

На правах рукописи

**МАУЕР
Светлана Степановна**

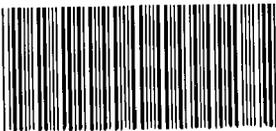
**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.01.30 – геронтология и гериатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

8 АПР 2015



005566893

Санкт-Петербург – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Горшунова Нина Корниловна

Официальные оппоненты:

Конради Александра Олеговна, доктор медицинских наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное учреждение "Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр", Санкт-Петербург,
заместитель директора по научной работе.

Хорошинина Лидия Павловна, доктор медицинских наук, профессор,
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры геронтологии и гериатрии.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства" России (ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России)

Защита диссертации состоится «20» апреля 2015 г. в 13.00 часов на заседании Диссертационного Совета в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН по адресу: 197119, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН (197119, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3) и на сайте.

Автореферат разослан «18» марта 2015 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
доктор биологических наук, профессор
Козина Людмила Семеновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Происходящие в большинстве стран мира изменения возрастной структуры населения, привели к значительному увеличению доли пожилых людей, оказывая возрастающее влияние на социально-экономическое развитие общества [Сафарова Г.Л., 2009], определяя необходимость реорганизации системы оказываемой им медицинской помощи.

Широкая распространенность артериальной гипертензии (АГ) наблюдается повсеместно и увеличивается с возрастом [Бойцов С.А. и др., 2014; Chow C.K. et al., 2013]. В РФ ею страдают 62% мужчин и 72,6% женщин в возрасте старше 60 лет [Лазебник Л.Б. и др. 2003], что требует совершенствования подходов к ее рациональной коррекции [Конради А.О., 2012]. Скорость формирования инволютивных изменений организма определяется многочисленными факторами [Хорошинина Л.П. и др. , 2005; Анисимов В.Н., 2008]. Несмотря на многочисленные исследования патогенетических механизмов, определение высоко значимых предикторов и индукторов гипертензивных поражений, значительное число новых факторов, особенностей поражения органов-мишеней и поиск эффективных методов их коррекции остаются невыясненными. Особенно это касается гипертензивных состояний, развивающихся у людей старших возрастных групп, когда процесс патологического становления системных изменений происходит на фоне морфологических, структурных и функциональных инволютивных перестроек.

Согласно современным представлениям инициальным механизмом АГ считается раннее развитие функциональных нарушений сосудистого эндотелия артерий мышечного и мышечно-эластического типа — вазотонической эндотелиальной дисфункции (ЭД) [Петрищев Н.Н., Власов Т.Д., 2003; Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э., 2004], проявляющейся изменениями активности вазодилатирующих и констрикторных субстанций, синтезируемых эндотелиоцитами. Среди биологически активных веществ — регуляторов сосудистого тонуса первостепенная роль принадлежит эндотелийрелаксирующему фактору — оксиду азота и мощному вазоконстриктору—эндотелину-I [Ванин А.Ф.

2001; Гомазков О.А., 2001].

У практически здоровых людей сосуды мышечного типа находятся в состоянии легкой релаксации, что обеспечивает оптимальный кровоток, кровоснабжение окружающих тканей и газообмен, поддерживающий нормальное течение метаболических процессов.

Хроническое повышение уровня артериального давления модулирует нарушения гемодинамики, в том числе напряжение сдвига на эндотелий, его функциональные и структурные повреждения. Среди начальных признаков ЭД ключевую роль играют изменения концентрации синтезируемых эндотелием вазотонических биоэффеторов [Кузник Б.И., 2010].

Однако в ранее проведенных исследованиях задачи определения соотношения оксида азота и эндотелина-1 при ЭД разной степени у стареющих больных ГБ, изменений их регуляторного влияния на гемодинамические параметры, их целенаправленной коррекции не ставились и не рассматривались с онтогенетических позиций. Между тем инволютивные перестройки сосудистой стенки сами по себе создают основу для развития и прогрессирования ЭД не только при гипертензии, но и у нормотензивных стареющих индивидов [Третьяков С.В., Шпагина Л.А., 2006; Горшунова Н.К., 2009].

Изучение глубинных патогенетических механизмов поражения сосудистого эндотелия — одного из ключевых органов-мишеней при артериальной гипертензии, роли процессов старения в их развитии остается актуальным и требует решения.

Цель работы. Определить значение и особенности взаимоотношения вазотонических биоэффеторов в механизмах развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией на фоне старения.

Задачи исследования:

1. установить особенности вазодилатирующей функции эндотелия у больных гипертонической болезнью и физиологически стареющих людей пожилого возраста;
2. определить особенности периферической гемодинамики у больных гипертонической болезнью и практически здоровых лиц пожилого возраста;

3. исследовать NO- и эндотелинпродуцирующую функции сосудистого эндотелия у пожилых больных гипертонической болезнью и практически здоровых лиц аналогичного возраста при разной степени выраженности вазотонической эндотелиальной дисфункции;

4. на основе принципа обратной связи вычислить значения соотношения функциональных вазотонических биоэффекторов (оксида азота и эндотелина-I) при эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью и практически здоровых людей пожилого возраста, стареющих физиологически;

5. оценить зависимость гемодинамических нарушений от изменений вазотонического биоэффекторного соотношения у больных гипертонической болезнью пожилого возраста;

6. определить возможность коррекции вазотонического дисбаланса и вазодилатирующей функции эндотелия у больных гипертонической болезнью пожилого возраста препаратами, входящими в стандартную антигипертензивную терапию.

Научная новизна исследования

Впервые изучены и выяснены особенности развития инволютивной эндотелиальной дисфункции у физиологически стареющих людей, такие как легкие (1 и 2 степени) нарушения потокзависимой вазодилатации, умеренное усиление процесса десквамации эндотелиоцитов, компенсаторная активация синтеза оксида азота и повышение уровня эндотелина-I в сыворотке крови.

Впервые определена значимость дисбаланса в соотношении продуцируемых эндотелием вазоактивных веществ, определяющего конечный вазотонический эффект, предложено определение биоэффекторного вазотонического коэффициента, отражающего степень выраженности эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертонии у больных пожилого возраста.

На основе динамических изменений концентрации оксида азота и эндотелина-I в сыворотке крови, их соотношения определены фазы прогрессирования эндотелиальной дисфункции – от компенсаторного повышения концентрации оксида азота при эндотелиальной дисфункции I степени до его снижения и преобладания

вазоконстрикторного эффекта при III степени, обратная зависимость выраженности нарушений вазотонического гомеостаза от изменений биоэффекторного взаимоотношения оксида азота и эндотелина-I при артериальной гипертензии на фоне старения. Выявлено, что регуляция сосудистого тонуса в условиях повышенной инертности вазодилатирующего эффекта оксида азота и прогрессирования биоэффекторного дисбаланса на фоне инволютивных изменений, сопряженных с артериальной гипертензией, осуществляется посредством улучшения периферического кровотока за счет увеличения его систолической и диастолической скоростей и повышения чувствительности эндотелия к напряжению сдвига.

