 %) снижение частоты СД на фоне приема иАПФ в сравнении с плацебо. Индифферентность БКК в отношении риска развития СД, как у мужчин 1,03 (0,83–1,28, ДИ 95 %), так и у женщин 1,08 (0,92–1,26, ДИ 95 %) [30], сопоставима с данными других исследований [31, 32]. Тем не менее не стоит пренебрегать положительными эффектами БКК, в частности, антиатерогенным и нефропротективным, что критически важно для больных СД. Также стоит учесть взаимное потенцирование основных и плейотропных эффектов препаратов при их рациональной комбинации: так, по данным метааналитического исследования H. Y. Wu (2013), эффективность приема фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин на 44 % превосходила монотерапию иАПФ (0,56 (0,16–1,95, ДИ 95 %)) и на 33 % — БКК (0,67 (0,18–2,43, ДИ 95 %)) в отношении общей смертности.

Неоднократно проведенные исследования доказывают положительное влияние амлодипина на липидный профиль пациентов с ССЗ. Клиническое исследование PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) представило результаты ультразвукового исследования сонных артерий у 678 испытуемых. У группы плацебо толщина комплекса интима-медиа увеличилась на 0,033 мм в течение 3 лет наблюдения, а у группы, принимающей амлодипин, наоборот, снизилась на 0,013 мм ($P = 0,007$). Изменения общей сонной артерии за 3 года составили: $-0,046$ мм регрессии для амлодипина по сравнению с $+0,011$ мм регрессии для плацебо (95 % ДИ при разнице от $-0,090$ до $-0,024$ мм) [33]. Значительное замедление прогрессирования атеросклероза сонных артерий при приеме амлодипина было также подтверждено клиническим исследованием CAMELOT (The Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) [34].

Неоспоримым остается тот факт, что периндоприл относится к метаболически нейтральным препаратам, что подтверждается множественными независимыми исследованиями. В работе R. Werida

(2020) авторы изучали влияние иАПФ, в частности периндоприла, на уровень адипонектина у пациентов с артериальной гипертензией. Согласно результатам, периндоприл способствует значительному повышению уровня адипонектина, в сравнении с модификацией образа жизни ($1,53 \pm 0,51$ и $0,92 \pm 0,43$ пг/мл соответственно). При этом оценка липидного профиля пациентов до и во время лечения не изменилась, что подтверждает его нейтральность в отношении уровня липидов плазмы крови [35]. Схожие результаты были получены и другими исследователями [36]. Несмотря на отсутствие значимых положительных изменений липидного профиля у лиц, принимающих периндоприл, было показано, что он способствует снижению толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и поддерживает структуру кровеносных сосудов, тем самым предотвращая развитие ССО [37].

Хорошо известно, что БКК увеличивают почечную экскрецию мочевой кислоты, в то время как иАПФ сокращают ее реабсорбцию в почечных проксимальных канальцах, оказывая взаимное потенцирующее урикозурическое действие [38]. Наиболее наглядно эффективность периндоприла и амлодипина в отношении уровня мочевой кислоты была продемонстрирована в исследовании ACES (Antihypertensive Combinations' Long Term Efficacy Comparing Study). Исследуемая группа объединила 9124 пациента, из которых фиксированную комбинацию амлодипин и периндоприл получали 3888 человек. В результате шестимесячного наблюдения были оценены не только антигипертензивные эффекты комбинации иАПФ и БКК, но и их влияние на различные биохимические показатели крови. Было обнаружено положительное влияние не только на липидный и углеводный профили пациентов, но и на обмен мочевой кислоты (от 316 ± 82 до 298 ± 71 ммоль/л ($p < 0,0001$ для всех переменных)) [39].

Долгосрочное благоприятное влияние на сердечно-сосудистую смертность амлодипина с периндоприлом в качестве антигипертензивной терапии в сочетании со статинами убедительно демонстрируют исследования ASCOT Legacy и ПРОРЫВ [40].

Выводы

Подводя итог, очевидно, что высокая эффективность фиксированной комбинации амлодипин + периндоприл (Престанс, «Сервье», Франция) в лечении АГ-ассоциированных заболеваний обусловлена широким спектром взаимодополняющих фармакодинамических эффектов обозначенных препаратов. Метаболическая нейтральность обозначенной комбинации, а в некоторых случаях и доказанная

ее способность замедлять прогрессию метаболического дисбаланса заслуживает отдельного внимания, поскольку именно это свойство в совокупности с антигипертензивным эффектом делает ее препаратом выбора у большей части пациентов с артериальной гипертензией.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья подготовлена при информационной поддержке компании «Сервье» (Франция), что никоим образом не повлияло на мнение авторов и материал статьи. / The article was prepared with the informational support of the Servier company (France), which in no way affected the opinion of the authors and the presented data.

