

На правах рукописи

Улубиева Елена Арсеновна

**ДИНАМИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
АРТЕРИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА, ВОЗРАСТА И
КУРЕНИЯ, ВЛИЯНИЕ НА НЕЕ ПРЕПАРАТОВ МАГНИЯ**

14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва– 2019

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Автандилов Александр Георгиевич;

доктор медицинских наук, заведующая лабораторией ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России

Диденко Любовь Васильевна

Официальные оппоненты:

Глезер Мария Генриховна – доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, профессор.

Погосова Нана Вачиковна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии" Минздрава России, заместитель генерального директора по научно-аналитической работе и профилактической кардиологии.

Верткин Аркадий Львович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи.

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «26» декабря 2019 г. в 10 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.071.02 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/2 и на сайте РМАНПО: <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

Актуальность исследования. Одним из важнейших подходов к снижению уровней заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения (БСК) является профилактическая направленность, которая в настоящее время возведена в ранг государственной национальной политики (Указ Президента РФ от 09.10.2007 N 1351; национальный проект «Здравоохранение», 2018). Увеличение продолжительности жизни и активное долголетие являются приоритетами развития отечественной медицинской науки (Оганов Р.Г., 2012; Бойцов С.А., 2016).

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) связывают с ростом численности населения вследствие увеличения продолжительности жизни и, соответственно, – с фактором старения, которое могут ускорять влияние окружающей среды и образа жизни, в том числе, ускорять старение сердечно-сосудистой системы (ССС) (Шабалин В.Н., 2005; Коновалов С.С., 2005; Стражеско И.Д. и соавт., 2012; Авдеева М.В. и соавт., 2013; Andy WC Man, Yu Wang, 2017; Троицкая Е.А. и соавт., 2017).

Исследования последних 10 лет показали, что возраст выступает в виде независимого патогенетического стимула, повышающего заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда (ИМ) и церебрального инсульта, даже при отсутствии других факторов риска. С возрастом реализуются негативные изменения в структуре стенок сосудов, приводящие в последующем к нарушению их функций, что в значительной степени связывают с увеличением жесткости артерий и называют сосудистым старением (Murat Кос, Ali Kutsal, 2015; Laurent Duca et al., 2016). Вместе с тем динамика возрастной перестройки сосудистой системы пока остается слабо изученной, единой концепции, отражающей возрастные, обменные, атеросклеротические, морфологические, функциональные изменения в стенке сосудов на сегодняшний день не существует (Дзизинский А.А., 2011; Протасов В.К., 2011; Драпкина О.М., Фадеева М.В., 2014; Alberto Cuocolo et al., 2017). В качестве маркеров сосудистого возраста (артериального) используются показатели: толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ), функция эндотелия, скорость распространения пульсовой волны.

Одним из факторов, способствующих старению сосудов и организма в целом, является курение (Gratziou С., 2009). Давно известно, что курение увеличивает количество сосудистых катастроф,

у женщин приближает наступление менопаузы, однако множество вопросов относительно того, почему курение является одним из основных фактором риска развития ССЗ, до настоящего времени остаются открытыми (Evans A. et al., 2001; Gustafsson J.A., 2002; Prescott E. et al., 2002; Yanbaeva D.G., 2007; Оганов Р.Г. и соавт., 2011; Cosci F. et al., 2013; Benowitz N.L. et al., 2016).

В результате проводимых исследований последних лет выяснилось, что риск развития ССЗ у женщин имеет определенные особенности и во многом зависит от их гормонального статуса, а отличие клиники ИБС в женской популяции с преимущественным вовлечением в процесс микроциркуляторного русла от ее проявлений у мужчин может приводить к поздней диагностике и худшему прогнозу у женщин (Калинченко С.Ю., 2015; Лопатина О.В., 2015). На сегодняшний день вопрос о морфологических изменениях сосудов у женщин постменопаузального периода, когда риск развития и смертность от ССЗ особенно велик по причине происходящих и резко выраженных нейрогуморальных и гормональных перестроек организма, является одним из наиболее актуальных (Prescott E. et al., 2002; Сметник В.П., 2011; Чичерина Е.Н., 2013; Юренева С.В., 2014).

По современным представлениям о функционировании ССС, целостность и функциональная активность эндотелия играют огромную роль в поддержании ее здоровья (Kalinowski L. et al., 2002; Wilk G. et al., 2013; Васина Л.В. и соавт., 2017). Известно, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) возникает еще до клинических проявлений заболевания, является иницирующим фактором атеросклероза, который может оставаться бессимптомным в течение многих лет и приводить к внезапной сердечно-сосудистой смерти в качестве первого клинического проявления (чаще у женщин) (Мельникова Ю.С., 2015; Дорофиенко Н.Н., 2018).

Механизм, посредством чего старение связано с эндотелиальной функцией, полностью не известен. Предполагается, что снижение активности синтеза NO является одним из физиологических механизмов старения организма (Степанов Ю.М. и соавт., 2004).

Вопрос о целесообразности медикаментозной коррекции ЭД обсуждается до сегодняшнего дня. Перспективным направлением, на наш взгляд, является возможность медикаментозной коррекции ЭД с помощью коферментов, которые участвуют в метаболизме оболочек сосудистой стенки и эндотелия в том числе, что может иметь

большое значение для предотвращения или задержки сосудистого старения и его осложнений. В связи с чем представляет интерес исследовать влияние магния на морфофункциональное состояние сосудистой стенки артерий.

Таким образом, своевременное предупреждение ССЗ, оценка рисков их развития с позиций гендерных различий, влияния вредных экологических факторов и привычек, доказательство целесообразности применения лекарственных препаратов на доклинической стадии сердечно-сосудистой патологии являются актуальной задачей современной медицины.

Степень разработанности проблемы. Несмотря на интенсивную разработку проблемы влияния возрастных изменений сосудов и фактора курения на функционирование ССС в целом, в научной литературе отсутствуют подробные сведения о динамике морфофункциональной перестройки сосудистого русла в различных возрастных группах мужчин и женщин, а также под влиянием фактора курения в пределах разных возрастных групп. Изучение гендерных различий в отношении факторов кардиоваскулярного риска необходимо для дальнейшей разработки подходов к профилактике и лечению сердечно-сосудистой патологии у мужчин и у женщин. Так же остается открытым вопрос о целесообразности применения лекарственных препаратов на доклинической стадии развития ССЗ. Результаты, полученные в рамках международного Проекта «GLOB», проведенного по инициативе Панамериканской федерации ассоциаций медицинских школ, организации медицинских гуманитарных инициатив фирмы «Пфайзер», международной Американской медицинской ассоциации, в котором принимали участие специалисты и Российской Федерации, показали неэффективность немедикаментозного лечения пациентов на ранних стадиях развития ССЗ.

Вместе с тем в целом ряде исследований (INSIGHT, ELISA и др.) доказано положительное влияние антагонистов кальция на функцию эндотелия и сосудистую жесткость, препаратов из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), В-адреноблокаторов, статинов, сахароснижающих препаратов (Brown MJ et al., 2000; Luscher T.F., 2000; Bogaty P. et al., 2003). Однако в проведенных исследованиях эти препараты чаще применялись на фоне имеющих атеросклеротических изменений сосудов.

В ходе многочисленных исследований, выполненных в России и за рубежом, показано, что недостаток магния в организме является значимым фактором, способствующим развитию патологии ССС (Maier J.A., 2003; Громова О.А., Торшин И.Ю., 2013; HrubyA. et al., 2014). Особый научный интерес вызывают немногочисленные исследования, в которых показано влияние магния оротата на состояние рыхлой волокнистой соединительной ткани (РВСТ) кожи и ее матрикса, реологические свойства крови (Чубаров М.В, 2004; Акатова Е.В., 2010; Дзеранова К.М. и соав., 2014).

Однако изучение морфологического состояния сосудов под влиянием магния оротата до сегодняшнего дня не проводилось.

Цель исследования: гендерная оценка особенностей динамики эндотелиальной функции и морфофункциональных изменений артерий под влиянием факторов риска (возраста и курения); выявление характерных для постменопаузы патоморфологических изменений артериальной стенки при использовании препаратов магния.

Задачи исследования

- 1) провести сравнительный анализ функциональных изменений артерий крупного (сонные) и среднего (плечевые) калибров в возрастном аспекте у курящих и некурящих мужчин и женщин с использованием ультразвуковых методов, объемной компрессионной осциллометрии, фотоплетизмографии;
- 2) оценить функциональное состояние эндотелия у курящих и некурящих мужчин и женщин разных возрастных групп при проведении ультразвуковых проб. Выявить гендерные различия в скорости и интенсивности развития нарушений функции эндотелия под влиянием факторов риска – возраста и курения;
- 3) оценить влияние курения и менопаузы на функциональное состояние эндотелия и сосудов в целом у женщин;
- 4) оценить влияние магния оротата на функциональное состояние эндотелия и сосудистой стенки в целом у женщин в постменопаузе;
- 5) оценить влияние магния оротата на морфологическую характеристику эндотелия и оболочек ВСА в целом у женщин в постменопаузе;
- 6) доказать с помощью сканирующей электронной микроскопии и рентгеновского микроанализа положительное влияние магния оротата на синтетическую и секреторную функции эндотелия;

7) оценить в условиях «in vitro» эффективность влияния магния оротата на цитофизиологические характеристики культуры эндотелиоцитов;

8) провести сравнительную оценку эффективности влияния различных магнийсодержащих препаратов на цитофизиологические характеристики, синтетическую и секреторную функции фибробластов (Фб) в условиях «in vitro», используя культуру фибробластов, как основного клеточного дифферона сосудистых оболочек.

Научная новизна результатов исследования

1) впервые проведена комплексная сравнительная оценка морфофункциональных изменений артерий крупного (сонные) и среднего (плечевые) калибров в возрастном аспекте у курящих и некурящих мужчин и женщин с использованием комплекса современных неинвазивных методов исследования;

2) доказано, что как у мужчин, так и у женщин с возрастом прогрессирует процесс старения стенок артерий, и фактор курения усугубляет его скорость и интенсивность. У курящих пациентов значения ТКИМ превышают пороговые величины, характерные для здоровых людей соответствующих возрастных групп, с 40 лет у мужчин, с 35 лет у женщин. Указанные изменения развиваются на 15 лет раньше у курящих мужчин и на 20 лет раньше у курящих женщин по сравнению с их здоровыми некурящими сверстниками, при этом у курящих женщин на 5 лет раньше, чем у курящих ровесников мужского пола;

3) установлено при проведении пробы с реактивной гиперемией, что нормальная реакция эндотелия наблюдается значительно чаще у некурящих мужчин – 58%, женщин – 61%, в то время как у курящих она регистрируется у 37% мужчин и у 39% женщин. Вазодилатационный ответ уменьшается с возрастом во всех группах исследуемых, но у курящих, как мужчин, так и женщин, нарушение ЭЗВД наступает значительно раньше, начиная с возраста в 20 лет, что, очевидно, связано со значимым влиянием курения на морфофункциональные свойства сосудов, вероятно, за счет вызываемого курением оксидативного стресса;

4) впервые дана сравнительная оценка влияния (с использованием вышеперечисленных методов исследования) магния оротата на морфофункциональное состояние сосудистой стенки артерий у

курящих и некурящих женщин в постменопаузальном периоде. Доказана эффективность препарата в замедлении развития функциональных изменений, улучшении функции эндотелия и сохранении эластичности артерий;

5) впервые проведено комплексное морфологическое исследование стенки ВСА в участках, прилегающих к зонам ПИ. Данные световой, сканирующей, трансмиссионной электронной микроскопией и иммуногистохимии свидетельствуют о структурных изменениях всех трех оболочек артерий в исследованных участках и роли ММП-9 в развитии этих изменений. Курс лечения магния оротатом существенно улучшает морфофункциональные характеристики стенок артерий;

6) доказано методами сканирующей электронной микроскопии, рентгеновского структурного анализа (РСА) и гистохимического исследования существенное повреждение гликокаликса эндотелия (ГЭ) и эндотелия интимы ВСА в зонах, прилегающих к зонам ПИ. Курс лечения магния оротатом способствует увеличению содержания гликопротеинов в ГЭ, восстановлению целостности эндотелиального пласта и увеличению экстрацеллюлярного матрикса (ЭМ) в интима артерий. Позитивное влияние магния на содержание гликопротеинов параллельно подтверждено на культуре эндотелиоцитов;

7) установлено, что магния оротат положительно воздействует на морфофункциональные параметры средних и наружных оболочек ВСА, восстанавливая гистоархитектонику пучков гладких миоцитов, коллагеновых волокон в средней оболочке, целостность внутренней и наружной эластических мембран;

8) впервые проведено сравнительное изучение эффективности магнийсодержащих лекарственных препаратов на клеточной культуре Фб. Доказано наиболее эффективное влияние магния оротата на пролиферативную и секреторную деятельность Фб, что послужило основанием для его выбора в качестве терапевтического средства.

Теоретическая и практическая значимость исследования обоснована доказательством положительного влияния магния оротата в условиях *in vitro* на секреторно-синтетическую функцию фибробластов и эндотелиоцитов, с увеличением синтеза экстрацеллюлярного матрикса, гликопротеинов гликокаликса эндотелия, а также эластина гладкими миоцитами; магния оротат

способствует значительному уменьшению выработки ММП-9 клетками артериальных оболочек, что сопровождается уменьшением морфологических проявлений воспаления в адвентиции сосудов, восстановлением целостности эластических мембран в средней оболочке и гистоархитектоники коллагеновых волокон, и является обоснованием применения магния оротата для профилактики и лечения БСК.

- Обоснована целесообразность применения магния оротата при формировании эндотелиальной дисфункции для длительной терапии с целью коррекции функциональной способности эндотелия с ежегодной ее оценкой.