Впервые осуществлен новый подход к оценке эффективности комбинированной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента периндоприлом и индапамидом - ретард для коррекции регуляторного биоэффекторного дисбаланса, уменьшения выраженности эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией пожилого возраста с использованием биоэффекторного вазотонического коэффициента.

Практическая значимость

Оценка степени эндотелийзависимой вазодилатации по результатам доплерографии плечевой артерии с манжеточной пробой, вызывающей реактивную гиперемию, позволила установить особенности формирования и прогрессирования эндотелиальной дисфункции у нормотензивных пациентов и больных артериальной гипертензией пожилого возраста.

В результате выполнения исследования разработан принципиально новый подход к диагностике выраженности эндотелиальной дисфункции у пожилых больных артериальной гипертензией на основе расчета коэффициента биоэффекторной вазотонической активности - отношения сывороточных концентраций эндотелина-I и оксида азота, за показатель относительной нормы которого принято его значение у пожилых людей с нормальным уровнем артериального давления. Использование указанного коэффициента позволяет установить степень функциональных нарушений эндотелиоцитов вследствие

хронической гипертензии и осуществлять контроль эффективности проводимой антигипертензивной терапии, основным критерием которой кроме снижения уровня артериального давления выступает устранение или смягчение признаков дисфункции эндотелия.

Доказанная в работе эффективность применения комбинированной антигипертензивной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента – периндоприлом и диуретиком - индапамидом ретард в отношении снижения выраженности признаков эндотелиальной дисфункции позволила признать указанное сочетание фармакологических препаратов рациональным для коррекции поражений органов-мишеней на фоне артериальной гипертензии у пациентов старшего возраста.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Инволютивные процессы, постепенно развивающиеся в организме человека, приводят к развитию функциональных и структурных нарушений, которые со стороны сосудистой стенки артерий мышечного и мышечно-эластического типа проявляются дисфункцией эндотелиальных клеток.
2. Среди особенностей инволютивной эндотелиальной дисфункции у людей пожилого возраста выделяются легкие - 1 и 2 степени нарушения потокзависимой вазодилатации, умеренное усиление процесса десквамации эндотелиоцитов, компенсаторная активация синтеза оксида азота и повышение уровня эндотелина-1.
3. Эндотелиальная дисфункция у больных артериальной гипертензией развивается чаще, формируется и прогрессирует с разной скоростью, проявляется выраженными структурными повреждениями интимы сосудистой стенки и нарушениями вазотонического гомеостаза.
4. Регуляторное состояние вазотонуса более адекватно оценивать, используя предложенный биоэффекторный вазотонический коэффициент, отражающий соотношение биоэффекторов - регуляторов противоположного действия и его влияние на конечный вазотонический эффект.
5. Комбинированная терапия периндоприлом и индапамидом-ретард эффективно снижает выраженность эффекторного вазотонического дисбаланса и эндотелиальной

дисфункции при артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты используются в учебном процессе студентов лечебного факультета и лекционном курсе для врачей общей практики на кафедре поликлинической терапии и общей врачебной практики ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, в работе Медицинского центра Российской Академии Народного Хозяйства Государственной Службы при Президенте РФ, Москва.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международных научно-практических конференциях «Роль врача общей практики в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности» (Ташкент, 2011), «Кардиология: от стандартов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний до высоких технологий» (Ташкент, 2012), международной научной конференции молодых ученых медиков (Курск, 2010, 2013), Российских конференциях с международным участием «Пожилой больной. Качество жизни» (Москва, 2009, 2011), Национальном конгрессе терапевтов (2008, 2011), VI и VII Всероссийской научно-практической конференции «Общество, государство и медицина для пожилых» (Москва, 2009, 2010), Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность» (Курск, 2008, 2010, 2011, 2014).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 работ, из них 3 статьи в журналах, определенных ВАК РФ, 1 статья в центральном издании, 3 главы в монографии, 11 работ в материалах международных и российских конференций. Опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в анализе и подборе отечественных и иностранных научных источников по теме исследования, подборе и клиническом

обследовании пациентов, удовлетворяющих критериям включения в исследование, оформлении медицинской документации, сборе образцов крови, проведении всех лабораторных исследований. Обобщение полученных клинико-лабораторных показателей, их статистическая обработка, написание и оформление работы выполнены диссертантом лично.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 98 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, главы, посвященной обсуждению полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, приложения. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 11 рисунками. Библиографический указатель включает 157 источников (93 отечественных и 64 иностранных).

Работа выполнена в рамках отраслевой научно-исследовательской программы ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет (номер государственной регистрации – И 090503220004) на базе ОБУЗ «Курская ЦРБ» и лаборатории ОБУЗ больницы №4 Курска, являющихся учебными базовыми учреждениями кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено клиническое, гериатрическое, инструментальное и лабораторное обследование 66 больных ГБ II стадии АГ II степени (59 женщин и 7 мужчин), вошедших в основную группу, в возрасте от 63 до 72 лет, средний возраст - $66,1 \pm 0,5$ лет, продолжительность заболевания $11,4 \pm 0,7$ года. В группу сравнения были включены 24 человека аналогичного возраста ($66,7 \pm 0,5$ лет) без признаков АГ (21 женщина и 3 мужчины).

Перед началом работы получено информированное согласие обследуемых и разрешение Регионального этического комитета на проведение исследований.

Критериями исключения стали вторичные формы АГ, ГБ III стадии, гипертонический криз на момент обследования, острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда в анамнезе, пороки сердца, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность III-IV функциональных классов по NYHA, сахарный диабет I и II типов, ожирение, дисфункции щитовидной железы, онкологические заболевания.

Диагноз ГБ и степень АГ устанавливались на основании критериев их диагностики, принятых ВОЗ совместно с Международным обществом гипертонии (NHO-ISH) с учетом рекомендаций экспертов научного общества по изучению артериальной гипертензии Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (2010).

Показатели систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового артериального давления (ПАД) у больных основной группы и группы сравнения приведены в таблице 1.