Список литературы / References

1. 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. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZhD, 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. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
2. Dat TV, Tu VL, Thu LNA, Quang NNA, Binh V, Nga NTQ et al. Effectiveness of perindopril/amlodipine fixed-dose combination in the treatment of hypertension: a systematic review. Front Pharmacol. 2024;14:1156655. doi:10.3389/fphar.2023.1156655
3. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. Circ Res. 2016;118(4):620–636. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
4. Malekmohammad K, Sewell RDE, Rafieian-Kopaei M. Antioxidants and atherosclerosis: mechanistic aspects. Biomolecules. 2019;9(8):301. doi:10.3390/biom9080301
5. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2006;47(8 Suppl):C7-C12. doi:10.1016/j.jacc.2005.09.068
6. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. Int Immunopharmacol. 2021;101(Pt B):107598. doi:10.1016/j.intimp.2021.107598
7. Higashi Y, Kihara Y, Noma K. Endothelial dysfunction and hypertension in aging. Hypertens Res. 2012;35(11):1039–1047. doi:10.1038/hr.2012.138
8. Li R, Mi X, Yang S, Yang Y, Zhang S, Hui R et al. Long-term stimulation of angiotensin II induced endothelial senescence and dysfunction. Exp Gerontol. 2019;119:212–220. doi:10.1016/j.exger.2019.02.012
9. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. Adv Exp Med Biol. 2017;956:511–540. doi:10.1007/5584_2016_90
10. 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
11. Ferrari R. Optimizing the treatment of hypertension and stable coronary artery disease: clinical evidence for fixed-combination perindopril/amlodipine. Curr Med Res Opin. 2008;24(12):3543–3557. doi:10.1185/03007990802576302
12. Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, Kamato D, Zheng X et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies. Pharmacol Rev. 2021;73(3):924–967. doi:10.1124/pharmrev.120.000096
13. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):757–760. doi:10.1080/22221751.2020.1746200
14. Benincasa G, Coscioni E, Napoli C. Cardiovascular risk factors and molecular routes underlying endothelial dysfunction: Novel opportunities for primary prevention. Biochem Pharmacol. 2022;202:115108. doi:10.1016/j.bcp.2022.115108
15. Mouton AJ, Li X, Hall ME, Hall JE. Obesity, hypertension, and cardiac dysfunction novel roles of immunometabolism in macrophage activation and inflammation. Circ. Res. 2020;126:789–806. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.312321
16. Mendoza MF, Kachur SM, Lavie CJ. Hypertension in obesity. Curr Opin Cardiol. 2020;35(4):389–396. doi:10.1097/HCO.0000000000000749
17. Boutens L, Stienstra R. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity. Diabetologia. 2016;59(5):879–894. doi:10.1007/s00125-016-3904-9
18. Liu R, Nikolajczyk BS. Tissue immune cells fuel obesity-associated inflammation in adipose tissue and beyond. Front Immunol. 2019;10:1587. doi:10.3389/fimmu.2019.01587
19. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. J Clin Invest. 2003;112(12):1821–1830. doi:10.1172/JCI19451
20. Crewe C, An YA, Scherer PE. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. J Clin Invest. 2017;127(1):74–82. doi:10.1172/JCI88883
21. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. J Lipid Res. 2005;46(11):2347–2355. doi:10.1194/jlr.M500294-JLR200
22. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). Circulation. 2001;104(25):3052–3056. doi:10.1161/hc5001.101061
23. Koh KK, Park SM, Quon MJ. Leptin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. Circulation. 2008;117(25):3238–3249. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741645
24. Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Груздева О. В., Шевляков И. В. Взаимосвязь эпикардального ожирения и уровней маркеров фиброза миокарда. Российский кардиологический журнал. 2019;4(4):13–19. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-13-19 [Gritsenko OV, Chumakova GA, Gruzdeva OV, Shevlyakov IV. The relationship of epicardial obesity and levels of cardiac fibrosis markers. Russian Journal of Cardiology. 2019;4(4):13–19. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-13-19. In Russian].
25. Mellor KM, Bell JR, Ritchie RH, Delbridge LM. Myocardial insulin resistance, metabolic stress and autophagy in diabetes. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2013;40(1):56–61. doi:10.1111/j.1440-1681.2012.05738.x
26. Li J, Solus J, Chen Q, Rho YH, Milne G, Stein CM et al. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2010;7(4):438–444. doi:10.1016/j.hrthm.2009.12.009
27. Ishii Y, Abe I, Kira S, Harada T, Takano M, Oniki T et al. Detection of fibrotic remodeling of epicardial adipose tissue in patients with atrial fibrillation: Imaging approach based on histological observation. Heart Rhythm O2. 2021;2(4):311–323. doi:10.1016/j.hroo.2021.05.006