- Разработаны практические рекомендации для сохранения здоровья сосудистой стенки под влиянием факторов риска – возраста и курения по использованию магния оротата в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

- С учетом профилактической направленности отечественной медицины и наличия обязательного диспансерного наблюдения населения, рекомендовано включение клинико-диагностических мероприятий по определению функционального состояния стенок сосудов в план диспансерного обследования не менее 1 раза в год.

Методология и методы диссертационного исследования

С учетом того, что профилактическая направленность является приоритетной задачей медицины, подробное изучение динамики морфофункциональных изменений сосудов в зависимости от возраста, курения, половой принадлежности, у женщин – состояния репродуктивной функции, дает возможность раннего выявления, прогнозирования сосудистой патологии, совершенствовать подходы профилактики. Исследование поднимает вопрос медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции, доклинической стадии поражения сосудов.

В исследовании использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, корректное число наблюдений, представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора объектов наблюдения, критериев включения и исключения; исследование выполнено на достаточном количестве клинического материала. Применены современные методы исследования с высокой чувствительностью и специфичностью, позволяющие получить достоверные результаты. Обработка полученных данных проведена

адекватными методами математической статистики. Все данные статистического анализа были обобщены в виде научных положений, выводов, практических рекомендаций.

Положения, выносимые на защиту

1. Морфофункциональные изменения сосудов у здоровых некурящих мужчин и женщин развиваются практически параллельно и напрямую зависят от возраста, проявляясь более выраженным нарушением эндотелиальной функции вплоть до развития парадоксальных реакций у лиц обоего пола старшего возраста, увеличением толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий, увеличением жесткости стенки артерий: ростом параметров индексов ригидности, скорости пульсовой волны, снижением податливости плечевой артерии. Установлено отсутствие гендерных различий по исследованным параметрам. Выявленная обратная корреляционная связь эндотелийзависимой вазодилатации с возрастом и прямая тесная корреляционная связь толщины комплекса интима-медиа с возрастом у мужчин и у женщин подтверждают значение возраста как фактора, приводящего к комплексу структурных и функциональных изменений сосудов даже при отсутствии других факторов риска развития заболеваний системы кровообращения.

2. Морфофункциональные изменения сосудов у курящих мужчин и женщин более выражены, прогрессируют более интенсивно и формируются значительно раньше по сравнению с некурящими ровесниками. У курящих мужчин нарушение функции эндотелия наблюдается значительно чаще (62%), чем у некурящих мужчин (41%), регистрируется значимое снижение эндотелийзависимой вазодилатации по мере увеличения возраста, значительно раньше, начиная с 20 лет, и в 2 раза чаще, чем у некурящих сверстников, наблюдаются глубокие нарушения функции эндотелия в виде отсутствия вазодилатирующей реакции или парадоксальной реакции в ответ на окклюзионную пробу. У курящих мужчин старше 40 лет значения толщины комплекса интима-медиа превышают пороговые величины (принятые для здоровых людей в зависимости от пола и возраста), на 15 лет раньше, чем у некурящих ровесников. У курящих женщин выраженные нарушения функции эндотелия в виде отсутствия вазодилатирующей реакции или парадоксальной реакции в ответ на окклюзионную пробу также регистрируются значительно

раньше, в возрасте 20–39 лет, и наблюдаются в 4 раза чаще, чем у некурящих ровесниц. Увеличение толщины комплекса интима-медиа наблюдается на 20 лет раньше, чем у некурящих сверстниц, начиная с 35 лет. Выявлена обратная связь между индексом курения человека и эндотелийзависимой вазодилатацией, что также подтверждает значимость курения в развитии более ранних и выраженных морфофункциональных изменений артерий у «относительно здоровых» мужчин и женщин, которые наслаиваются на естественные инволюционные процессы, происходящие в организме при старении, и ускоряют их, особенно у женщин.

3. Морфофункциональные изменения сосудистой стенки у курящих зависят от гендерной принадлежности. Показано, что у курящих женщин значения ТКИМ, превышающие возрастную норму, формируются на 5 лет раньше, чем у курящих ровесников мужского пола; только у курящих женщин выявлено значимое повышение индекса резистивности и значимое снижение податливости плечевых артерий, что свидетельствует о развитии более выраженной артериальной ригидности под влиянием курения. В то же время, в отличие от курящих мужчин, у курящих женщин средние значения ЭЗВД остаются в рамках нормативных величин до 59 лет, что объясняется сохранением у большинства из них менструального цикла, и связано с антиатерогенным и кардиопротективным действием эстрогенов. Показано, что морфофункциональные изменения артерий у курящих женщин периода постменопаузы прогрессируют со значительно большей скоростью, чем у некурящих сверстниц, и заключаются в развитии тяжелых нарушений функции эндотелия, существенном увеличении толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий, скорости пульсовой волны, общего периферического сопротивления сосудов, что служит объективным подтверждением важного значения эстрогенового гормонального фона в поддержании нормального структурно-метаболического статуса стенок артерий.

4. Доказано наиболее эффективное влияние магния оротата на синтетическую деятельность Фб и эндотелиоцитов, что послужило основанием для его выбора в качестве терапевтического средства. Изучение *in vitro* влияния различных магнийсодержащих лекарственных препаратов, применяемых в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, на синтетическую деятельность

культуры фибробластов, представляющих основной клеточный дифферон сосудистых оболочек, а также исследование активности синтеза протеогликанов гликокаликса клеточной культуры эндотелиоцитов методом рентгеновского микроанализа выявили наиболее эффективное влияние магния оротата. Установлено, что назначение этого препарата курящим и некурящим женщинам в период постменопаузы оказывает положительное воздействие на морфофункциональное состояние стенок ВСА, о чем свидетельствует улучшение функции эндотелия, уменьшение жесткости артериальных стенок и восстановление физиологических гистологических характеристик тканей внутренней, средней и наружной оболочек артерий. Обоснована целесообразность применения магния оротата при формировании эндотелиальной дисфункции для длительной терапии с целью коррекции функциональной способности эндотелия и профилактики болезней системы кровообращения.

Степень достоверности и обоснованности результатов диссертационной работы обоснована применением комплексно-методологического подхода к решению поставленных задач с использованием клинического, инструментального, аналитического и статистического методов.

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России от 3 марта 2014 г. (протокол № 2). Достоверность полученных данных подтверждается актом проверки первичной документации материалов диссертационной работы.

Апробация и внедрение результатов исследования.

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России от 25 марта 2014 г. (протокол № 3). Значимость диссертационной работы подтверждается широким обсуждением полученных результатов на научно-практических конференциях, съездах, в научных публикациях. По материалам диссертации опубликовано 26 работ, из них 17 в научных рецензируемых изданиях, включенных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Материалы диссертации доложены на: научно-образовательной конференции кардиологов и

терапевтов Кавказа, 2014 г. (г. Владикавказ, октябрь, 2014 год); на 4-м международном медицинском конгрессе Армении «Вместе во имя здоровой нации, (г. Ереван, 2015 год); на X Всероссийской конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения» (г. Москва, 11-12 февраля, 2016 год); на IV Съезде терапевтов Северо-Кавказского федерального округа, (г. Ставрополь, 17-18 мая, 2018 год); на VIII научно-образовательном конгрессе кардиологов и терапевтов Кавказа с международным участием (г. Ставрополь, 18-19 октября, 2018 год); на XIII Национальном Конгрессе терапевтов, (г. Москва, 21-23 ноября, 2018 год).

Личный вклад: личное участие соискателя в получении содержащихся в диссертации научных результатов состоит в проведении анализа состояния вопроса по данным современной литературы, обосновании степени разработанности, формировании научной проблемы, которая нуждается в разрешении, в соответствии с чем были сформулированы идея, цели, задачи исследования и методологический подход к их решению. Самостоятельно проведено скрининговое исследование 780 человек; 496 мужчинам и женщинам проведены ультразвуковое дуплексное сканирование общих сонных и плечевых артерий с выполнением функциональных проб, объемная компрессионная осциллометрия; а также подготовка биопсийного материала для морфологического исследования фрагментов артерий, удаленных во время операции по поводу патологической извитости внутренних сонных артерий; проведены статистическая обработка и интерпретация полученных результатов, сформулированы положения, выносимые на защиту, и выводы диссертации; подготовлены основные публикации по выполненной работе и апробация результатов исследования.

Соответствие диссертации требованиям, установленным п. 14 Положения о присуждении ученых степеней в ходе выполнения диссертационной работы при обосновании теоретической базы исследования, анализе полученных результатов соискателем научной степени сделаны необходимые ссылки на авторов и источники заимствования материалов для уточнения степени научной новизны полученных результатов.

Диссертационная работа соответствует Паспорту научной специальности:

– формуле специальности **14.01.04 – Внутренние болезни.** Медицинские науки, охватывающей проблемы изучения этиологии, патогенеза, диагностики, прогноза и профилактики заболеваний внутренних органов;

– областям исследования – п. 1 «Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: сердечно-сосудистых заболеваний во всем многообразии их проявлений и сочетаний», п. 4 «Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия», п. 5 «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов».

Структура диссертации: изложена на 216 страницах, содержит 12 таблиц и 75 рисунков. Состоит из введения и 4 глав: «обзор литературы», «материалы и методы исследования», «результаты собственных исследований» и «обсуждение результатов». Работа завершается выводами и практическими рекомендациями. В списке литературы приведено 298 источников, из них отечественных 109 и 189 зарубежных авторов.

Содержание диссертации

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа проведена на базе кафедры терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Исследования проводились в ГБУЗ Городской клинической больнице им. В.В. Вересаева ДЗ г. Москвы, Федеральном Научно-Исследовательском Центре эпидемиологии и микробиологии им. Почетного академика Н.Ф. Гамалеи, а также на кафедрах терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО и патологической анатомии им. академика А.И. Струкова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

В ходе одномоментного четырехлетнего скринингового обследования 780 человек было отобрано 487 практически здоровых лиц обоего пола в возрасте от 20 до 75 лет. Объектом обследования были сотрудники городской клинической больницы им. В.В. Вересаева (Москва), признанные практически здоровыми по данным амбулаторных карт и динамике ежегодных диспансерных осмотров, а также часть здоровых жителей Москвы, прикрепленных к поликлиническому отделению данной больницы. Критерии

включения в исследование: добровольное информированное согласие на участие в исследовании (протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом). Критерии исключения: ожирение, тяжелая гиперхолестеринемия, заболевания ССС (гипертоническая болезнь, симптоматическая артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), врожденные и приобретенные пороки сердца, перемежающаяся хромота и др.), болезни органов внутренней секреции, почек, воспалительные заболевания яичников, хирургический климакс. Наличие артериальной гипертензии (АГ) у неорганизованного населения исключалось путем анализа анамнестических данных, данных амбулаторных карт, динамики ежегодных диспансерных осмотров, а также проведенного суточного мониторирования артериального давления (СМАД). У медицинских работников АГ исключалась в результате недельного определения АД утром и вечером и сравнения полученных результатов с данными измерения АД, отмеченными в амбулаторных картах обследуемых, а также с данными, полученными в результате скринингового исследования. С целью исключения ИБС всем пациентам мужского пола старше 40 лет проводилась велоэргометрическая проба, женщинам старше 50 лет проводились велоэргометрическая проба и стресс-ЭХО КГ.

Учитывался анамнез курения, который оценивали при помощи индекса курения (ИК). $ИК = \text{число сигарет в сутки} \times \text{стаж курения} / 20$ (пачка/лет).

В 1 этап исследования были включены соответствующие критериям включения и исключения 198 мужчин и 214 женщин, затем разделены на группы, в которых 108 мужчин являлись курильщиками (1 группа), 90 мужчин – не курили (2 группа), 102 женщины курили (3 группа), 112 – не являлись курильщицами (4 группа). Исследуемые каждой группы были разделены на 3 возрастные подгруппы: 1 – 20-39 лет, 2 – 40-59 лет, 3 – 60-75 лет (рис.1).

Для выполнения поставленных задач в следующий этап клинического исследования были включены 84 женщины, находящиеся в постменопаузе около 2,5 лет. Из них: 75 женщин были практически здоровы (дополнительно отобраны в результате скринингового обследования), 9 женщин – с впервые выявленной двусторонней гемодинамически значимой патологической

извитостью внутренних сонных артерий (ПИ ВСА), требующей двухэтапного оперативного лечения (были отобраны и затем прооперированы в отделении сосудистой хирургии городской клинической больницы им. В.В. Вересаева).

Обязательными условиями для включения в исследование женщин с ПИ ВСА были: практически симметричная форма патологической извитости с обеих сторон, отсутствие асимметрии диаметра внутренних сонных артерий, минимальные отличия гемодинамических показателей внутрисосудистого кровотока и периферического сопротивления с обеих сторон, толщины комплекса интима-медиа с обеих сторон, а также отсутствие в анамнезе других заболеваний ССС, болезней почек, эндокринных заболеваний, ожирения, тяжелой гиперхолестеринемии. Выявление и отбор данных пациенток заняли более четырех лет. Показаниями к хирургическому лечению явились: увеличение линейной скорости кровотока в зоне деформации до 220 см/с, регистрация турбулентного кровотока в просвете ВСА (согласно Национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий, 2013 г.), диагностированные с помощью цветового дуплексного сканирования и компьютерной ангиографии.

Все 84 женщины получали магния оротат в суточной дозе 2 г (2 таб. по 500 мг 2 раза в день перед едой) в течение 12 недель, других лекарственных препаратов в течение указанного периода исследуемые не принимали.