Таблица 1

**Уровни артериального давления у больных гипертонической болезнью
пожилого возраста и лиц группы сравнения**

Группы обследования	САД, мм. рт. ст.	ДАД, мм. рт. ст.	ПАД, мм.рт.ст.
Группа сравнения (n=24)	128,4±3,7	84,6±4,2	51±3,6
Больные ГБ (n=85)	163,3±6,5	93,5±5,8	71±4,1
p	<0,01	-	<0,05

У всех пациентов отсутствовали патологические изменения в общем анализе крови и мочи. У больных ГБ II стадии установлены поражения органов-мишеней в виде гипертрофии миокарда левого желудочка, подтвержденной методами электро- и эхокардиографии (ИММЛЖ - 112,2±4,5 г/м²). Для интегральной оценки выраженности инволютивных изменений в организме обследуемых определяли их

биологический возраст по методике В.П.Войтенко и соавт. (1984 г.). Степень дисфункции эндотелия устанавливалась при помощи доплерографии плечевой артерии с помощью датчика 7,5 МГц ультразвукового аппарата «LOGJQ 7» (Япония) линейным методом, предложенным D.S.Celermajer и соавт. (1992) и модифицированным О.В.Ивановой с соавт. (1998). Определяли диаметр плечевой артерии d (см): исходный- d_0 ; при реактивной гиперемии- d_1 ; скорость кровотока в плечевой артерии V (см/сек): исходную V_0 ; при реактивной гиперемии V_1 . Степень тяжести ЭД оценивали по результатам манжеточной пробы. Нормальной признавали степень дилатации плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра. Значение 9-7,5% соответствовало ЭД 1 ст., 7,5-3,0% - 2-й степени; 3,0-2,0% - 3-й степени; <2,0% или выявление вазоконстрикции расценивали как патологическую реакцию. Устанавливали степени изменения скорости кровотока в плечевой артерии ΔV (%): при реактивной гиперемии; степени напряжения сдвига на эндотелий τ (дин/см²): исходное - τ_0 ; при реактивной гиперемии- τ_1 ; чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига (ед.). Для оценки маркеров ЭД использовались определение интенсивности десквамации эндотелия (эндотелиоцитемии) по методу Hladovec (1973), количество циркулирующих эндотелиоцитов выражали $\times 10^9$ /л; уровня продукции оксида азота (NO) по содержанию его стабильного метаболита - нитрита (NO²⁻) в плазме крови с помощью реактива Грисса; уровня эндотелина I в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа набором фирмы Amersham (США); тромбомодулина набором Thrombomodulin; фактора Виллебранда с помощью набора TECHNOZYM® vWF: Ag ELISA.

Дизайн фармакотерапевтического исследования

В открытое фармакотерапевтическое исследование были включены 66 больных АГ пожилого возраста, давших согласие на участие в нем, получавших разнообразную антигипертензивную терапию как в режиме моно- (амлодипин, бисопролол или эналаприл), так и комбинированной фармакотерапии (эналаприл, амлодипин, индапамид). После 2-недельного периода отмены предшествующей терапии назначались периндоприл 5 мг и индапамид-ретард 1,5 мг однократно

утром. Антигипертензивный эффект оценивался по результатам измерения АД (изменение от базового уровня после 2,4,6,8 и 12 недель терапии), эндотелийвосстанавливающий - после 12 недели наблюдения. В процессе лечения не выбыл ни один из 66 больных.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием компьютерных программ Statistica 6.0, BIOSTAT параметрическими методами с представлением результатов в виде - средняя арифметическая (M) и стандартная ошибка средней арифметической (m). Для установления значимости различий между двумя независимыми выборками с нормальным распределением применен критерий Стьюдента, при множественных сравнениях - критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. В выборках с малым значением n использовались непараметрические методы. Различия между сравниваемыми группами признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки силы связей между различными показателями проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как свидетельствуют полученные результаты биологический возраст пациентов без АГ мало отличался от должного, разница между ними составила всего $1,5 \pm 0,4$ года, что позволило отнести их к группе физиологически стареющих людей. Биологический возраст больных АГ более чем на $10,2 \pm 0,9$ года превышал показатель должного возраста, что свидетельствует об ускоренном старении больных АГ.

Анализ показателей липидного профиля сыворотки крови у больных АГ и у практически здоровых пожилых людей показал статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня ЛПВП у больных АГ.

Легкие признаки вазотонической дисфункции сосудистой стенки (ЭД-1 ст., ЭД-2 ст.) выявлены у 58,3% практически здоровых людей пожилого возраста с нормальным уровнем АД, ЭД 1 степени у 4-х (ЭЗВД - $9,2 \pm 0,8\%$), 2 степени – у 10 человек (ЭЗВД - $6,8 \pm 0,6\%$), у остальных 10 обследованных (ЭЗВД - $24,3 \pm 1,7\%$)

дисфункции эндотелия не обнаружено. У физиологически стареющих людей не отмечено структурных нарушений целостности эндотелиальной выстилки сосуда. Процесс десквамации эндотелиоцитов был слабо выражен: при I степени ЭД - $0,58 \pm 0,02$, при II - $0,74 \pm 0,03 \cdot 10^9$ клеток/л, значимо не отличаясь от показателя при 0 степени ЭД - $0,4 \pm 0,02 \cdot 10^9$ клеток/л.

Повреждающее действие гипертензии на сосудистый эндотелий подтверждено повышением уровня эндотелиоцитемии от $1,2 \pm 0,02 \cdot 10^9$ клеток/л при отсутствии ЭД до $1,78 \pm 0,05 \cdot 10^9$ клеток/л при её максимальной III –IV степени ($p < 0,001$). Установлена прямая зависимость степени ЭД от выраженности десквамации эндотелиоцитов, что является косвенным свидетельством активации процессов апоптоза у больных АГ (рис. 1).

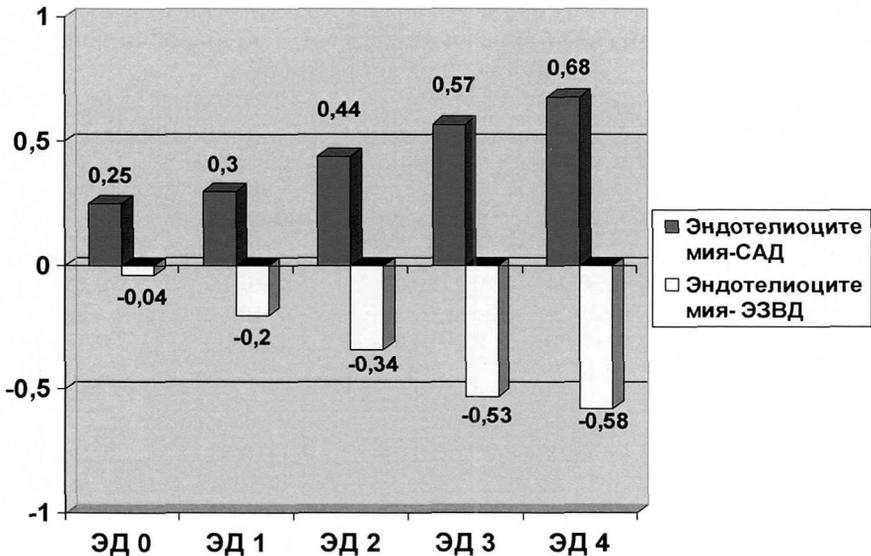


Рисунок 1. Зависимость интенсивности десквамации эндотелия от уровня артериального давления и показателя эндотелийзависимой вазодилатации у больных гипертонической болезнью с различной степенью эндотелиальной дисфункции

Показатели тромбомодулина и фактора Виллебранда в плазме крови физиологически стареющих людей статистически значимо не изменялись. У

больных АГ они повышались по мере повышения степени дисфункции эндотелиоцитов, но не имели статистически значимых различий.