28. Потешкина Н. Г. Артериальная гипертензия и сахарный диабет: поиск оптимальной терапии — опыт применения периндоприла А/амлодипина. Российский кардиологический журнал. 2014;(12):64–70. doi:10.15829/1560-4071-2014-12-64-70 [Poteshkina NG. Arterial hypertension and diabetes mellitus: a quest for optimal treatment — an experience of perindopril A/amlodipine usage. Russian Journal of Cardiology. 2014;(12):64–70. doi:10.15829/1560-4071-2014-12-64-70. In Russian].

29. Gupta AK, Dahlof B, Dobson J, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Determinants of new-onset diabetes among 19,257 hypertensive patients randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm and the relative influence of antihypertensive medication. *Diabetes Care*. 2008;31(5):982–988. doi:10.2337/dc07-1768

30. Marre M, Leye A. Effects of perindopril in hypertensive patients with or without type 2 diabetes mellitus, and with altered insulin sensitivity. *Diab Vasc Dis Res*. 2007;4(3):163–173. doi:10.3132/dvdr.2007.037

31. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, Peng YS, Hung KY et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *Br Med J*. 2013;347: f6008. doi:10.1136/bmj.f6008

32. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369(9557):201–207. doi:10.1016/S0140-6736(07)60108-1

33. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation*. 2000;102(13):1503–1510. doi:10.1161/01.cir.102.13.1503

34. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(18):2217–2225. doi:10.1001/jama.292.18.2217

35. Werida R, Khairat I, Khedr L, El-Sisi AE. Comparative effects of enalapril versus perindopril on serum levels of leptin and adiponectin in hypertensive patients. *Acta Cardiol*. 2020;75(6):551–556. doi:10.1080/00015385.2019.1636533

36. Bak JF, Gerdes LU, Sørensen NS, Pedersen O. Effects of perindopril on insulin sensitivity and plasma lipid profile in hypertensive non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Med*. 1992;92(4B):69S–72S. doi:10.1016/0002-9343(92)90151-z

37. Nedogoda SV, Ledyeva AA, Chumachok EV, Tsoma VV, Mazina G, Salasyuk AS et al. Randomized trial of perindopril, enalapril, losartan and telmisartan in overweight or obese patients with hypertension. *Clin Drug Investig*. 2013;33(8):553–561. doi:10.1007/s40261-013-0094-9

38. Ueno S, Hamada T, Taniguchi S, Ohtani N, Miyazaki S, Mizuta E et al. Effect of antihypertensive drugs on uric acid metabolism in patients with hypertension: cross-sectional cohort study. *Drug Res (Stuttg)*. 2016;66(12):628–632. doi:10.1055/s-0042-113183

39. Nádházi Z, Dézsi CA. The results of ACES (Antihypertensive Combinations' Long Term Efficacy Comparing Study): analysis of metabolic effects of antihypertensive combination therapies. *Clin Drug Investig*. 2016;36(10):819–827. doi:10.1007/s40261-016-0431-x

40. Нагорный М. Б., Кучмин А. Н. Обзор результатов ASCOT Legacy 20 лет. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5457. doi:10.15829/1560-4071-2023-5457 [Nagorny MB, Kuchmin AN. Review of 20-year results of ASCOT Legacy. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5457. doi:10.15829/1560-4071-2023-5457. In Russian].

Информация об авторах

Свеклина Татьяна Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, ORCID: 0000-0001-9546-7049, e-mail: Sveklinats@mail.ru;

Кучмин Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, ORCID: 0000-0003-2888-9625, e-mail: kuchmin.63@mail.ru;

Коняев Владислав Вячеславович — студент 6-го курса ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, ORCID: 0000-0002-8347-2286, e-mail: konyaevvladislav@yandex.ru;

Октысюк Полина Дмитриевна — студент 6-го курса ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, ORCID: 0000-0003-1956-2110, e-mail: polinaok99@gmail.com;

Речкалова Алина Игоревна — студент 6-го курса ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, ORCID: 0000-0002-3542-9013.