Всем участникам данного исследования было проведено комплексное обследование, включавшее расспрос с подробным сбором анамнеза, определение антропометрических показателей: роста, веса с расчетом индекса массы тела Кетле; определение биохимических показателей крови: уровней глюкозы, общего холестерина, триглицеридов с помощью биохимического анализатора ADVIA 1800 (Siemens, Германия). Проведено ультразвуковое исследование сонных и плечевых артерий с определением скоростных показателей кровотока, толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), с одновременным мониторингом показателей кровотока с помощью осциллометрического метода, фотоплетизмография. Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДГ) выполнили на аппарате Toshiba 690 — Aplio XG (Япония) линейным датчиком с частотой 7,5 МГц,

оценивали максимальную систолическую скорость кровотока (V_{max}), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (V_{mean}), показатели периферического сопротивления: индекс пульсации (PI), индекс резистивности (RI). ТКИМ общей сонной артерии (ОСА) измеряли в В-режиме по стандартной методике согласно национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2011), включающей измерения толщины КИМ билатерально в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке общей сонной артерии, затем рассчитывали толщину КИМ как среднее из всех измерений правой и левой ОСА, в том случае, когда средняя величина ТИМ не отражала существующей патологии, использовали максимальное из значений ТКИМ правой или левой ОСА.

ЭЗВД плечевой артерии изучали по методу, предложенному D. Celermajer (1992). Увеличение диаметра плечевой артерии через 60-90 секунд на 10% и более артерии на фоне постокклюзионной реактивной гиперемии считали положительной реакцией. Меньшая степень прироста диаметра (отрицательная реакция) или вазоконстрикция (парадоксальная реакция) считались патологическими и свидетельствовали о снижении вазомоторной функции эндотелия. ЭЗВД рассчитывали как относительное изменение диаметра артерии в течение пробы с реактивной гиперемией (ПРГ), выраженное в процентах.

Объемную компрессионную осциллометрию (ОКО) провели с использованием аппарата АПКО-8-РИЦ-М (ООО «СИМТ», Россия). Рассчитывали основные сосудистые показатели: скорость распространения пульсовой волны (СПВ, м/с) и податливость плечевой артерии (ППА, мл/мм рт. ст.). Фотоплетизмографический метод исследования был использован для определения показателей периферической гемодинамики с помощью фотоплетизмографа Pulse Trace (Mikro Medical, Великобритания).

Включенным во 2-й этап исследования женщинам вышеперечисленные клинические исследования проводились дважды: исходно и после курса лечения магния оротатом. В результате операций по реконструкции ВСА с двусторонней ПИ (резекция с редрессацией и реимплантацией артерии в старое устье), проведенных в два этапа: на первом этапе удаляли извитой участок ВСА с одной стороны; на втором (через 12 недели после первой

операции, в течение которых пациентки принимали магния оротат) – с противоположной, появилась возможность изучения морфологических изменений сосудистой стенки артерий в условиях *in vivo* под влиянием магния оротата параллельно с исследованием ее функционального состояния.

Во время операций были получены 18 фрагментов сосудов с признаками извитости длиной 1,5-2 см (у 2 пациенток из 9 на высоте извитости с двух сторон были обнаружены атеросклеротические бляшки (АБ), занимающие менее 20% просвета сосуда (гемодинамически незначимые). Все удаленные фрагменты сосудов (дистальные визуально неизмененные участки фрагментов артерий, прилегающие к зонам извитости с обеих сторон), взятые до и после приема магния оротата: без АБ (14 образцов), с АБ (4 образца), были подвергнуты комплексному анализу, включавшему световую микроскопию гистологических препаратов артерий на светооптическом микроскопе «Carl Zeiss Lab.A1» (Carl Zeiss, Германия), совмещённом с видеокамерой «AxioCam ERc5s»; анализ препаратов на эластин с морфометрической оценкой его площади до и после приема магния оротата; электронно-микроскопическое исследование образцов в дуолучевом сканирующем электронном микроскопе Quanta 200 3D, FEI Company (USA) с приставкой Genesis XM2 (EDAX, USA) для рентгеновского микроструктурного анализа (РМА). РМА применялся для определения качественного и количественного содержания химических элементов в образцах артерий пациентов до и после приема магния оротата. Методы сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и РМА дали возможность изучать неокрашенные депарафинизированные срезы, которые не подвергались химической фиксации.

Для светооптической микроскопии образцы ВСА фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина, обезжировали в батарее спиртов восходящей концентрации, заливали в парафиновые блоки. Серийные ступенчатые срезы (по 5 срезов с каждой стороны удаленного фрагмента артерии) толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином для проведения сравнительного гистологического анализа, по методам Ван-Гизона и Массона для оценки степени представленности в образцах коллагеновых и эластических волокон. Для количественного анализа изменений эластического компонента сосудистой стенки производили подсчет

площади, занятой внутренней эластической мембраной и фрагментами мембраны в 10 полях зрения, (до и после приема магния оротата) с помощью планиметрической линейки Г.Г. Автандилова при увеличении объекта в 1000 раз, используя традиционный метод систематических квадратов, а количество полей зрения определяли с помощью произвольно выбранного поля с последующим отбором типичных для патологического процесса полей зрения по таблице случайных чисел.

Для проведения СЭМ отсекали дистальные участки от удаленных извитых фрагментов артерий с обеих сторон шириной 3 мм, помещали в 10% раствор формалина для фиксации, подсушивали в течение 5 минут при комнатной температуре и крепили интимой вверх к алюминиевым столикам с помощью карбонового клея (SPI Supplies, USA). Затем в течение 5 минут образцы напыляли золотом (проба 999) в напылительной установке SPI Sputter Coater (SPI Supplies, USA). Для получения представительной выборки при электронной микроскопии 14 фрагментов (до и после лечения) интимы ВСА без АБ и 4 фрагментов интимы ВСА с АБ (до и после лечения) использовали принцип гнездовой выборки полей сканирования, где случайным способом выбирали по 5-7 полей для исследования в каждом препарате.

Содержание ММП-9 определяли с помощью иммуногистохимического анализа и световой микроскопии. В качестве первичных антител использовали мышинные моноклональные антитела к ММП-9 в разведении 1:100 компании «Leica Biosystems Newcastle Ltd», United Kingdom, и вторичные антитела – той же фирмы-производителя. Ядра клеток докрасивали гематоксилином Mayer; промывали под проточной водой; дегидратировали в спиртах, затем заключали в гель «Aquatex»® («Andwin Science», Франция).

В эксперименте использовали клеточную линию McCoу фибробластов (Фб) – гибридную линию синовиальных клеток человека и Фб мыши. Клетки выращивали на покровных стеклах по стандартной методике в течение 48 час при температуре 37°C. «Контрольные» Фб были выращены в среде Хенкса, в состав которой входит сульфат магния (0,2 г/л). В инкубационные среды опытных образцов Фб были добавлены соответственно: 10 мкл магния оротата (3,3 г/л), магния и В6 (4,8 г/л), магния сульфата 25% (5г/л). При

определении доз введения руководствовались максимальными суточными терапевтическими дозировками этих препаратов для пациентов, рассчитанными на килограмм (кг) веса. При этом учитывалось содержание ионов магния в конечном рабочем растворе. Препараты Фб после инкубации с препаратами магния были трижды отмыты дистиллированной водой и в течение 30 мин. фиксированы парами 2% водного раствора глутаральдегида. После фиксации образцы были напылены золотом (999) и проанализированы в микроскопе Quanta 200 3D.

Для оценки характера влияния магния оротата на секреторную и синтетическую функции эндотелия в условиях «in vitro» было изучено содержание гликопротеинов в гликокаликсе образцов клеточной культуры эндотелиоцитов до и после инкубации с магния оротатом. Исследование проведено на перевиваемой клеточной культуре эндотелиальных клеток человека EA.hy 926 (ATCC CRL-2922), любезно предоставленной отделом иммунологии ФГБУ «НИИЭМ» РАН, Санкт-Петербург, (приобретена в Университете Северной Каролины, США). Культура получена путем гибридизации первичной эндотелиальной линии HUVEC с клетками карциномы легкого А-549 в 1983 году Dr. Cora-Jean Edgell. Клетки выращивались на покровных стеклах, помещенных в питательную среду DMEM с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (FCS; Биолот, Россия) по стандартной методике. Пересев клеточной линии EA.hy926 осуществляли 1 раз в 3 дня по общепринятой методике в лаборатории культур тканей ФГБУ «ФНИЦЭМ им Н.Ф. Гамалеи», в эксперименте клетки использовали между 4-5 пассажами. После получения монослоя эндотелиальных клеток часть покровных стекол с монослоем были отобраны как опытные образцы: в инкубационную среду с этими образцами добавляли по 30 мкл 0,33 % раствора магния оротата и продолжали инкубацию в условиях CO₂ при температурном режиме 37° С в течение 1 сут. Концентрация раствора магния оротата рассчитывалась исходя из максимальных суточных дозировок на кг веса, которые назначают пациентам в клинике. Другую часть покровных стекол с монослоем эндотелиоцитов (контрольные образцы) магния оротатом не обрабатывали. После инкубации все образцы фиксировали 10% раствором формалина, отмывали стерильной водой и окрашивали 20% водным раствором сульфата меди (исходное вещество CuSO₄·5H₂O, медь (II)

серноокислая 5-водная. РЕАХИМ, Россия) в течение 1 мин для детекции гликопротеинов. Далее образцы отмывали стерильной водой, высушивали при комнатной температуре в течение 5 мин, крепили к алюминиевым столикам с помощью карбонового скотча, напыляли золотом (7 нм) 999 пробы и помещали в камеру Quanta 200 3D с приставкой для РМА.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 8.0 для Windows (StatSoft, USA) и Microsoft Excel (Microsoft office 2003, USA). Для количественных переменных проводился анализ соответствия распределения нормальному закону. Проверку на нормальность распределения проводили при помощи критерия Шапиро – Уилка. Для описания данных с нормальным распределением использовались средние значения, стандартное отклонение. Для описания данных с асимметричным (ненормальным) типом распределения использовались медиана и процентиля (25-й, 75-й). Для оценки относительной меры разброса данных использовался коэффициент вариации. Для определения различий между двумя группами использовался критерий Манна-Уитни, между тремя группами – критерий Крускала-Уоллиса. Частота распространения признаков по группам сравнивалась при помощи точного двустороннего критерия Фишера. Проводились корреляционный анализ (корреляции Пирсона, Спирмена), линейный и логистический регрессионный анализ. Для оценки различия показателей до и после терапии использовался критерий Уилкоксона. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований

Результаты, полученные при лабораторном исследовании, показали, что у включенных в исследование мужчин и женщин отсутствовали выраженные изменения липидного профиля, уровня гликемии, ожирение, артериальная гипертензия.

Оценка функционального состояния эндотелия При проведении пробы с реактивной гиперемией эндотелийзависимая вазодилатация вычислялась на 60-й секунде после снятия манжеты, когда прирост диаметра был максимальным. Нарушение функции эндотелия в ответ на пробу с реактивной гиперемией наблюдалось значительно чаще у курящих (63,1% мужчин и 57,8% женщин), чем у некурящих (41,1% мужчин, 34,8% женщин). ЭЗВД снижалась в зависимости от возраста

как в группе курящих мужчин, так и в группе некурящих: у курящих с $11,2 \pm 2,1\%$ – в 1-й возрастной подгруппе до $8,6 \pm 3,4\%$ – во 2-й и $4,2 \pm 2,5\%$ – в 3-й; у некурящих – с $12,2 \pm 2,9\%$ до $10,1 \pm 3,9\%$ и $7,3 \pm 2,2\%$ – в 1-й, 2-й и 3-й возрастных подгруппах соответственно. Статистически значимым снижением ЭЗВД по мере увеличения возраста было только у курящих мужчин, причем нарушение вазодилатационной функции эндотелия регистрировалось у курящих мужчин на 20 лет раньше, чем у их некурящих ровесников, начиная с 40 лет (Таблица 1).

У женщин, и курящих, и некурящих, отмечалось статистически значимое снижение ЭЗВД в зависимости от возраста (Таблица 2). Установлено, что у курящего контингента (как мужчин, так и женщин) нарушения ЭЗВД регистрируются уже в возрасте 20-39 лет, глубокие нарушения эндотелия в виде отсутствия вазодилатации и парадоксальной реакции в ответ на пробу с реактивной гиперемией (ПРГ) у курящих мужчин регистрируется в 2 раза чаще, чем у их некурящих сверстников, а у курящих женщин – в 4 раза чаще по сравнению с некурящими ровесницами. Гендерных различий как среди курящих, так и среди некурящих выявлено не было.

Была показана четкая зависимость влияния возраста на ЭЗВД. При проведении корреляционного анализа ЭЗВД и возраста была выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь: у некурящих мужчин $r = -0,52$, ($p < 0,05$), у курящих мужчин $r = -0,59$, ($p < 0,05$); у некурящих женщин $r = -0,51$, ($p < 0,01$). У курящих женщин $r = -0,28$, ($p < 0,05$), что, возможно, свидетельствует о большем влиянии курения на сосудистую стенку и ее реактивность у женщин. Корреляционная взаимосвязь ЭЗВД и ИКЧ у мужчин составила $r = -0,38$, ($p < 0,05$), у женщин $r = -0,41$, ($p < 0,05$).

Таким образом, вазодилатационный ответ уменьшался с возрастом во всех группах обследуемых, но у курящих нарушения ЭЗВД наступали значительно раньше и были более выражены, что, очевидно, связано со значимым влиянием курения на морфофункциональные свойства сосудов, вероятно, за счет вызываемого курением оксидативного стресса.