У 66,7% обследованных больных АГ пожилого возраста диагностированы нарушения вазотонической функции эндотелиоцитов: ЭД 1 степени у 16 (24,2%), 2 степени-20 (30,3%), 3 степени - 4 (6,1%) и 4 степени - 4 человек (6,1%). Однако у 33,3% обследованных изменений ЭЗВД по результатам доплерографии не установлено, что может быть объяснено разными стадиями развития ЭД.

Центральное место в обеспечении вазотонического гомеостаза принадлежит двум веществам, синтезируемым и секретируемым эндотелием: оксиду азота и эндотелину-1, базальная активность которых определена у физиологически стареющих людей и больных АГ (табл. 2).

Таблица 2

Активность вазотонических биоэффакторов у практически здоровых людей и больных артериальной гипертензией пожилого возраста при различной степени эндотелиальной дисфункции

№ п/п	Степень ЭД	Больные АГ (n=66)		Практически здоровые лица (n=24)	
		Уровень NO мкмоль/л	Уровень ЭТ-1 фмоль/мл	Уровень NO мкмоль/л	Уровень ЭТ-1 фмоль/мл
		1	2	3	4
I	0 ст.	4,76±0,24 n=22	0,27±0,07 n=22	4,83±0,18 n=10	0,15±0,01 n=10
II	1 ст.	4,99±0,29 n=16	0,29±0,02 n=16	4,44±0,1 n=4	0,16±0,05 n=4
			P2-4<0,05		
III	2 ст.	4,41±0,28 n=20	0,28±0,03 n=20	4,32±0,18 n=10	0,21 ± 0,02 n=10
					.PI-III<0,05
IV	3 ст.	4,23±0,77 n=4	0,26±0,05 n=4		
V	4 ст.	5,86±0,24 n=4	0,12±0,02 n=4		
		PIII-V<0,05	PIII-V<0,05 PIV-V<0,05		

При инволютивной ЭД выявлена тенденция к снижению концентрации нитрит-

аниона и увеличению уровня эндотелина - 1 по мере прогрессирования выраженности ЭД ($p < 0,05$). У больных ГБ с ЭД II степени установлено повышение уровня нитрит-аниона до $4,99 \pm 0,29$ мкмоль/л, которое может расцениваться как компенсаторная реакция при начинающихся нарушениях вазодилатации плечевой артерии. При III степени ЭД появлялась тенденция к истощению синтезпродуцирующей функции эндотелиоцитов, регистрировалось снижение уровня нитрит-аниона. Параллельно отмечалось повышение концентрации ЭТ-1 до $0,27 \pm 0,02$ фмоль/мл и $0,29 \pm 0,03$ фмоль/мл ($p < 0,05$), наиболее выраженное у больных с ЭД II и III степени, что подтверждало снижение вазодилатационной составляющей регуляции сосудистого тонуса и повышение вазоконстрикторной активности, а также вывод об обратной зависимости вазотонических биоэффекторов друг от друга ($r = -0,42$, $p < 0,01$), более выраженной при АГ ($r = -0,63$, $p < 0,01$).

При ЭД IV степени концентрация ЭТ-1 снижалась до $0,12 \pm 0,02$ фмоль/мл, а уровень нитрит-аниона повышался максимально до $5,86 \pm 0,24$ мкмоль/л, что однако не дает оснований трактовать это изменение как позитивное, так как увеличение концентрации оксида азота вследствие активации индуцибельной NOS в крови способствует усилению реакций нитрозилирования с образованием пероксинитрита - одного из сильнейших клеточных ядов, повреждающих эндотелиоциты.

Анализ изменений периферической гемодинамики практически здоровых людей и больных АГ до- и после пробы с реактивной гиперемией представлены в таблице 3.

Стимуляция функций сосудистой стенки в пробе с реактивной гиперемией у практически здоровых пожилых людей приводила к достаточному вазодилатационному эффекту - диаметр плечевой артерии увеличился в среднем на 10% от исходного, повышались объемная скорость кровотока, как в систолу, так и в диастолу и напряженность сдвига на эндотелий.

У больных ГБ определялось снижение объемной скорости систолического и особенно диастолического кровотока по сравнению с аналогичной реакцией практически здоровых лиц, а также показателей напряжения сдвига до и после пробы с временным стенозированием плечевой артерии ($p < 0,05$) при высоком

коэффициенте чувствительности эндотелия к напряжению сдвига ($0,29 \pm 0,04$ ед.), что свидетельствовало о дисрегуляторных нарушениях, индуцированных инволютивными и гипертензивными воздействиями.

Таблица 3

Показатели периферической гемодинамики практически здоровых лиц и больных артериальной гипертензией пожилого возраста

№ п/п	Показатели доплерографии плечевой артерии	Больные АГ (n=66)	Практически здоровые лица (n=24)
		I	II
1	d_0 , см	$0,43 \pm 0,02$	$0,4 \pm 0,03$
2	d_2 , см	$0,47 \pm 0,02$	$0,44 \pm 0,03$
3	$d_2 - d_0$, см	$0,038 \pm 0,004$	$0,032 \pm 0,004$
4	V_0 сист. до пробы с реактивной гиперемией, мм/с	$62,14 \pm 5,3$	$64,05 \pm 5,8$
5	V_1 сист. после пробы с реактивной гиперемией, мм/с	$82,95 \pm 6,7$ P4-5 < 0,05	$109,67 \pm 8,6$ P4-5 < 0,001 PI-II < 0,05
6	V_1 сист. - V_0 сист.	$21,88 \pm 2,9$	$45,77 \pm 3,74$ PI-II < 0,001
7	V_0 диаст. до пробы с реактивной гиперемией, мм/с	$7,56 \pm 0,67$	$9,95 \pm 1,19$
8	V_1 диаст. после пробы с реактивной гиперемией, мм/с	$21,7 \pm 2,7$ P7-8 < 0,001	$42,32 \pm 3,25$ PI-II < 0,001 P7-8 < 0,001
9	V_1 диаст. - V_0 диаст.	$14,33 \pm 1,29$	$32,38 \pm 2,7$ PI-II < 0,001
10	τ_0 до пробы, дин/см ²	$5,0 \pm 0,6$	$5,3 \pm 0,6$
11	τ_1 после пробы, дин/см ²	$7,96 \pm 0,5$ P10-11 < 0,001	$9,85 \pm 0,75$ P10-11 < 0,001 PI-II < 0,05
12	$\tau_1 - \tau_0$, дин/см ²	$2,4 \pm 0,27$	$4,44 \pm 0,4$ PI-II < 0,001
13	K, ед.	$0,29 \pm 0,04$	$0,09 \pm 0,01$ PI-II < 0,05

Прекращение временного стенозирования плечевой артерии приводило к увеличению диаметра сосуда, почти не отличающемуся от такового у практически здоровых людей, что, по-видимому, обусловлено неодинаковыми фазами формирования ЭД и разной выраженностью изменений синтетической и

секреторной функций эндотелиоцитов, несмотря на одинаковую степень гипертензии.