Author information

Tatiana S. Sveklina, MD, PhD, Associate Professor, Internal Diseases Propedeutics Department, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0001-9546-7049, e-mail: Sveklinats@mail.ru;

Alexey N. Kuchmin, MD, PhD, DSc, Head and Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0003-2888-9625, e-mail: kuchmin.63@mail.ru;

Vladislav V. Konyaev, the 6th Year Student, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0002-8347-2286, e-mail: konyaevvladislav@yandex.ru;

Polina D. Oktysyuk, the 6th Year Student, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0003-1956-2110, e-mail: polinaok99@gmail.com;

Alina I. Rechkalova, the 6th Year Student, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0002-3542-9013.

КРАТКИЕ ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ ДЛЯ АВТОРОВ*

(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Артериальная гипертензия» — научно-практический журнал, выпускаемый с 1995 года и посвященный широкому спектру современных проблем артериальной гипертензии — от фундаментальных исследований патологических процессов до результатов клинических испытаний новых лекарственных средств и рекомендаций для кардиологов. Журнал «Артериальная гипертензия» входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Общими критериями для публикации статей в журнале «Артериальная гипертензия» являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Редакция обеспечивает экспертную оценку (рецензирование) рукописей. На основании двух письменных рецензий и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или возвращается автору (авторам) на доработку.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в последовательности, которые представляются оптимальными для журнала. Опубликованные статьи являются собственностью редакции, и полное или частичное воспроизведение материалов без письменного разрешения редакции не допускается.

К рассмотрению принимаются материалы в формате .doc или .docx (незащищенный формат файлов).

К рукописи необходимо приложить «сопроводительное письмо» (официальное направление от учреждения, в котором выполнена работа) на имя главного редактора журнала Конради А.О.

В единый файл «Сопроводительное письмо» объединяется информация о статье, в которую входят следующие разделы:

1) рукопись не находится на рассмотрении в другом издании; 2) не была ранее опубликована; 3) содержит полное раскрытие конфликта интересов; 4) все авторы отвечают критериям авторства, ее читали и одобрили; 5) автор(ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов. 6) вся контактная информация автора, ответственного за переписку; 7) информация о предшествующих публикациях авторов по той же теме или пре-публикации (препринт).

Если рукопись является частью диссертационной работы, то **необходимо указать** предположительные сроки защиты.

Внизу должны располагаться **подписи всех авторов статьи.**

Отдельно готовится информационный файл в Word, который потом отправляется как дополнительный файл. Он должен содержать: титульный лист рукописи, информацию об авторах, информацию о конфликте интересов/финансировании, информацию о грантах, информацию и соблюдение этических норм при проведении исследования, информацию о перекрывающихся публикациях (при наличии), использование в статье любого материала, обозначенного значком копирайта должно быть подтверждено специальным разрешением от автора или издателя, для всех клинических исследований информацию о регистрации и размещении данных о проводимом исследовании в любом

публичном регистре клинических исследований, количество слов в статье, подготовленной для «слепого» рецензирования без учёта резюме, количество таблиц и рисунков.

Отсутствие информационного файла или неполный текст является основанием для **отказа в приёме** рукописи к рассмотрению.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Редакция журнала «Артериальная гипертензия» предъявляет следующие требования к объёму рукописи (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы).

1. Оригинальные статьи — до 3000 слов, до 15 источников литературы. Резюме до 300 слов.

2. Обзоры литературы — до 4500 слов, до 50 источников литературы, неструктурированное резюме до 150 слов.

3. Клинический случай — до 3000 слов, до 15 источников литературы, неструктурированное резюме 100-250 слов.

4. Мнение по проблеме — до 2500 слов, до 15 источников литературы.

Для статей типа «обзор литературы» или «клинический случай» при количестве соавторов 5 и более журнал имеет право отказывать в публикации. Это требование не относится к крупным исследованиям, оригинальным статьям, клиническим рекомендациям, меморандумам, советам экспертов, согласованным мнениям группы учёных.

Текст должен быть набран чёрно-белым шрифтом Times New Roman (шрифт 14), с межстрочным интервалом 1,5, с полями не менее 20 мм.

1. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.

2. В случае несвоевременного ответа автора (авторов) на запрос редакции редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью, отложить сроки печати статьи или отказать в публикации.

3. Рукописи, не оформленные в соответствии с правилами, не рассматриваются.

4. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой авторами. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Загрузка статьи на **сайт журнала**
<https://htn.almazovcentre.ru/jour>
осуществляется через опцию «Отправить статью».