Оценка показателей кровотока, полученных при УЗИ общих сонных и плечевых артерий. Показатели V_{max} , V_{ed} и V_{mean} общих сонных и плечевых артерий с возрастом снижались у всех мужчин, при этом статистически значимо – только в группе курящих (Таблица

1). При межгрупповом сравнении значимое снижение скоростных показателей кровотока также выявлено у курящих мужчин по сравнению с аналогичными показателями, полученными у их некурящих сверстников. Оценка показателей периферического сопротивления RI и PI выявила тенденцию к их увеличению в зависимости от возраста как у курящих, так и у некурящих мужчин. При межгрупповом сравнении зарегистрировано статистически значимое повышение значений RI плечевых артерий у курящих мужчин во всех возрастных подгруппах, начиная с 20 лет, что, по-видимому, обусловлено выраженным влиянием курения на морфофункциональное состояние сосудов мышечного типа.

Похожая картина наблюдалась у женщин: скоростные показатели артерий с возрастом снижались, а показатели периферического сопротивления увеличивались в обеих группах, более выражено у курящих женщин (Таблица 2). Так статистически значимое снижение скорости кровотока: V_{max} ОСА, V_{max} плечевых артерий, V_{mean} плечевых артерий с увеличением возраста происходило только у курящих женщин. У некурящих женщин отмечена лишь тенденция к снижению данных показателей. Значимые различия были получены и при межгрупповом сравнении: у курящих женщин показатели V_{max} ОСА, V_{max} плечевых артерий были значимо ниже, а индекс резистивности RI ОСА выше, чем у некурящих ровесниц (Таблица 2).

Сравнительный анализ показал, что у некурящих гендерные различия скоростных показателей кровотока не достигали критериев достоверности, за исключением V_{mean} ОСА и индекса пульсации ОСА, которые были значимо выше у мужчин: V_{mean} ОСА (выше во всех возрастных подгруппах) – $37,9 \pm 6,2$ см/с в 1-й, $35,2 \pm 5,4$ во 2-й, $29,9 \pm 5,1$ в 3-й; у женщин: V_{mean} ОСА $29,1 \pm 8,9$ см/с в 1-й, ($p=0,0001$), $28,7 \pm 8,1$ во 2-й, ($p=0,0001$), $22,1 \pm 4,2$ в 3-й, ($p=0,0001$). PI ОСА составил у мужчин $1,6 \pm 0,5$ в 1-й, $2,0 \pm 0,4$ во 2-й, $2,4 \pm 0,6$ в 3-й возрастных подгруппах и значимо превышал показатели PI ОСА у некурящих женщин начиная с 60 лет: PI ОСА у женщин – $1,7 \pm 0,4$ в 1-й, $1,7 \pm 0,5$ во 2-й, $1,8 \pm 0,5$ в 3-й ($p=0,01$) возрастных подгруппах.

Таблица 1 – Данные УЗИ и ОКО общих сонных, плечевых артерий у мужчин

Показатели	1 группа курящие мужчины (n = 108)			2 группа некурящие мужчин (n =90)			p1	p2	p3	
	1 подгруппа (20-39 лет)	2 подгруппа (40-59 лет)	3 подгруппа (60-75 лет)	1 подгруппа (20-39 лет)	2 подгруппа (40-59 лет)	3 подгруппа (60-75 лет)				
Число обследованных	50	41	17	40	32	18				
Возраст, годы	29,1±5,7	42,5±7,2	61,1±1,4	27,9±5,5	45,4±4,3	62,8±1,8				
Общая сонная артерия	ТКИМ, мм	0,55±0,08	0,84±0,11	1,19±0,12*	0,53±0,07	0,70±0,11	0,98±0,12*	–	0,0001	0,0001
	D, мм	5,5±0,4	5,9±0,6	6,0±0,4*	5,6±0,4	5,8±0,7	6,3±0,8*	–	–	–
	Vmax, см/с	107,1±18,1	78,7±13,4	61,1±15,4*	102,9±12,2	89,3±12,7	75,7±14,4	–	0,0001	0,007
	Ved, см/с	21,7±5,1	19,1±6,4	14,1±4,8	23,9±5,9	21,9±5,2	17,7±3,8	–	0,048	0,02
	Vmean, см/с	38,7±5,5	33,9±6,5	28,7±7,7	37,9±6,2	35,2±5,4	29,9±5,1	–	–	–
	PI	1,5±0,4	1,9±0,5	2,2±0,5	1,6±0,5	2,0±0,4	2,4±0,6	–	–	–
	RI	0,73±0,07	0,78±0,08	0,79±0,08	0,74±0,07	0,79±0,04	0,80±0,04	–	–	–
Плечевая артерия	D, мм	3,5±0,4	3,5±0,5	4,1±0,6*	3,4±0,4	3,8±0,6	4,1±0,5	–	0,02	–
	Vmax, см/с	97,4±9,1	79,3±8,8	68,1±9,7	101,5±9,7	88,2±9,8	75,4±11,2	0,04	0,0001	0,048
	Vmean, см/с	20,7±10,9	17,3±9,3	16,3±5,3	19,6±8,2	18,8±7,1	16,9±8,8	–	0,0001	–
	PI	4,8±1,3	5,3±2,5	5,6±1,0	4,6±1,3	5,3±2,0	5,6±1,1	–	–	–
	RI	0,78±0,03	0,83±0,05	0,91±0,05	0,83±0,09	0,88±0,07	0,95±0,04	0,0001	0,007	0,01
	ЭЗВД, %	11,2±2,1	8,6±3,4	4,2±2,5*	12,2±2,9	10,1±3,9	7,3±2,2	–	–	0,0004
Данные ОКО	СПВ, м/сек	7,8±0,3	8,2±0,4	8,9±0,5*	7,7±0,3	7,9±0,2	8,4±0,5*	–	0,0002	0,006
	ППА, мл/мм рт.ст.	0,086±0,017	0,072±0,021	0,050±0,012*	0,088±0,023	0,081±0,023	0,067±0,024	–	–	0,01

Примечание: данные представлены в виде M±sd; p1 – значимость различий показателей между 1-ми подгруппами курящих и некурящих мужчин; p2 – значимость различий между 2-ми подгруппами курящих и некурящих мужчин; p3 – значимость различий между 3-ми подгруппами курящих и некурящих мужчин.

* – p < 0,05 при сравнении показателей внутри групп курящих и некурящих мужчин. «–» – различия не достоверны.

Таблица 2 – Данные УЗИ и ОКО общих сонных и плечевых артерий у женщин

Показатели	3 группа, курящие женщины (n = 102)			4 группа, некурящие женщины (n = 112)			p1	p2	p3	
	1 подгруппа (20-39 лет)	2 подгруппа (40-59 лет)	3 подгруппа (60-75 лет)	1 подгруппа (20-39 лет)	2 подгруппа (40-59 лет)	3 подгруппа (60-75лет)				
Число обследованных	38	50	14	44	50	18				
Возраст, годы	31,2±4,71	48,2±6,02	61,9±2,17	29,3±5,50	48,2±5,07	65,7±5,57				
сонная артерия	ТКИМ, мм	0,62±0,09	0,84±0,10	1,04±0,08*	0,54±0,10	0,75±0,12	0,97±0,11*	0,0003	0,0005	–
	D, мм	5,7±0,3	6,0±0,4	6,3±0,4*	5,5±0,5	5,8±0,4	6,3±0,7*	0,03	0,02	–
	Vmax, см/с	92,8±13,7	80,3±14,1	59,5±14,2*	91,2±17,7	82,1±20,5	73,4±15,9	–	–	0,015
	Ved, см/с	39,1±16,2	29,1±12,4	21,7±18,3	30,8±12,6	28,8±18,3	22,9±15,9	0,01	–	–
	Vmean, см/с	32,9±8,5	33,9±10,1	20,2±3,2	29,1±8,9	28,7±8,1	22,1±4,2	0,045	0,01	–
	PI	1,5±0,4	1,7±0,5	1,83±0,6	1,7±0,4	1,7±0,5	1,8±0,5	0,027	–	–
Общая артерия	RI	0,72±0,06	0,77±0,09	0,97±0,22	0,75±0,19	0,77±0,08	0,80±0,05	–	–	0,003
	D, мм	3,8±0,5	3,9±0,3	4,2±0,5*	3,7±0,3	3,9±0,2	4,3±0,4	–	–	–
	Vmax, см/с	92,8±12,7	77,3±20,2	56,4±15,9*	89,9±25,7	80,9±24,0	68,0±12,7	–	–	0,029
	Vmean, см/с	37,5±11,7	27,7±16,8	16,7±5,9*	27,7±12,3	24,3±12,1	17,1±9,7	0,0004	–	–
	PI	2,5±1,1	2,9±1,4	4,9±1,8	3,39±1,47	3,75±1,72	4,92±3,45	0,003	0,0008	–
	RI	0,83±0,16	0,92±0,33	1,00±0,05*	0,89±0,12	0,92±0,12	1,19±0,88	–	–	–
Плечевая артерия	ЭЗВД, %	11,8±5,9	10,2±5,7	4,9±3,3*	14,8±5,4	11,8±5,2	5,5±3,8*	0,019	–	–
	СРВ, м/с	7,8±1,6	8,5±2,7	8,8±3,2*	7,0±2,2	7,9±2,8	8,4±3,4*	–	–	–
Данные ОКО	ППА, /мл	0,086±0,016	0,070±0,020	0,048±0,011*	0,092±0,030	0,077±0,021	0,065±0,020	–	–	0,008
	ММрт.ст.									

Примечание: данные представлены в виде M±sd; p1 – значимость различий между 1-ми подгруппами курящих и некурящих женщин; p2 – значимость различий между 2-ми подгруппами курящих и некурящих женщин; p3 – значимость различий между 3-ми подгруппами курящих и некурящих женщин. * – p < 0,05 при сравнении показателей внутри групп курящих и некурящих женщин. «–» – различия не достоверны.

Противоположные данные были получены у курящих мужчин и курящих женщин, – значимое снижение показателей кровотока наблюдалось у женщин. V_{mean} ОСА снижалась у женщин с $35,5 \pm 4,1$ см/с – в 1-й до $20,2 \pm 3,2$ см/с – в 3-й; у мужчин – с $38,7 \pm 5,5$ см/с в 1-й до $28,7 \pm 7,7$ см/с в 3-й возрастных подгруппах, ($p=0,0005$). V_{max} плечевых артерий снижалась у курящих женщин с $92,8 \pm 12,7$ см/с до $56,4 \pm 15,9$ см/с; у курящих мужчин – с $97,4 \pm 9,1$ см/с до $68,1 \pm 9,7$ – в 1-й и 3-й возрастных подгруппах соответственно, ($p=0,02$). RI плечевых артерий увеличивался у женщин с $0,83 \pm 0,16$ до $1,20 \pm 0,05$, а у мужчин с $0,78 \pm 0,03$ до $0,91 \pm 0,05$ в 1-й и 3-й возрастных подгруппах соответственно, ($p=0,0001$), свидетельствуя о более выраженном влиянии курения на тонус сосудов мелкого калибра у женщин за счет вызываемого им оксидативного стресса.

Оценка ТКИМ ОСА по данным УЗИ. Результаты проведенного исследования позволили детализировать имеющиеся в современной литературе возрастные и гендерные различия данного показателя у курящих и некурящих мужчин и женщин. Для того чтобы сравнить толщину КИМ в соответствии с пороговыми возрастными показателями, представленные возрастные подгруппы были разделены по десятилетиям жизни (Рисунки 1,2). Результаты исследования показали, что у некурящих мужчин тенденция к увеличению толщины комплекса интима-медиа отмечается с 55 лет, в то время как у курящих мужчин толщина КИМ выходит за рамки пороговых значений уже с 40 лет. Вместе с тем показатели ТКИМ у курящих женщин начинают превышать возрастные пороговые значения начиная с 35 лет, что на 20 лет раньше, чем у их некурящих сверстниц, и на 5 лет раньше, чем у курящих ровесников мужского пола.

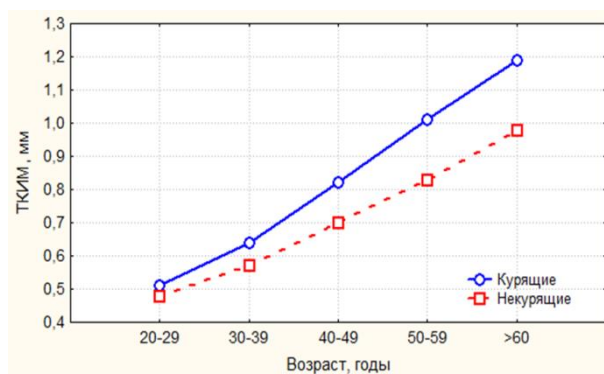


Рисунок 1. Возрастная динамика ТКИМ у мужчин

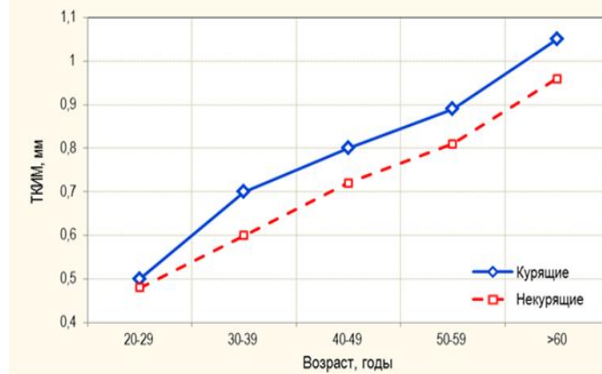


Рисунок 2. Возрастная динамика ТКИМ у женщин

Анализ полученных данных показал, что с увеличением возраста у некурящих мужчин и женщин наблюдается схожее для обоих полов достоверное увеличение ТКИМ с отсутствием гендерных отличий. При сравнении показателей ТКИМ у курящих мужчин и курящих женщин выявлено, что у мужчин старше 60 лет толщина комплекса значимо выше, чем у женщин-ровесниц.