Разнонаправленность изменений уровня NO после пробы с реактивной гиперемией позволила выделить среди обследованных лиц подгруппы: с противоположными типами вазотонической реакции: снижением содержания NO в плазме крови и его повышением (табл. 4).

Таблица 4

Показатели активности биоэффекторов эндотелия в пробе с реактивной гиперемией у больных артериальной гипертензией и практически здоровых лиц пожилого возраста

№ п/п	Активность NO и ЭТ-1 в пробе с реактивной гиперемией	Больные АГ (n=66)		Практически здоровые лица (n=24)	
		n=28	n=38	n=8	n=16
	I	II	III	IV	V
1	Уровень NO до пробы мкмоль/л	5,3±0,17	4,34±0,18 P _{II-III} <0,001	4,9±0,08	4,4±0,13 P _{IV-V} <0,05
2	Уровень NO после пробы мкмоль/л	4,56±0,17	5,26±0,19 P _{II-III} <0,001	4,1±0,26	5,18±0,12 P _{IV-V} <0,001
		P _{I-2} <0,01	P _{I-2} <0,01		P _{I-2} <0,01
3	Уровень ЭТ-1 до пробы фмоль/мл	0,2±0,02	0,3±0,04 P _{II-III} <0,05	0,17 ±0,01	0,18±0,02 P _{III-V} <0,05
4	Уровень ЭТ-1 после пробы фмоль/мл	0,24±0,02	0,28±0,03	0,2±0,01	0,18±0,01 P _{III-V} <0,05

У больных с изначально высоким уровнем вазодилатора после пробы с реактивной гиперемией отмечено статистически значимое ($p<0,05$) преобладание концентрации ЭТ-1. Сдерживая релаксирующее действие NO, он позволяет инволютивно измененному сосуду сохранять необходимый для поддержания достаточного кровотока тонус.

Понятие о вазотоническом биоэффекторном потенциале сосудистой стенки и его диагностическое значение

Для оценки интегрального вазотонического ответа недостаточно рассматривать концентрации NO и ЭТ-1 вне связи друг с другом. Поэтому нами предложен метод

расчета коэффициента биоэффекторной вазотонической активности (БВК) – отношения ЭТ-1 к NO, за показатель относительной нормы которого принято его значение у людей с нормальным уровнем АД и повышенным синтезом вазодилататора в ответ на стресс-пробу в условных единицах. У практически здоровых лиц он составил $0,034 \pm 0,008$ у.е. В группе больных регистрировалось повышение БВК до $0,069 \pm 0,01$ у.е. ($p < 0,05$): в первой подгруппе - $0,05 \pm 0,009$ у.е., во второй - $0,088 \pm 0,01$ у.е. Достоверных различий не выявлено, но при увеличении уровня дилататора после пробы с реактивной гиперемией значение БВК было ниже, чем при ГБ ($0,032 \pm 0,01$ у.е. и $0,038 \pm 0,006$ у.е. соответственно). Повышение биоэффекторного вазотонического коэффициента (БВК) соответствовало прогрессированию недостаточности вазорелаксации. Приближение уровня ЭТ-1 к верхней границе референсных значений или чрезмерное снижение NO увеличивало соотношение ЭТ-1/NO, отражающего нарастание степени вазоконстрикции и прогрессирование регуляторной биоэффекторной дисфункции.

При сочетании инволютивных и гипертензивных повреждений сосудистого эндотелия, когда прогрессирует биоэффекторный регуляторный дисбаланс, ведущим механизмом вазорегуляции становится контроль скоростного потока крови. БВК в значительной степени зависел от чувствительности эндотелия к напряжению сдвига. Минимальное значение последнего у практически здоровых людей соответствовало низкому биоэффекторному вазотоническому коэффициенту и низкой скорости кровотока. При ГБ подобная тенденция не прослеживалась. Таким образом, в регуляции функционирования сосудов в пожилом возрасте для поддержания нормального тонуса в условиях ЭД наиболее важными и эффективными механизмами следует признать сочетание оптимального соотношения ЭТ-1/NO, систолического и диастолического кровотока с повышением чувствительности эндотелия к напряжению сдвига.

Коррекция биоэффекторного дисбаланса при эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией пожилого возраста

Сложные патогенетические механизмы АГ оказывают выраженное повреждающее действие на интиму сосудов, что определяет особенности их

терапии. Позитивные результаты комбинированной коррекции АГ установлены в многочисленных плацебо контролируемых исследованиях – FEVER, ACCOMPLISH, ALLHAT, систематизированные в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2013 года [Mancia G. et al. 2013]. В крупных рандомизированных проспективных исследованиях ADVANCE, HYVET доказана эффективность коррекции АГ у больных старшего возраста комбинацией индапамида ретард и периндоприла, механизм действия которых связан с повышением чувствительности натрийзависимых механорецепторов и потенцированием эндотелийзависимой продукции циклического гуанозинмонофосфата для брадикинина [Беленков Ю.Н. с соавт., 2001; Стаценко М.Е. с соавт., 2008].

Считается, что рациональная комбинированная антигипертензивная терапия иАПФ и диуретиком позволяет достичь хорошего эффекта у максимального количества пациентов за счет лучшей переносимости, безопасности и высоких органопротективных свойств [Остроумова О.Д. с соавт., 2005; Конради А.О., 2008], минимизирует возможные побочные эффекты иАПФ: восстанавливает их чувствительность при низкорениновых формах АГ; нормализует уровень калия, увеличивающегося из-за сниженной продукции альдостерона. ИАПФ потенцируют натрийуретический эффект диуретика, что при совместном использовании позволяет снизить их дозы [Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., 2000]. Однако после прекращения лечения вместе с гипотензивным действием исчезает и нормализация эндотелиальной вазодилататорной способности артерии, что связано не только с повреждающим действием быстро повышающегося АД, но и с прекращением влияния препаратов на эндотелий. Характер совместного действия ИАПФ и диуретиков на функциональные изменения сосудистой стенки и гипотензивный эффект в зависимости от степени нарушения функции эндотелия в сочетании с его возрастной деградацией исследовался недостаточно [Небиеридзе Д.В., 2005]. Комбинированное лечение периндоприлом и индапамидом - ретард в течение 12 недель эффективно снизило АД у всех больных и способствовало изменениям показателей их периферической гемодинамики (табл. 5).

Систолическая и диастолическая скорости кровотока на фоне стрессорной нагрузки с временным стенозированием увеличились, но не достигли уровня практически здоровых лиц. Соответственно отмечено незначительное увеличение напряжения сдвига. Лечение привело к достоверному ($p<0,05$) снижению коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига, приближая его значение к параметру практически здоровых лиц.

Таблица 5

Показатели доплерографического исследования сосудов у больных артериальной гипертензией пожилого возраста до и после 12-недельной комбинированной терапии периндоприлом и нндапамид-ретардом

№ п/п	Показатели доплерографии	Больные АГ до	Больные АГ	Практически
		лечения (n=66)	после лечения (n=66)	здоровые лица (n=24)
	I	II	III	IV
1.	d_0 , см	$0,43 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,02$	$0,4 \pm 0,03$
2.	d_1 , см	$0,47 \pm 0,02$	$0,46 \pm 0,02$	$0,44 \pm 0,03$
3.	Δd	$3,8 \pm 0,04$	$3,68 \pm 0,03$	$3,2 \pm 0,04$
4.	V_0 сист. до пробы, мм/с	$62,14 \pm 5,3$	$62,77 \pm 5,1$	$64,05 \pm 5,8$
5.	V_1 сист. после пробы, мм/с	$82,95 \pm 6,7$ P4-5<0,05	$97,21 \pm 6,5$ P4-5<0,05	$109,67 \pm 8,6$ PII-IV<0,05 P4-5<0,001
6.	V_0 диаст. до пробы, мм/с	$7,6 \pm 0,7$	$8,1 \pm 0,71$	$9,9 \pm 1,2$
7.	V_1 диаст. после пробы, мм/с	$21,7 \pm 2,7$ P6-7<0,001	$27,3 \pm 2,4$ P6-7<0,05	$42,3 \pm 3,25$ PII-IV <0,001 PIII-IV<0,05 P6-7<0,001
8.	τ_0 , дин/см ²	$5,04 \pm 0,6$	$5,1 \pm 0,6$	$5,3 \pm 0,6$
9.	τ_1 , дин/см ²	$7,96 \pm 0,5$ P8-9<0,001	$8,3 \pm 0,5$ P8-9<0,05	$9,85 \pm 0,75$ PII-IV<0,05 P8-9<0,001
10.	K, ед.	$0,25 \pm 0,04$	$0,16 \pm 0,02$ PII-III<0,05	$0,09 \pm 0,01$ PII-IV<0,05 PIII-IV<0,05

До проведения лечения у больных регистрировалась повышенная концентрация ЭТ-1 ($0,27 \pm 0,02$ фмоль/мл) по сравнению со здоровыми людьми ($0,18 \pm 0,01$ фмоль/мл) ($p<0,05$) при практически однообразном уровне NO ($4,74 \pm 0,15$

мкмоль/л и $4,55 \pm 0,11$ мкмоль/л).

Трудность интерпретации значений разнонаправленных вазотонических биоэффекторов по их концентрации в сыворотке крови привела к выводу, что использование коэффициента их соотношения более четко отражает состояние вазотонической функции сосуда.

Активность NO у пожилых больных ГБ изменялась неоднозначно: у 28 человек определялся его высокий уровень ($5,3 \pm 0,17$ мкмоль/л), а у 38 более низкий ($4,34 \pm 0,18$ мкмоль/л). Соответственно биоэффекторный коэффициент (БК) в группе с пониженным NO составил $0,037 \pm 0,009$ у.е., а при его высокой активности $0,076 \pm 0,01$ у.е. Стресс-индуцированное воздействие на сосудистую стенку приводило к снижению продукции NO до $4,56 \pm 0,17$ мкмоль/л, а у больных с исходно низкой концентрацией NO к повышению его уровня до $5,26 \pm 0,19$ мкмоль/л., что объяснялось достаточно высокой регуляторной способностью сигнальной молекулы оксида азота в условиях стресса. Эндотелин-1 в условиях стресс-пробы был более инертным, однако и его значения изменялись двояко. У больных с высоким показателем NO регистрировался низкий уровень ЭТ-1 ($0,2 \pm 0,02$ фмоль/л), при сниженном значении NO активность ЭТ-1 была повышена ($0,3 \pm 0,04$ фмоль/л). Соотношение двух важнейших вазотонических биоэффекторов, определяемое по БВК, показало его достоверные отличия в описываемых группах: сниженное до $0,037 \pm 0,009$ у.е. в первой группе с исходно высокой продукцией NO, и повышением БВК до $0,076 \pm 0,01$ у.е. у больных с исходно сниженной продукцией NO, ($p < 0,01$). БВК, определенный после пробы с реактивной гиперемией, был практически одинаков в обеих группах, что свидетельствовало о том, что стресс-индуцированные воздействия в условиях разной продукции NO корректируются преимущественно за счёт изменения соотношения важнейших вазотонических биоэффекторов — ЭТ-1 и NO.

На фоне проведенного лечения у 51 больного ГБ уровень NO увеличился с $4,77 \pm 0,13$ мкмоль/л до $5,85 \pm 0,15$ мкмоль/л ($p < 0,001$), произошло снижение биоэффекторного коэффициента до $0,04 \pm 0,009$ у.е. (у практически здоровых людей БК равен $0,034 \pm 0,008$ у.е.), рис. 2.

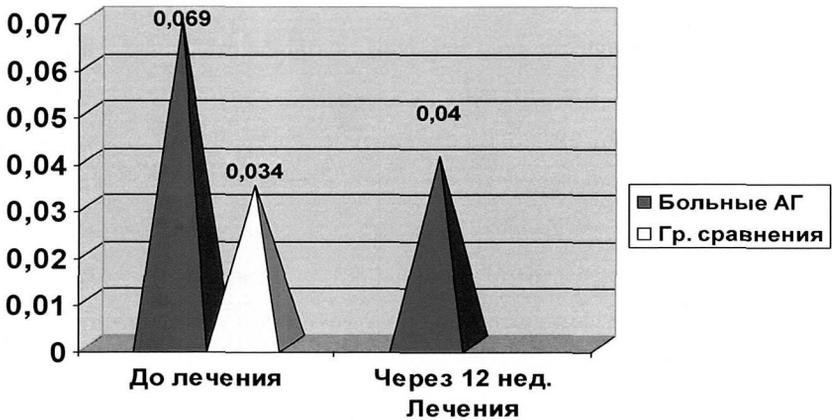


Рисунок 2. Изменения биоэффекторного вазотонического коэффициента на фоне комбинированной антигипертензивной терапии в течение 12 недель.

В результате применения комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом-ретард отмечено адекватное повышение секреции эндотелием оксида азота, снижение биоэффекторного вазотонического коэффициента, улучшение показателей периферической гемодинамики, снижение АД, определяющее эффективность использования указанной комбинации для коррекции ЭД при ГБ у больных пожилого возраста.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить, что функциональные нарушения сосудистого эндотелия развиваются как при патологическом, так и при физиологическом старении и отличаются только скоростью формирования и степенью их выраженности. Показано, что оценку дисфункциональных вазотонических нарушений следует проводить не по изменениям активности отдельных биоэффекторов, синтезируемых сосудистой стенкой – эндотелина - 1 и оксида азота, а по их соотношению - биоэффекторному вазотоническому коэффициенту, предложенному нами, изменения которого служат критерием выраженности ЭД и контроля её фармакотерапевтической коррекции у больных ГБ пожилого возраста.