Проведенный корреляционный анализ зависимости ТКИМ от возраста установил сильную корреляционную связь ТКИМ с возрастом у мужчин (коэффициент корреляции (r) у некурящих составил 0,78; у курящих $r = 0,83$, ($p < 0,01$)) и умеренную – у женщин (у некурящих $r = 0,55$, у курящих – $r = 0,73$, ($p < 0,01$)). Что, возможно, связано с антиатерогенным и кардиопротективным действием эстрогенов, в большей степени, у некурящих женщин.

Оценка периферической гемодинамики по данным ОКО.

Исследование показало, что внутри групп курящих и некурящих мужчин значения СПВ (считающейся классическим показателем роста ригидности артериальной стенки наряду с податливостью ПА) достоверно повышались с увеличением возраста; при межгрупповом сравнении показатели СПВ у курящих мужчин старше 40 лет значимо превышали аналогичные показатели у некурящих сверстников ($p = 0,006$) (Таблица 1). Показатели СПВ у курящих и некурящих женщин достоверно повышались по мере увеличения возраста, не достигая значимых различий при межгрупповом сравнении (Таблица 2). Оценка показателей СПВ с гендерных позиций ни у некурящих, ни у курящих значимых различий не выявила.

При анализе изменений ППА получены следующие закономерности: снижение данного параметра внутри групп по мере увеличения возраста, причем статистически значимо – только у курящих и мужчин, и женщин. При межгрупповом сравнении показателей выявлено, что значения ППА у курящих мужчин и женщин старше 60 лет были достоверно ниже, чем у их некурящих ровесников. Гендерный анализ показал, что у курящих женщин старше 60 лет показатели податливости ПА были значимо ниже, чем у курящих мужчин того же возраста, ($p = 0,0001$).

Таким образом, полученные результаты позволили прийти к заключению о развитии более выраженной артериальной ригидности под влиянием курения, и вовлечении в патологический процесс не только артерий мышечно-эластического типа, но и периферических

артерий мышечного типа. А также о существовании большей степени уязвимости состояния стенок артерий у курящих женщин по сравнению с курящими мужчинами, возможно, расстройстве микроциркуляторного русла и воспалении.

Морфофункциональное состояние сосудов у женщин в постменопаузе под влиянием курения

Известно, что здоровье сосудов у женщин во многом зависит от состояния гормонального статуса, в связи с чем был проведен сравнительный анализ морфофункционального состояния артерий у женщин с сохраненной менструальной функцией и в постменопаузальном периоде внутри одной возрастной подгруппы (40-59 лет) под влиянием фактора риска – курения. В исследовании участвовали 72 курящие женщины, которые были разделены на 2 группы: 1 группа состояла из 32 женщин (средний возраст $46,4 \pm 1,9$ лет) с сохраненной менструальной функцией, 2 группа – из 40 женщин (средний возраст $51,7 \pm 2,5$), находящихся в постменопаузе около 2,5 лет. При проведении сравнительного анализа стало очевидным, что у курящих женщин с сохраненной менструальной функцией защитное действие эстрогенов приводит к меньшим изменениям эндотелиальной функции сосудов, скоростных параметров кровотока, сосудистой жесткости по сравнению с морфофункциональными изменениями артерий у курящих женщин в постменопаузе, происходящими более интенсивно, несмотря на небольшую разницу в возрасте в 5 лет. Были проанализированы показатели сосудистой реактивности плечевой артерии у женщин обеих групп, при этом отмечена недостаточная реакция ПА в ответ на пробу с реактивной гиперемией у курящих женщин в постменопаузе (ЭЗВД у женщин в постменопаузе составила $9,23 \pm 0,9\%$; у курящих женщин с сохраненной менструальной функцией ЭЗВД достигла $11,9 \pm 1,1\%$). Снижение вазодилатационной функции эндотелия у женщин в постменопаузе наблюдалось почти в 2,5 раза чаще, чем у женщин с сохраненной менструальной функцией, также только у женщин, находящихся в постменопаузальном периоде, выявлены глубокие нарушения функции эндотелия в виде отсутствия вазодилатации или парадоксальной реакции.

Сравнительный анализ данных показал, что у курящих женщин в постменопаузе увеличение ТКИМ происходит значительно быстрее, чем у курящих женщин той же возрастной группы с сохраненной

менструальной функцией. У женщин в постменопаузе толщина КИМ превышала референсные значения и составила $0,89 \pm 0,02$ мм, значимо превосходя показатели ТКИМ у женщин 1 группы, у которых данные показатели находились в пределах возрастной нормы и составили в среднем $0,79 \pm 0,05$ мм.

Проведенный корреляционный анализ выявил положительную корреляционную связь ТКИМ с ИК в обеих группах: в 1-й группе $r=0,31$, в 2-й группе $r=0,42$ ($p < 0,05$ для всех случаев). Учитывая, что в 1-й группе злостных курильщиц было больше, чем во 2-й, полученные данные подтверждают большее влияния фактора риска – курения на сосуды женщин, находящихся в постменопаузе.

По данным ультразвукового исследования сосудов у курящих женщин в постменопаузе значения индексов периферического сопротивления RI и RI ОСА и плечевых артерий были выше у женщин в постменопаузе, значимой была разница между показателями индекса резистивности плечевых артерий.

При сравнении данных, полученных с помощью ОКО у женщин обеих групп, были выявлены тенденция к увеличению СПВ и статистически значимое снижение ППА у женщин в постменопаузе, что свидетельствует об увеличении жесткости сосудистой стенки у курящих женщин в постменопаузальном периоде, и отражает процессы ремоделирования в периферических артериях.

Увеличение жесткости сосудистой стенки у женщин в постменопаузе подтвердилось и данными проведенной фотоплетизмографии: индекс жесткости (SI) и индекс отражения (RI) достоверно превышали аналогичные в группе женщин с сохраненной менструальной функцией и составили: у курящих женщин в постменопаузе SI $8,39 \pm 0,47$ м/с, RI $65,5 \pm 7,03\%$, у женщин с сохраненной менструальной функцией SI составил $5,15 \pm 0,27$ м/с, RI имел значение $44,5 \pm 2,37\%$, ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ показал более тесную корреляционную связь ТКИМ и ИКЧ у женщин в постменопаузе, чем у женщин с сохраненной менструальной функцией, несмотря на то, что ИКЧ у последних был выше.

Таким образом, несмотря на наличие такого важного фактора риска развития ССЗ как курение, менопауза вносит существенный вклад в усугубление морфофункциональных изменений сосудов артериального типа.

Чтобы оценить вклад влияния таких факторов риска как возраст и курение в формирование эндотелиальной дисфункции и изменения ТКИМ у женщин был использован метод линейного регрессионного анализа. При построении линейной регрессии выявлено, что вклад курения и возраста в изменение ЭЗВД составляет 20,9% (Рисунок 3а) (модель значима на 5%-ом уровне значимости; и возраст, и курение оказались значимыми на 95-процентном доверительном интервале). Уравнение регрессии: $\text{ЭЗВД} = 19,459 - 0,176 \times \text{возраст} - 0,13 \times \text{ИК}$, то есть: увеличение возраста на 1 год снижает ЭЗВД на 0,176 %, ($p=0,0001$); увеличение индекса курения на 1 усл. ед. снижает ЭЗВД на 0,130 %, ($p=0,003$).

Влияния возраста и курения на изменения ТКИМ у женщин составляет 73,3 % (Рисунок 3б) (модель значима на 5%-ом уровне значимости; возраст, и курение значимы на 95-процентном доверительном интервале). Уравнение регрессии: $\text{ТИМ} = 0,256 + 0,011 \times \text{возраст} + 0,004 \times \text{ИК}$. Оба показателя оказывают прямое влияние на толщину ТКИМ: увеличение возраста на 1 год увеличивает ТИМ на 0,011 мм, ($p=0,0001$); увеличение индекса курения на 1 усл. ед. увеличивает ТИМ на 0,004 мм, ($p=0,0001$).

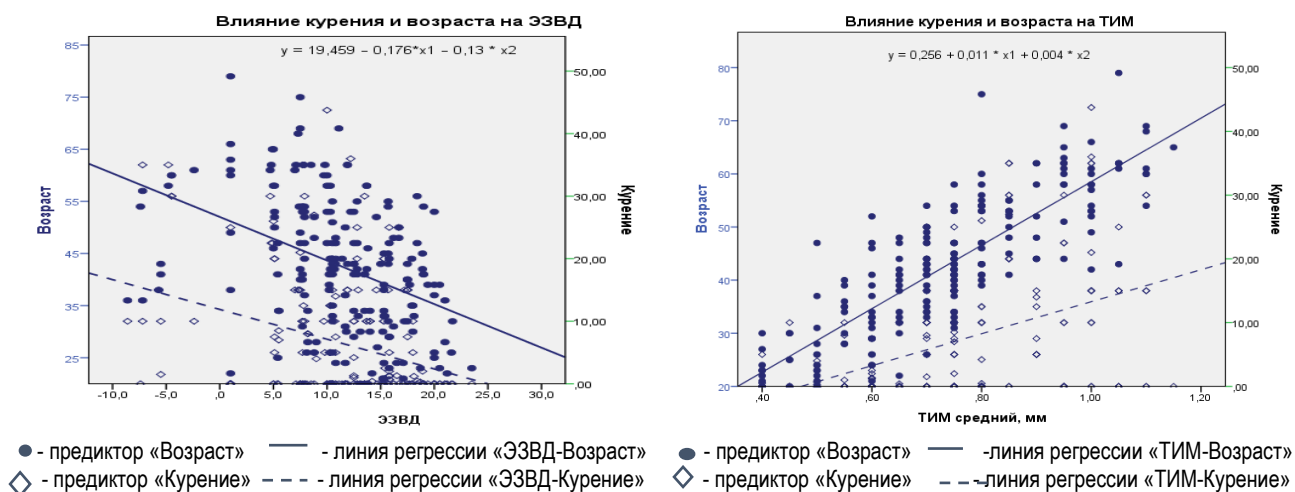


Рисунок 3а – Влияние возраста и курения на ЭЗВД.

Рисунок 3б – Влияние курения и возраста на ТКИМ.

Экспериментальное обоснование влияния магния на компоненты сосудистой стенки

До сегодняшнего дня обсуждается вопрос о целесообразности медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия с помощью

лекарственных препаратов различных групп, оказывающих положительное влияние на его функциональное состояние.

Перспективным направлением, на наш взгляд, является возможность медикаментозной коррекции ЭД с помощью коферментов, которые участвуют в метаболизме оболочек сосудистой стенки, и эндотелия в том числе, что может иметь большое значение для предотвращения или задержки сосудистого старения и его осложнений.

На сегодняшний день известно, что ионы магния являются кофактором множества ферментов, участвующих более чем в 500 внутриклеточных биохимических реакциях. В связи с чем был выбран препарат магния – магния оротат, который в течение последних 20 лет тщательно изучался, данные о его положительном влиянии на сердечно-сосудистую систему подтверждены многочисленными исследованиями.

Предпочтение магния оротату в качестве препарата выбора было отдано после проведенного эксперимента по анализу функциональной (в первую очередь, синтетической) активности культуры фибробластов (Фб), а также после оценки эффективности влияния магния оротата на цитофизиологические характеристики культуры эндотелиоцитов (условия «in vitro»).

Выбор культуры Фб основывался на том, что данные клетки входят в состав всех артериальных оболочек, и от их морфофункциональных свойств в значительной мере зависит полноценное исполнение артериями всех основных функций. Фб являются основным структурным компонентом рыхлой волокнистой соединительной ткани, которая входит в состав всех органов организма человека и выполняет опорно-трофическую и регуляторную функции. Характер морфофункциональных изменений Фб под влиянием лекарственных препаратов в условиях культивирования *in vitro* в определенной степени отражает реакцию ткани в целом и дает возможность интерпретации результатов воздействия различных лекарственных препаратов. В эксперименте использовали клеточную линию McCoу фибробластов. Методами сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии был проведен сравнительный анализ действия различных препаратов магния на морфофункциональные характеристики Фб, который показал стимуляцию ионами магния их пролиферативных свойств.

При этом введение в питательную среду магния в комбинации с пиридоксином и, в гораздо большей степени, магния оротата существенно активизировали синтетическую и секреторную деятельность Фб, что выражалось в образовании в клеточном пласте достаточного количества экстрацеллюлярного матрикса (ЭМ) с морфологически сформированным волокнистым компонентом (Рисунок 4).

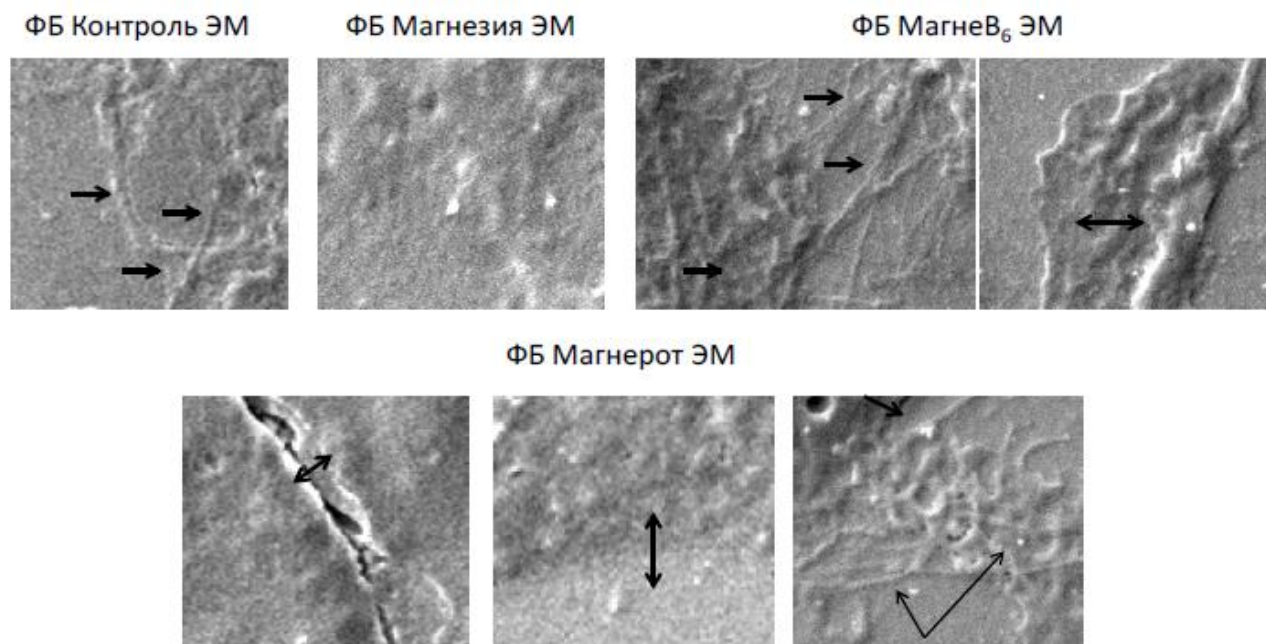
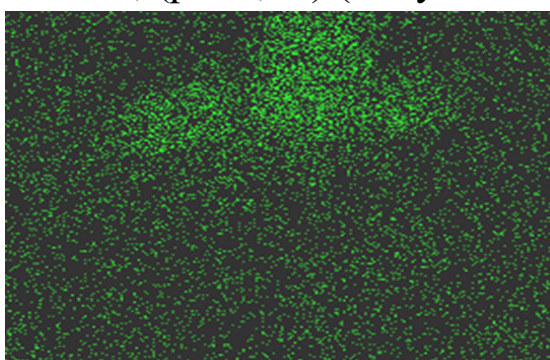


Рисунок 4. Особенности структурной организации экстрацеллюлярного матрикса (ЭМ). Стрелки указывают на волокна протоколлагена. Ув. 10000.

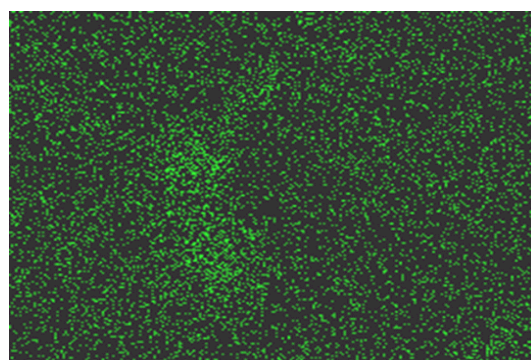
Исследование влияния магния оротата на морфофункциональное состояние эндотелия в условиях *in vitro* проводилось с использованием перевиваемой клеточной культуры эндотелиоцитов EA.hy 926 (ATCC CRL-2922). Для обоснования влияния магния оротата на компоненты сосудистой стенки были изучены изменения содержания гликопротеинов в гликокаликсе эндотелиоцитов при культивировании клеточной культуры эндотелиоцитов EA.hy 926 с магния оротатом. Для выявления гликопротеинов был использован метод детекции гликопротеинов сульфатом меди, разработанный Энтони (1931г.) с целью исследования их в капсуле бактерий, и адаптированный для эукариот Л.В. Диденко (2013г.). О содержании гликопротеинов в примененной гистохимической реакции Энтони судили по распределению сигналов меди, как косвенного гистохимического маркера гликопротеинов гликокаликса, на поверхности клеточной культуры эндотелиоцитов с

помощью картирования (анализа распределения сигнала в условиях высокого вакуума) по элементу «медь».

Подсчет сигнала меди, проводимый с помощью программы Scandium при работе со сканирующим ионно-электронным микроскопом Quanta 200 3D, показал, что количество сигналов меди до инкубации с магния оротатом составило в среднем 6928 ± 124 на одно поле сканирования, после инкубации – увеличивалось до 7592 ± 131 , и выявил достоверное возрастание интенсивности сигнала на 10% по сравнению с образцами без инкубации с магния оротатом, ($p < 0,05$) (Рисунок 5 а, б).



а



б

Рисунок 5 а, б. Картирование распределения меди на поверхности эндотелиоцитов клеточной культуры EA.hy 926: а – до инкубации с магния оротатом; б – после инкубации с магния оротатом (зеленый сигнал – сигнал меди на поверхности).

Рентгеновский микроанализ образцов клеточной культуры эндотелиоцитов EA.hy 926 показал, что содержание меди по весовому проценту (Wt%) исходно составило 0,26, после инкубации с магния оротатом достигло 0,40.

Таким образом, было выявлено достоверное увеличение содержания гликопротеинов на поверхности клеточной культуры эндотелиоцитов после воздействия магния оротата.

Влияние магния оротата на морфофункциональное состояние артерий у женщин в постменопаузальном периоде

Для того чтобы оценить влияние магния оротата на морфофункциональные свойства сосудистой стенки в условиях *in vivo*, были отобраны женщины, находящиеся в постменопаузе около 2,5 лет, одной возрастной группы – 45–59 лет (средний возраст – $51,9 \pm 5,1$ лет). Они были разделены на 2 группы: 1 группа – 40

практически здоровых курящих женщин, 2 группа – 35 практически здоровых некурящих женщин и 9 некурящих женщин с двусторонней ПИ ВСА, требующей двухэтапного оперативного лечения. Всем участницам исследования был назначен магния оротат в суточной дозе 2г (2 таб. по 500 мг – 2 раза в день) в течение 12 недель, других лекарственных препаратов в течение указанного периода исследуемые не получали. Полный курс лечения прошли все женщины, исходно и после окончания курсового приема магния оротата они были подвергнуты комплексному обследованию (см. «Материалы и методы»).

Согласно данным, полученным при проведении ПРГ, исходно у курящих женщин были выявлены более глубокие нарушения вазомоторной функции эндотелия: показатели ЭЗВД находились ниже границ нормы (9,5 %); в 2 раза чаще, чем у некурящих сверстниц, наблюдалась вазоконстрикция в ответ на манжеточную пробу. После окончания курсового приема магния оротата функция эндотелия улучшилась в обеих группах: у курящих женщин зарегистрировано статистически значимое улучшение вазодилатационной функции – ЭЗВД достигла нормальных величин и составила 11%, ($p=0,02$); в группе некурящих женщин отмечена тенденция к увеличению ЭЗВД, которая составила 13 %, ($p>0,05$) (Таблица 3). Также были отмечены снижение числа женщин с патологической реакцией на ПРГ (исходно – 17 курящих женщин (42,5%), и 11 некурящих (31%), после приема препарата магния – курящих женщин 9 (22,5%), некурящих – 7 человек (16%)), и отсутствие парадоксальной реакции, свидетельствующей о наиболее тяжелых нарушениях эндотелиальной функции, возможно, денудации клеток эндотелия, повышении тонуса сосудов и спастической готовности.

Показатели ТКИМ ОСА у женщин обеих групп после применения магния оротата имели тенденцию к снижению. При этом, если у некурящих женщин значения ТКИМ исходно находились в пределах нормы (08 мм), то у курящих женщин показатели толщины КИМ выходили за границы возрастных нормативных величин (0,85 мм), однако после приема магния оротата вернулись к нормальным значениям и составили 0,8 мм (Таблица 3).

Таблица 3 – Данные УЗИ и ОКО общих сонных и плечевых артерий у женщин до и после приема магния оротата

Показатели	1 группа курящие женщины (n =40)						2 группа некурящие женщины (n =44)						p ¹	p ²	p ³	p ⁴	
	До лечения			После лечения			До лечения			После лечения							
Число обслед-х	40			40			44			44							
	Me	25%	75%	Me	25%	75%	Me	25%	75%	Me	25%	75%					
Возраст, годы	51	48	53	51	48	53	51	47	53	51	47	53	–	–	–	+-	
Общая сонная артерия	ТКИМ, мм	0,85	0,75	0,9	0,8	0,75	0,85	0,8	0,65	0,8	0,75	0,6	0,8	–	–	–	–
	D, мм	5,7	5,4	5,9	5,7	5,4	5,9	5,7	5,3	6	5,7	5,3	6	–	–	–	–
	Vmax, см/с	73,9	67,5	79,9	74,2	69	80,2	73,3	66,15	79,3	77,5	69,9	94,5	–	–	–	–
	Ved, см/с	23,2	20,1	25,3	25	22	28,1	21,6	19,2	24,9	25,1	17,2	27,2	–	–	–	–
	Vmean, см/с	26,9	21,6	27,7	27,7	25,6	28,7	25,1	21,7	27,4	27,9	21,3	30,4	–	–	–	–
	PI	1,33	1,21	1,71	1,17	1,1	1,42	1,42	1,22	1,7	1,21	1,2	1,55	0,05	–	–	–
	RI	0,8	0,65	0,75	0,65	0,61	0,71	0,88	0,64	0,72	0,6	0,69	0,75	–	0,02	–	–
Плечевая артерия	D, мм	3,9	3,7	4	3,9	3,7	4	3,9	3,7	4	3,9	3,7	4	–	–	–	–
	Vmax, см/с	72,3	35,7	102	91,8	83	108	80	65,2	87,6	102	70,5	104	–	–	–	–
	Vmean, см/с	12,7	10,3	17,9	12,9	10,1	18,7	12,8	6,5	16,7	14,7	8,9	17,9	–	–	–	–
	PI	3,55	2,49	3,76	3,28	2,65	3,61	3,92	2,3	4,26	3,25	2,82	4,23	–	–	–	0,01
	RI	1	0,87	1	0,89	0,84	1	1	0,9	1	0,9	0,87	1	–	–	–	–
	ЭЗВД, %	9,5	6	11	11	8	13	10	10	14	13	11	15	0,02	–	–	–
Данные ОКО	СПВ, см/с	898	725	1000	790	703	807	850	775	924	780	720	809	0,05	0,02	–	–
	ППА, мл/мм рт.ст.	0,64	0,58	0,68	0,77	0,64	0,85	0,68	0,65	0,81	0,79	0,7	0,88	–	0,05	0,02	–
	ОПСС, дин.см ⁻⁵	1420	1297	1492	1379	1200	1405	1323	1187	1477	1177	1095	1340	–	0,04	–	–

Примечание – данные представлены в виде: Me, 25% –75%; p¹–значимость при сравнении данных до и после лечения магния оротатом у курящих женщин; p²– значимость при сравнении данных до и после лечения магния оротатом у некурящих женщин; p³– значимость при сравнении данных до лечения магния оротатом у курящих женщин и некурящих женщин; p⁴ – при сравнении данных после лечения магния оротатом у курящих и некурящих женщин. «–» – различия не достоверны

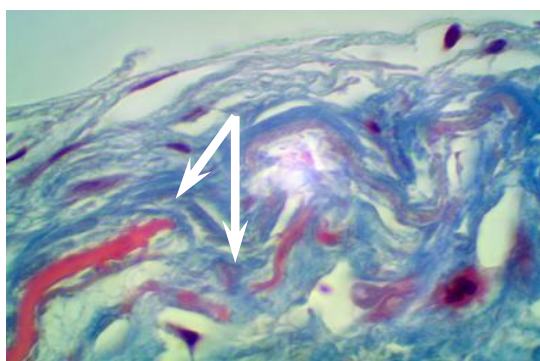
После курсового приема магния оротата отмечено уменьшение жесткости сосудов у женщин обеих групп: PI и RI ОСА значимо снижались в обеих группах. Значения СПВ у всех женщин были

значимо ниже по сравнению с исходными данными (у курящих женщин, $(p=0,04)$, у некурящих, $(p=0,01)$). Показатели ОПСС снижались, значения ППА повышались после приема магния оротата в обеих группах. При этом динамика изменений ОПСС и ППА была статистически значима лишь в группе некурящих женщин (Таблица 3). Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности магния оротата в замедлении развития морфофункциональных изменений, улучшении функции эндотелия и сохранении эластичности артерий у женщин в постменопаузе.

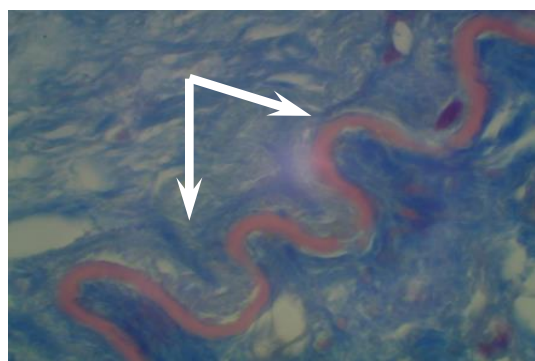
Морфологические особенности внутренних сонных артерий до и после приема магния оротата

Особенности интимы. До приема магния оротата эндотелий интимы на светооптическом уровне выглядел фрагментированным; отмечались деформация тел и ядер эндотелиоцитов, разобщение межэндотелиальных контактов, структурная дезорганизация субэндотелиального слоя интимы, фрагментация и разрывы эластической мембраны (Рисунок 6а). Относительная площадь, занятая внутренней эластической мембраной и ее фрагментами, измеренная в произвольно выбранных 10 полях зрения у 9 женщин с ПИ ВСА до лечения магния оротатом составила 23,5% от исследуемой площади препарата на границе интимы и средней оболочки. Фибробласты субэндотелия иммуногистохимически окрашивались на присутствие ММП-9.