ВЫВОДЫ

1. Инволютивные изменения сосудистой стенки при физиологическом старении приводят к формированию легких степеней вазотонической эндотелиальной дисфункции, выявленных у 58,3% практически здоровых людей пожилого возраста с нормальным уровнем артериального давления.
2. Установлено, что динамический процесс формирования и прогрессирования эндотелиальной дисфункции на фоне артериальной гипертонии при старении включает несколько фаз: компенсаторную активацию синтеза оксида азота с последующим развитием его истощения в сочетании с низким уровнем эндотелийзависимой вазодилатации в пробе с реактивной гиперемией у 66,7% пожилых больных гипертонической болезнью.
3. Определены маркеры структурно-функционального повреждения эндотелиоцитов при эндотелиальной дисфункции гипертензивного генеза на фоне старения: повышение интенсивности их десквамации, нарушение физиологического соотношения между концентрациями синтезируемых оксида азота и эндотелина-1, недостаточный прирост систолической и диастолической скоростей кровотока в пробе с реактивной гиперемией, повышение чувствительности эндотелия к напряжению сдвига.
4. На основе проведенного корреляционного анализа установлено, что регуляция синтеза и секреции ведущих эндотелиальных вазотонических биоэффакторов, составляющих единую функциональную систему, осуществляется по принципу обратной связи, для интегральной оценки которой предложено рассчитывать биоэффакторный вазотонический коэффициент - соотношение эндотелина-1 и оксида азота, их сывороточные концентрации значимо коррелируют друг с другом ($r = -0,63$, $p < 0,01$).
5. Повышение биоэффакторного вазотонического коэффициента при гипертонической болезни у больных пожилого возраста является отражением одного из ведущих патогенетических механизмов эндотелиальной дисфункции - регуляторного дисбаланса между основными вазоактивными веществами - оксидом азота и эндотелином-1, продуцируемых эндотелиоцитами.
6. Комбинированное применение периндоприла и индапамида ретард в течение 12

недель позволяет эффективно корректировать эндотелиальную дисфункцию при артериальной гипертензии у больных пожилого возраста, повышая уровень оксида азота, снижая биоэффекторный вазотонический коэффициент и улучшая показатели периферической гемодинамики, увеличивая объемные скорости кровотока и снижая коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для установления степени эндотелиальной дисфункции у нормотензивных пациентов и больных артериальной гипертензией пожилого возраста рекомендовано оценивать интенсивность десквамации эндотелиоцитов по количеству циркулирующих в кровотоке клеток и показатели эндотелийзависимой вазодилатации при выполнении доплерографии плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией.
2. Определение повышения чувствительности эндотелия к напряжению сдвига рекомендуется выполнять в динамике для подтверждения прогрессирования эндотелиальной дисфункции у пожилых больных гипертонической болезнью.
3. Диагностику выраженности функциональных нарушений эндотелиоцитов на фоне хронической гипертензии и контроль эффективности проводимой антигипертензивной терапии рекомендуется проводить на основе расчета коэффициента биоэффекторной вазотонической активности - отношения сывороточных концентраций эндотелина-1 и оксида азота, используя в качестве референсного показателя его значение у пожилых людей с нормальным уровнем артериального давления.
4. Применение комбинированной антигипертензивной терапии периндоприлом в дозе 5 мг и индапамидом-ретард в дозе 1,5 мг однократно утром, обеспечивающее снижение биоэффекторного вазотонического коэффициента, улучшение гемодинамических показателей, рекомендуется в качестве рационального фармакотерапевтического сочетания для коррекции эндотелиальной дисфункции на фоне артериальной гипертензии у пациентов старшего возраста.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в российских журналах, включенных в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации

1. Горшунова, Н.К. Соотношение эндотелиальной и миокардиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией пожилого возраста / Н.К.Горшунова, Н.В.Медведев, Д.Н.Украинцева, С.С.Мауер // Успехи геронтол. - 2011. - № 3. - С.478-484.
2. Горшунова, Н.К.. Взаимодействие вазотонических биоэффекторов в патогенезе эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии на фоне старения / Н.К.Горшунова, С.С.Мауер // Успехи геронтологии. - 2012. - Т.25.,№3. - С.461-467.
3. Горшунова, Н.К. Коррекция биоэффекторного дисбаланса при эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией пожилого возраста / Н.К.Горшунова, С.С.Мауер // Фундаментальные исследования. – 2013. - №7 (ч.2) С.296-300.

Главы в монографии

4. Горшунова, Н.К., Современные методы диагностики эндотелиальной и миокардиальной дисфункции / Н.К.Горшунова, Н.В. Медведев, Д.Н.Украинцева, С.С.Мауер // в кн. Эндотелиальная и миокардиальная дисфункция в развитии и прогрессировании кардиоваскулярных заболеваний у лиц пожилого возраста. - Курск. - «ООО Кувекс+». - 2013. - С. 9-20.
5. Горшунова, Н.К. Основные механизмы формирования эндотелиальной и миокардиальной дисфункции при физиологическом и преждевременном старении на фоне АГ и ХСН. / Н.К.Горшунова, Н.В. Медведев, Д.Н.Украинцева, С.С.Мауер // в кн. Эндотелиальная и миокардиальная дисфункция в развитии и прогрессировании кардиоваскулярных заболеваний у лиц пожилого возраста. - Курск. - «ООО Кувекс+». - 2013. - С. 21-116.
6. Горшунова, Н.К. Современные подходы к терапевтической коррекции эндотелиальной и миокардиальной дисфункции при АГ и ХСН. / Н.К.Горшунова, Н.В. Медведев, С.С.Мауер // в кн. Эндотелиальная и миокардиальная дисфункция в развитии и прогрессировании кардиоваскулярных заболеваний у лиц пожилого возраста - Курск. - «ООО Кувекс+». - 2013. - С. 125-134.

Статья в других изданиях и тезисы докладов

7. Горшунова, Н.К. Нарушения соотношения регуляторных биоэффекторов в прогрессировании вазотонической эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии у больных пожилого возраста / Н.К.Горшунова, С.С.Мауер // Матер. VI Всеросс научно-практ. конф. «Общество, государство и медицина для пожилых». М. - 2009. - С. 13-14.
8. Мауер, С.С. Эндотелиальная дисфункция как проявление физиологического и патологического старения / С.С.Мауер // Материалы 75-Всеросс. науч. конф. студ. и молодых ученых с межд. участием: Молодежная наука и современность. - Курск. –КГМУ. - 2010. - Ч.1. - С. 228-229.
9. Горшунова Н.К. Вазотонический и биоэффекторный дисбаланс сосудистого эндотелия на фоне инволютивных изменений при артериальной гипертензии. / Н.К.Горшунова, С.С.Мауер // Альманах «Геронтология и гернатрия». М. – 2010. - С. 141-145.
10. Горшунова, Н.К. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции на фоне артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста / Н.К.Горшунова, С.С.Мауер // Материалы V Национального конгресса терапевтов. М. – 2010. - С. 62.
11. Мауер С.С. Инволютивная вазотоническая эндотелиальная дисфункция, её особенности / С.С.Мауер // Матер. IV Межд.науч. конференция молодых ученых медиков. – Курск. - 2010. - Том II. - С. 272-274.
12. Горшунова, Н.К. Особенности развития эндотелиальной дисфункции при старении и артериальной гипертензии / Н.К.Горшунова, С.С.Мауер // Тез. XV межд науч практ конф.