После курсового приема магния оротата эндотелий интимы выглядел более сохранным, его клетки имели характерную уплощенную форму и сохраняли контакты друг с другом. На границе средней оболочки с интимой визуализировалась хорошо выраженная внутренняя эластическая мембрана (Рисунок 6 б). После применения магния оротата удельная площадь, занятая внутренней эластической мембраной, была на 12,2% выше по сравнению с общей площадью, занятой фрагментами внутренней эластической мембраны в образцах, полученных до лечения (на том же количестве срезов при изучении того же количества полей зрения), $(p<0,05)$. Для клеток фибробластического дифферона субэндотелия было типично отсутствие окрашивания на ММП-9; волокна в субэндотелиальном слое интимы были более многочисленными и располагались более компактно.



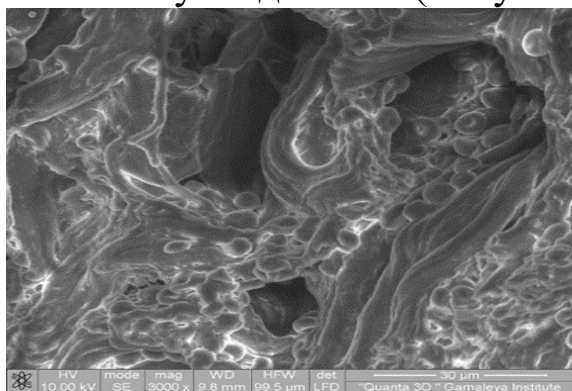
а



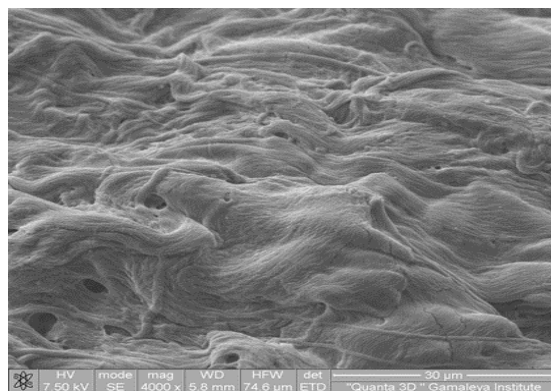
б

Рисунок 6 а, б. Фрагмент интимы ВСА. Микрофотографии. а – до приема магния оротата: фрагментация и разрывы эндотелия и эластической мембраны. б – после приема магния оротата: сохранная внутренняя эластическая мембрана (стрелки). Окр.: а, б – по Массону. Ув.: а, б – 1000.

При исследовании люминальной поверхности интимы в сканирующем электронном микроскопе до приема препарата магния оротата эндотелиальный слой на большой площади оболочки практически отсутствовал, как практически отсутствовал и аморфный компонент ЭМ в области субэндотелия. Были видны коллагеновые волокна и фрагменты эластических волокон субэндотелия, а также множественные форменные элементы крови, адгезированные на волокнах субэндотелия (Рисунок 7а).



а



б

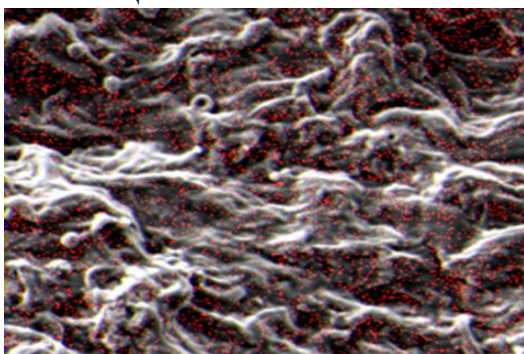
Рисунок 7 а, б. Фрагмент люминальной поверхности интимы ВСА. Сканирующая электронная микроскопия. а – до приема магния оротата. Ув.: 3000. б – после приема магния оротата. Ув.: 4000.

После курсового приема магния оротата при сканировании внутренней поверхности интимы в электронном микроскопе эндотелиальный слой интимы на большом протяжении выглядел целостным, и его поверхность была покрыта аморфным слоем,

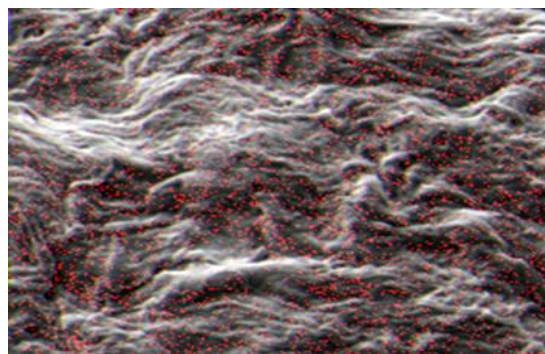
вероятно, гликокаликсом. Отсутствовала адгезия форменных элементов крови к люминальной поверхности интимы (Рисунок 7 б).

При РМА образцов ВСА, полученных до приема магния оротата, на люминальной поверхности интимы, где эндотелий был сохранен, содержание меди как косвенного гистохимического маркера гликопротеинов гликокаликса по весовому проценту (Wt%) составило, в среднем, $13,38 \pm 7,4$, после приема магния оротата количественное содержание меди по весовому проценту (Wt%) достигло в среднем $25,88 \pm 2,5$. При проведении картирования в образцах сосудов было обнаружено, что до приема магния оротата количество сигналов ионов меди составляло в среднем 5015 ± 407 на одно поле образца, после приема – в среднем, 6100 ± 152 (суммарная интенсивность сигнала меди в образцах интимы достоверно возросла, в среднем, на 22% , ($p < 0,05$)) (Рисунок 8 а, б).

Полученные данные говорят о положительном влиянии магния оротата на содержание гликопротеинов в гликокаликсе эндотелия, свидетельствуют о восстановлении гликокаликса и позволяют прогнозировать восстановление функции интимы и сосудистой стенки в целом.



а



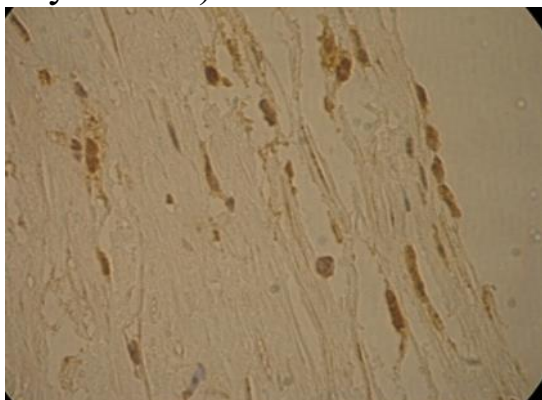
б

Рисунок 8 а, б. Рентгеновская спектрограмма интимы ВСА; картирование распределения меди на люминальной поверхности интимы (красный сигнал – сигнал меди на поверхности). а – до приема магния оротата. б – после приема магния оротата.

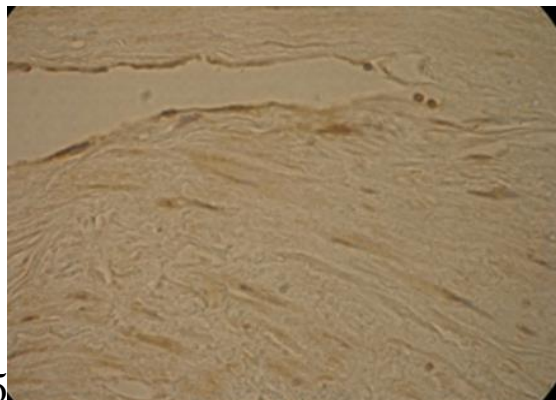
Особенности средней оболочки. До применения магния оротата средняя оболочка в участках ВСА выглядела “рыхлой“, пучки гладких миоцитов были разобщены широкими промежутками, не окрашивающимися гистологическими красителями и, по всей видимости, содержащими минимальное количество матрикса, и/или представляющие собой дефекты оболочки.

Гладкие миоциты, исполняющие функцию продукции эластина, демонстрировали слабо выраженную гистохимическую реакцию цитоплазмы на эластин до приема магния оротата, эластические волокна, лежащие среди гладких миоцитов, были немногочисленными и короткими. После курса приема магния оротата пучки гладких миоцитов располагались в средней оболочке компактно без признаков дезорганизации; присутствовали хорошо различимые эластические волокна. При окрашивании срезов на присутствие белка эластина во всех случаях зарегистрирована значительно более интенсивная окраска цитоплазмы гладких миоцитов, чем в образцах до приема магния, что, вероятно, связано с активацией синтеза эластина этими клетками. Визуально численность и протяженность эластических волокон в составе средней оболочки возрастала.

При иммуногистохимическом окрашивании средней оболочки на ММП-9 во всех исследованных образцах до приема магния оротата зарегистрирована положительная реакция гладких миоцитов на этот фермент (Рисунок 9 а). После окончания приема данного препарата интенсивность иммуногистохимического окрашивания гладких миоцитов на ММП-9 оболочек ВСА находилась на уровне детекции, т.е. была резко снижена по сравнению с образцами, полученными до лечения магния оротатом, что свидетельствует об уменьшении активности продукции данного фермента гладкими миоцитами (Рисунок 9 б).



а



б

Рисунок 9 а, б. Фрагменты средней оболочки ВСА. Микрофотографии. а – до приема магния оротата. б – после приема магния оротата. Ув.: а, б – 200.

Особенности наружной оболочки. Наружная оболочка во всех исследованных образцах, полученных до применения магния оротата, выглядела “разрыхленной“, Фб и волокна коллагена были разобщены

широкими промежутками, практически не содержащими матрикса, резко расширены и кровенаполнены *vasa vasorum*, что является вероятным признаком воспалительного процесса. После курсового приема магния оротата структура наружной оболочки ВСА выглядела более оптимистичной: Фб и коллагеновые волокна, формировавшие оболочку, располагались компактно, сосуды наружной оболочки выглядели значительно менее расширенными по сравнению с препаратами до лечения магния оротатом.

Таким образом, курсовой прием магния оротата достоверно оптимизирует гистологическую структуру артериальной стенки во всех исследованных образцах, что позволяет объяснить позитивную динамику функциональных показателей, зарегистрированную у участниц исследования. Одним из возможных механизмов восстановления гистологической структуры стенки ВСА и архитектоники оболочек, поддерживающих конфигурацию артерий, является снижение биосинтеза ММП-9 клетками артериальных оболочек под влиянием проведенной терапии.

Заключение

Снижение смертности от БСК за счет создания комплексной системы профилактики факторов риска, ранней диагностики с применением передовых технологий, внедрения образовательных программ, направленных на предупреждение развития указанных заболеваний, является одной из приоритетных задач отечественного здравоохранения.

Результаты данного исследования позволили разработать рекомендации по расширению комплекса клинико-диагностических мероприятий для раннего выявления поражения сосудистой стенки, обосновать целесообразность применения магния оротата с целью коррекции дисфункции эндотелия и профилактики БСК. Были раскрыты механизмы его воздействия на эндотелиальную функцию и артериальную стенку в целом в условиях *in vitro*, исследуя влияние магния оротата на клеточную культуру Фб и эндотелиоцитов, приводящее к увеличению продукции ЭМ, гликопротеинов гликокаликса, восстановлению эластического компонента. А также в условиях *in vivo*, исследуя с помощью световой и сканирующей электронной микроскопии морфологические изменения сосудистой стенки у 9 пациенток с ПИ ВСА, подвергшихся двухэтапному оперативному лечению; фрагменты сосудов до и после лечения были

получены при последовательно выполненной билатеральной резекции внутренних сонных артерий (с интервалом в 12 недель, во время которых пациенткам проводили курс лечения магния оротатом.

Выбор вышеизложенной тактики изучения морфологических изменений стенок артерий под влиянием определенных лекарственных средств (до и после лечения) продиктован двумя причинами: невозможностью получения морфологически «здоровой» артерии (от здоровых живых лиц) в качестве контроля, и показаниями к двухэтапному оперативному лечению больных с двусторонней патологической извитостью ВСА. Использование аутопсийного материала не представляется возможным по причине развития аутолитического процесса в стенках сосудов и отсутствия необходимой информации о физиологическом статусе организма. Ограниченное число проведенных морфологических исследований объясняется также тем, что перечисленные выше методы являются дорогостоящими и достаточно трудоемкими.

Вместе с тем, полученная однонаправленность морфофункциональных изменений стенок сосудов у пациенток всех обследованных групп позволяют считать эти изменения закономерными и объективными.

Выводы

1. Морфофункциональные изменения сосудистой стенки у курящих мужчин и женщин выявляются в более раннем возрасте по сравнению с некурящими; так увеличение ТКИМ у курящих мужчин на 15 лет опережает аналогичные изменения у некурящих сверстников и в 40 лет соответствует возрасту 55 лет. У курящих женщин увеличение ТКИМ регистрируется на 20 лет раньше, чем у некурящих сверстниц, начиная с 35 лет, и на 5 лет раньше, чем у курящих ровесников-мужчин.

2. Выявленные изменения жесткости артерий мышечного типа свидетельствуют о развитии более выраженной их ригидности под влиянием курения, преимущественно у женщин:

– рост скорости пульсовой волны зависит от возраста как у мужчин, так и у женщин, при этом значимые различия между курящими и некурящими наблюдаются у лиц старше 60 лет;

– снижение податливости плечевой артерии у мужчин и женщин зависит от возраста, при этом значимые различия наблюдаются у курящих женщин в сравнении с их некурящими сверстницами, а

также с параметрами податливости плечевой артерии, полученными у курящих и некурящих мужчин старше 60 лет.

3. У курящих мужчин и женщин нарушения эндотелийзависимой вазодилатации наблюдаются раньше, чем у некурящих, уже в возрасте 20-39 лет, при этом глубокие нарушения функции эндотелия в виде отсутствия вазодилатации или парадоксальной реакции в ответ на пробу с реактивной гиперемией у курящих мужчин регистрируются в 2 раза чаще, чем у их некурящих сверстников, а у курящих женщин указанные изменения наблюдаются в 4 раза чаще, чем у некурящих женщин.

4. Наличие дополнительного фактора риска – курения приводит к прогрессированию функциональных изменений артерий у практически здоровых женщин в постменопаузе, которые наслаиваются на естественные инволюционные процессы, происходящие в организме, и проявляются тяжелым нарушением функции эндотелия в виде вазоконстрикции артерий в ответ на пробу с реактивной гиперемией, более выраженным увеличением ТКИМ ОСА, ОППС, СПВ.

5. Выявленным функциональным изменениям артерий у женщин в период постменопаузы соответствуют нарушения морфологической структуры ВСА, которые регистрируются во всех ее оболочках: в интиме это деструкция эндотелия, отечность субэндотелия, фрагментация внутренней эластической мембраны; в средней оболочке – дезорганизация пучков гладких миоцитов и снижение доли эластического компонента; в наружной оболочке – нарушение архитектоники коллагеновых волокон, уменьшение численности клеток фибробластического дифферона.

6. Магния оротат оказывает положительное влияние на функциональное состояние стенок артерий у женщин постменопаузального периода: улучшается эндотелиальная функция, уменьшается жесткость сосудов (снижение индексов ригидности, ОППС, СПВ, повышение податливости ПА). Указанные изменения связаны со значительной оптимизацией морфологического состояния стенки ВСА в исследованных участках под влиянием магния оротата, который устраняет отмеченные выше патоморфологические изменения эндотелия и субэндотелия интимы, структуры средней и наружной оболочек.

7. Уменьшению сосудистой жесткости после курса лечения магния

оротатом в определенной степени способствует зарегистрированное морфологически восстановление эластического компонента артериальной стенки: увеличение численности эластических волокон в средней оболочке, восстановление целостности внутренней и наружной эластических мембран, возрастание относительной площади внутренней эластической мембраны на 12% по сравнению с образцами ВСА до лечения.

8. Магния оротат способствует снижению активности экспрессии матриксных металлопротеиназ-9 – ферментов, участвующих в патологическом ремоделировании сосудистой стенки и нарушении межклеточных взаимодействий во всех оболочках сосудистой стенки.

9. Зарегистрированное положительное влияние магния оротата на рост содержания гликопротеинов в гликокаликсе эндотелия интимы (условия *in vivo*) на 22% и в клеточной культуре эндотелиоцитов (условия *in vitro*) на 10%, а также увеличение доли экстрацеллюлярного матрикса в субэндотелии по сравнению с исходными данными, обнаруженные при помощи СЭМ, указывают на целесообразность применения данного препарата в коррекции эндотелиальной дисфункции.

10. Сравнительные данные, полученные при исследовании влияния магния оротата, магния в комбинации с пиридоксином, магния сульфата на морфофункциональные характеристики клеточной культуры фибробластов, позволяют утверждать, что магния оротат наиболее позитивно влияет на пролиферативную, секреторно-синтетическую функции фибробластов – клеток основного дифферона сосудистой стенки.

Практические рекомендации

1. С целью раннего выявления поражения сосудов артериального русла рекомендуется определение изменений эндотелиальной функции, ТКИМ и степени артериальной ригидности у лиц обоего пола, начиная с 40 лет; с учетом факторов риска, у курящих женщин, начиная с 35 лет.

2. Согласно приказу Минздрава РФ от 13.03.2019 №124Н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения», рекомендовано включение клинико-диагностических мероприятий по определению функционального состояния сосудов

артериального русла в план диспансерного обследования не менее 1 раза в год.

3. Для поддержания сосудистого здоровья под влиянием факторов риска развития ССЗ, а также женщинам, находящимся в постменопаузальном периоде, при формировании эндотелиальной дисфункции, увеличении ТКИМ, повышении ригидности артерий рекомендовано назначение магния оротата в суточной дозе 2 г.

Список опубликованных научных работ

1. Улубиева Е.А. Структурно-функциональные изменения артерий у практически здоровых мужчин разных возрастных групп/Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов, А.А. Пухаева, К.Р. Петросян, М.М. Федорова//Российские Медицинские Вести. – 2014.–№26(ХІХ). – С. 17-22.

2. Автандилов А.Г. Возрастная динамика структурно-функциональных изменений артерий у практически здоровых мужчин/А.Г. Автандилов, Е.А. Улубиева, И.Н. Крутовцев//Материалы IV научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа, 2014 г. (октябрь, 2014 год, г. Владикавказ).Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2014. – №3(2). – С.5. приложение 1.

3. Улубиева Е.А. Оценка функционального состояния артерий у практически здоровых мужчин под влиянием факторов риска – возраста и курения/Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов, И.А, Крутовцев// Материалы IV научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа, 2014 г. (октябрь, 2014 год, г. Владикавказ). Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2014. – №3(2). – С.27. приложение 1.

4. Улубиева Е.А. Ремоделирование миокарда у практически здоровых мужчин под воздействием возраста и курения/Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов, А.А. Пухаева// Материалы IV научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа, 2014 г. (октябрь, 2014 год, г. Владикавказ). Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2014. –№3(2). – С.28, приложение 1.

5. Улубиева Е.А. Возраст и структурно-функциональные изменения артерий у практически здоровых мужчин/Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов//Материалы IV научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа, 2014 г. (октябрь, 2014 год, г.

Владикавказ). Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2014. – №3(2). – С.29, приложение 1.

6. Диденко Л.В. Морфофункциональная характеристика фибробластов клеточной культуры McCoу при культивировании с препаратами магния/ Л.В. Диденко, Т.Г. Боровая, Е.А. Кост, Е.А. Улубиева, А.В. Тимофеева, А.Г. Автандилов// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – №2(1). – С. 170-176.

7. Улубиева Е.А. Влияние возраста, курения на эндотелиальную функцию у женщин/Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов// Проблемы женского здоровья. – 2015. – №2(10). – С. 47-54.

8. Улубиева Е.А. Возрастная динамика структурно-функциональных изменений артерий у практически здоровых женщин/Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов//Терапевт. – 2015. – №10. – С. 35-40.

9. Улубиева Е.А. Структурно-функциональные изменения артерий у практически здоровых женщин под влиянием возраста и курения/Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов, А.В. Тимофеева, Н.В. Верткина//Проблемы женского здоровья.– 2015.– №3(10).–С.38-44.

10. Улубиева Е.А. Влияние магния на сердечно-сосудистую систему у женщин/Е.А.Улубиева, А.Г. Автандилов//Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – №1(12). – С. 87-94.

11. Улубиева Е.А. Морфофункциональные изменения артерий у практически здоровых мужчин под влиянием факторов – возраста и курения/ Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов//Сборник материалов 4-го международного медицинского конгресса Армении «Вместе во имя здоровой нации, (2015 год, г. Ереван). –2015. – С.74.

12. Улубиева Е.А. Функциональное состояние сосудов у женщин в детородном возрасте и постменопаузе/Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов//Тульский вестник новых медицинских технологий. – 2016. – №23(2). – С.56-60.

13. Улубиева Е.А. Сравнительная характеристика функционального состояния сосудов у курящих женщин с сохраненной менструальной функцией и в постменопаузе/Е.А. Улубиева, О.В. Магкаева, А.Г. Автандилов, И.А. Либов, Е.К. Супрун//Проблемы женского здоровья. – 2016.– №11(1). – С. 20-25.

14. Улубиева Е.А. Курение и менопауза. Структурно-функциональные изменения артерий у женщин/Е.А. Улубиева,

- А.Г. Автандилов, А.А. Пухаева//Проблемы женского здоровья.– 2016. – №11(2). – С.22-27.
15. Магкаева О.В. Влияние половых гормонов на изменение эластичности сосудистой стенки у женщин разного возраста/О.В. Магкаева, Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов//Проблемы женского здоровья. – 2016. –№11(2). – С.46-53.
16. Магкаева О.В. Возраст и менопауза: вклад в изменение сосудистой жесткости и параметров гемодинамики/О.В. Магкаева, Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов, С.М. Лобанова// Проблемы женского здоровья. – 2016. – №11(3). – С. 22-28.
17. Диденко Л.В. Изменение содержания гликопротеинов на поверхностях клеточной культуры эндотелиоцитов EA.hy 926 и интимы внутренних сонных артерий под влиянием магния оротата/Л.В. Диденко, Е.А. Улубиева, Т.Г. Боровая, А.Г. Автандилов, Н.В. Шевлягина, В.Г. Жуховицкий, О.М. Гринкевич, М.В. Мезенцева //Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. – №1(13). – С. 101-107.
18. Магкаева О.В. Связь биологически активного тестостерона с жесткостью сосудистой стенки у женщин в постменопаузальном периоде/О.В. Магкаева, Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов// Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2017. – №19(2). – С.95-102.
19. Улубиева Е.А. К вопросу о влиянии магния оротата на морфофункциональное состояние артерий у женщин в постменопаузальном периоде/Е.А. Улубиева, Л.В. Диденко, Т.Г. Боровая, А.Г. Автандилов, К.В. Чельдиев, Н.В. Шевлягина// Проблемы женского здоровья. –2017. – №1 (12). – С. 22-33.
20. Улубиева Е.А. Влияние магния оротата на гистоструктуры и динамику изменений матриксной металлопротеиназы-9 в стенке внутренних сонных артерий/Е.А.Улубиева, Т.Г. Боровая, Л.В. Диденко, А.Г. Автандилов, К.В. Чельдиев, В.Г. Жуховицкий, Н.В. Шевлягина, С.Г. Андреевская, Г.А. Демяшкин//Патогенез. – 2017. – №2(15). – С. 62-69.
21. Улубиева Е.А. Морфофункциональные изменения артерий в зависимости от возраста и курения у мужчин и женщин/Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов, Н.Х. Габитова К.В. Чельдиев// Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал)JournalofNewMedicalTechnologies, eEdition. – 2017. – № 4(11). – С. 136-150. DOI 10.12737/issn.2075-4094.

22. Улубиева Е.А. Влияние магния оротата на морфофункциональное состояние артерий у женщин в постменопаузальном периоде/Е.А. Улубиева, Т.Г. Боровая, А.Г. Автандилов, И.Н. Тотров, З.С. Джигкаева//Сборник тезисов IV Съезда терапевтов Северо-Кавказского федерального округа. (17-18 мая 2018 года, г. Ставрополь). – 2018. – С. 80.
23. Улубиева Е.А. Содержание гликопротеинов на поверхностях клеточной культуры эндотелиоцитов Ea.hu 926 и интимы внутренних сонных артерий под влиянием магния оротата/Е.А. Улубиева, Т.Г. Боровая, А.Г. Автандилов, И.Н. Тотров, А.А. Медоева// Сборник тезисов IV Съезда терапевтов Северо-Кавказского федерального округа. (17-18 мая 2018 года, г. Ставрополь). – 2018. – С.81.
24. Улубиева Е.А. Особенности морфофункциональных изменений артерий у мужчин и женщин под влиянием возраста и курения/ Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов, И.Н. Тотров, А.А.Медоева, Р.В. Еналдиева, И.В.Антониади, З.С.Джикаева//Материалы VIII научно-образовательного конгресса кардиологов и терапевтов Кавказа с международным участием (18-19 октября, 2018, г. Ставрополь). Специальный выпуск журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2018. – Стр. 87-88.
25. Улубиева Е.А. Морфологические особенности и динамика изменений матриксной металлопротеиназы-9 в стенке внутренних сонных артерий под влиянием магния оротата/Е.А. Улубиева, Т.Г. Боровая, А.Г. Автандилов, И.Н. Тотров, А.А. Медоева//Сборник тезисов XIII Национального Конгресса терапевтов (21-23 ноября, 2018 год, г. Москва). – 2018. – С.136-137.
- 26. Улубиева Е.А. Влияние магния оротата на морфофункциональное состояние артерий у курящих и некурящих женщин в постменопаузе/Е.А. Улубиева, А.Г. Автандилов, Т.Г. Боровая, И.Н. Тотров, А.А. Пухаева, А.А. Медоева, З.С. Джикаева, И.В. Антониади //Атеросклероз и дислипидемии. – 2019. – №3(36). – С.19-28.**

Список сокращений

- АБ – атеросклеротическая бляшка
 АГ – артериальная гипертензия
 БСК – болезни системы кровообращения
 ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
 ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИГХ	– иммуногистохимический анализ
ИКЧ	– индекс курящего человека
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
ММП	– матриксные металлопротеиназы
НДСТ	– недифференцированной дисплазии соединительной ткани
ОКО	– объемная компрессионная осциллометрия
ОПСС	– общее периферическое сосудистое сопротивление
ОСА	– общая сонная артерия
ПА	– плечевая артерия
ПИ ВСА	– патологическая извитость внутренних сонных артерий
ППА	– податливость плечевой артерии
ПРГ	– проба с реактивной гиперемией
РВСТ	– рыхлая волокнистая соединительная ткань
РМА	– рентгеновский микроанализ
РСА	– рентгеновский структурный анализ
СПВ	– скорость пульсовой волны
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
СЭМ	– сканирующая электронная микроскопия
ТКИМ	– толщина комплекса интима-медиа
ТГ	– триглицериды
УЗДГ	– ультразвуковая доплерография
УЗДС	– ультразвуковое дуплексное сканирование
Фб	– фибробласты
ЭГ	– эндотелиальный гликокаликс
ЭД	– эндотелиальная дисфункция
ЭЗВД	– эндотелийзависимая вазодилатация
ЭМ	– экстрацеллюлярный матрикс
NO	– оксид азота
PI	– индекс пульсации (PI - pulsatility index, index Gosling)
RI	– индекс резистивности (RI - resistive index, index Pourcelot)
V _{max}	– максимальная систолическая скорость кровотока
V _{ed}	– максимальная конечная диастолическая скорость кровотока
V _{mean}	– усредненная по времени максимальная скорость кровотока