«Пожилой больной. Качество жизни». - М. – 2010. - С.21-22.

13. Мауер С.С. Особенности коррекции инволютивной эндотелиальной дисфункции на фоне артериальной гипертонии // Матер. VII Всеросс научно-практ. конф. «Общество, государство и медицина для пожилых». М. - 2010 . - С. 37-38.

14. Мауер, С.С. Биоэффеторный дисбаланс и возможности его коррекции при эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертонией пожилого возраста / С.С.Мауер, Н.К.Горшунова, // Сб. матер. XVI науч.- практ. конф. «Пожилой больной. Качество жизни». М. – 2011. - С.79.

15. Мауер, С.С. Особенности коррекции вазотонической эндотелиальной дисфункции у пожилых больных артериальной гипертонией / С.С.Мауер // Матер. межд. научно-практ. конф. «Роль врача общей практики в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности». Ташкент. – 2011. - С. 171-172.

16. Мауер, С.С. Биоэффеторный дисбаланс и особенности его коррекции при эндотелиальной дисфункции у пожилых больных артериальной гипертонией / С.С.Мауер // Сборник тр. Всеросс. науч.практ. конф с межд участием "Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии" СПб. - 2011. - С.154-155.

17. Горшунова, Н.К. Вазотонические биоэффеторы в патогенезе эндотелиальной дисфункции у пожилых больных артериальной гипертонией. / Н.К.Горшунова, С.С.Мауер // Кардиология Узбекистана. – 2012. - №1-2. - С. 185-186.

18. Мауер, С.С. NO – регуляция сосудистого тонуса и ее коррекция при гипертонической болезни у лиц пожилого возраста / С.С.Мауер // Матер. VI межд.науч. конф. мол. ученых медиков. Курск. – 2013. - Том II. - С.245-249.

МАУЕР Светлана Степановна ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ// Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.30. – СПб., 2015. –28 с.

Подписано в печать 16.02. 2015 Формат 60*84 1/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ 163.

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АГ - артериальная гипертония
АД - артериальное давление
БВ – биологический возраст
БВК - биоэффеторный вазотонический коэффициент
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ГБ - гипертоническая болезнь
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДБВ – должный биологический возраст
ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка
КВ – календарный возраст
ПАД – пульсовое артериальное давление
РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД – систолическое артериальное давление
ЭД - эндотелиальная дисфункция
ЭЗВД - эндотелийзависимая вазодилатация
ЭТ-1- эндотелин 1
d0 - исходный диаметр плечевой артерии;
d1 - диаметр при реактивной гиперемии;
NOS –NO-синтаза
К - чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига
ННО – ISN – Международное общество гипертонии
NO - оксид азота
NO₂⁻ - нитрит-анион
НУНА – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
V0 — исходная скорость кровотока в плечевой артерии;
V1 - скорость кровотока при реактивной гиперемии;
t0 — исходная степень напряжения сдвига на эндотелий;
t1 - степень напряжения сдвига на эндотелий при реактивной гиперемии.

СПИСОК ЦИТИРОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Анисимов В.Н.** Молекулярные и физиологические механизмы старения: в 2-х т. - СПб: Наука, - 2008. - Т.1. - 481 с.; **Бойцов С.А.,** Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // Кардиоваск. тер. и проф. - 2014. - №4. - С.4-14; **Беленков Ю.Н.,** Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента в лечении сердечно - сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция) // М.: «ИНСАЙТ», - 2001. - 164 с.; **Ванин А.Ф.** NO – регулятор клеточного метаболизма // Биология. – 2001. - Том 7, №11. - С.7-12; **Гомазков О.А.** Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // Кардиология. - 2001. - №2. - С.50-58; **Горшунова Н.К.,** Соболева Н.И. NO-регуляция антиагрегационной активности при физиологическом и ускоренном старении // Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. – 2009. - №2/1 (31). – С.167-171; **Конради А.О.** Новая цель в лечении АГ – не только эффективное, но и быстрое снижение АД. Роль комбинированной терапии // Арт. гипертензия. - 2008. - №1(14). – С.137-142; **Конради А.О.** Ключевые достижения в комбинированной антигипертензивной терапии последних лет // Арт. Гипертензия. - 2012. - Т.18. №6 - С.491-496; **Кузник Б.И.** Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. - Чита: Экспресс издательство. - 2010. - 832 с.; **Лазебник Л.Б.,** Комиссаренко И.А., Милокова О.М. Артериальная гипертензия у пожилых. – М.: Медицина, - 2003. – 259 с.; **Небиеридзе Д.В.** Дисфункция эндотелия и её коррекция при артериальной гипертензии // Трудный пациент. - 2005. – №9. - С. 68-81; **Остроумова О.Д.,** Головина О.В. Когда необходимо начинать лечение артериальной гипертензии с фиксированных комбинаций? // Consilium Medicum. - 2005. - прил. №1. - С.28-31; **Остроумова О.Д.,** Дубинская Р.Э. Старение и дисфункция эндотелия // Кардиоваск. тер. и проф. - 2004. - №4. - С.83-89; **Петрищев Н.Н.,** Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы. Фармакологическая коррекция. Под ред. Н.Н.Петрищева. - СПб: Издательство СПбГМУ, - 2003. - С. 4-38; **Сафарова Г.Л.** Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований // Успехи геронтол. - 2009. - Т. 22, №1. - С.49–59; **Сидоренко Б.А.,** Преображенский Д.В. Место современных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. - 2000. - №10. - С.92-104; **Стаценко М.Е.,** Щербакова Т.Г., Осипова А.О. Органопротекция и качество жизни пожилых больных с артериальной гипертензией при терапии индапамидом // Укр. мед. часопис. - 2008. - № 2(64). - С. 61-65; **Третьяков С.В.,** Шпагина Л.А. Структурно–функциональное состояние сердечно – сосудистой системы у лиц пожилого и старческого возраста // Клин. геронт. - 2006. - №10. – С.23-28; **Chow C.K.,** Teo K.K., Rangarajan S. et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. // JAMA. – 2013. - Vol.310, №9. –P. 959-968; **Mancia G.,** Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. - 2013 - 31(7). - P. -1281-3