

# Нарушение эластических свойств артерий и функции эндотелия: современные способы коррекции и профилактики

Колпакова А. Ф.

ФГБУ Конструкторско-технологический институт вычислительной техники СО РАН. Новосибирск, Россия

Нарушение эластических свойств артерий и эндотелиальная дисфункция являются важными факторами сердечно-сосудистого риска, ранними маркерами поражения артерий. В обзоре проанализированы результаты рандомизированных исследований влияния факторов риска на нарушение упруго-эластических свойств артерий, современные подходы к их коррекции и профилактике, включающие изменение образа жизни и фармакологические средства, доступные в широкой медицинской практике. Обсуждаются перспективы использования новых классов лекарственных препаратов и потенциальные стратегии лечения,

направленные на коррекцию артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции.

**Ключевые слова:** артериальная жесткость, эндотелиальная дисфункция, профилактика сердечно-сосудистого риска.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(3): 75–81  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-3-75-81>

Поступила 16/09-2014

Принята к публикации 18/02-2015

## Disruptions of elastic arteries properties and endothelial function: modern methods for correction and prevention

Kolpakova A. F.

FSBI Construction-Technological Institute of Information Technics SD RAS. Novosibirsk, Russia

Disorders of arterial elastic properties and endothelial dysfunction are important cardiovascular risk factors and early markers of arterial damage. The review focuses on the results of randomized trials of risk factors influence on taut-elastic arterial properties, modern approaches to the correction and prevention that include life style modification and pharmacological media that are available in broad medical practice. The directions are discussed of the application of novel classes of drugs and

potential treatment strategies for the correction of arterial stiffness and endothelial dysfunction.

**Key words:** arterial stiffness, endothelial dysfunction, cardiovascular risk prevention.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(3): 75–81  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-3-75-81>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, АС — атеросклероз, БАД — биологически активные добавки, ЖА — жесткость артерий, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированное, контролируемое исследование, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ЭД — эндотелиальная дисфункция, NO — оксид азота.

Сосудистая стенка является органом-мишенью многих патологических состояний, которые приводят к нарушению ее структуры и функции. Свойства артерий нарушаются при старении, артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца, сахарном диабете (СД), хронической обструктивной болезни легких, хронической почечной недостаточности, атеросклерозе (АС), системной красной волчанке, ревматоидном артрите и других заболеваниях [1]. В результате все большей интеграции кардиологии с диабетологией, нефрологией, неврологией, пульмонологией и другими дисциплинами, связанными с коморбидностью, она из науки гери-

атрической трансформировалась в общемедицинскую, в которой существенное место заняли проблемы возрастного и патологического ремоделирования магистральных артерий тела человека.

Вероятно, что многие известные факторы риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений реализуют себя именно через изменение свойств сосудистой стенки. Повышенная жесткость артерий (ЖА) может являться естественным интегральным фактором, определяющим сердечно-сосудистые риски, и мишенью органопротекции [2, 3]. Жесткость сосудистой стенки может быть представлена как результат своеобразного ремоделирования

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: +7 (913) 930-65-84

e-mail: kolpakova44@mail.ru

[Колпакова А. Ф. — д.м.н., в.н.с. лаборатории биоинформатики].

сосуда или как результат воспаления — васкулита, выявляемого при гипертонической болезни, АС, системных заболеваниях соединительной ткани и хронической обструктивной болезни [4, 5]. Такие маркеры АС, как увеличение толщины комплекса интима-медиа, атеросклеротические бляшки, хорошо изучены. Менее изучена демпфирующая функция артерий, которая зависит от функционального состояния эндотелия, эластических свойств стенки сосуда и нарушается в результате дисфункции эндотелия и увеличения жесткости сосудистой стенки. Установлено, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) достаточно многогранный процесс, основными проявлениями которого служат:

- нарушение биодоступности оксида азота (NO);
- повышение активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к усилению синтеза ангиотензина II и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС);
- появление участков интимы, лишенных эндотелиальной выстилки, в силу нарушения целостности эндотелия при его тяжелом поражении.

Следствием нарушения функции эндотелия может быть не только снижение продукции NO, но и его ускоренная деградация и ремоделирование сосудов [6]. Изучение изменений ЖА имеет существенное преимущество перед классическими ФР, т.к. эти изменения прямо отражают реально существующие диффузные нарушения стенки сосуда, ранние признаки ЭД [7]. Рекомендации Европейского общества гипертензии подтверждают целесообразность измерения ЖА у больных АГ, исходя из положения о том, что увеличение скорости распространения каротидно-фemorальной пульсовой волны  $>10$  м/с повышает сердечно-сосудистый риск [8].

Известно, что оценка по Фремингемской шкале недостаточно полно описывает сердечно-сосудистый риск. Ухудшение эластических свойств сосудов может выступать в роли того упущенного фактора, который способен обеспечить более точное прогнозирование. Данные, полученные в субпопуляции практически здоровых пациентов, в рамках Фремингемского подисследования показали, что возраст выступал главной независимой детерминантой увеличения скорости распространения пульсовой волны на участке сонная-бедренная артерии [9]. Так как возраст представляет собой маркер кумулятивного воздействия ФР и общего интегрального показателя развития многих хронических болезней, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), СД 2 типа, онкологических заболеваний, было предложено понятие “раннего сосудистого старения”, которое является новой концепцией для

изучения больных с высоким риском ССЗ или пациентов с ранними семейными проявлениями сердечно-сосудистых событий [10]. “Сосудистый возраст” может быть определен неинвазивно: путем измерения ЭД, скорости распространения пульсовой волны, центрального артериального давления (АД), толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии [11]. Эти параметры можно рассматривать как “тканевые биомаркеры” поражения сосудов, которые могут быть более чувствительными, чем “циркулирующие биомаркеры”: С-реактивный белок, гипергликемия, дислипидемия. Они могут показать лучшие дополнительные результаты при прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений в сочетании с классическими ФР.

Недостаточная физическая активность является хорошо известным ФР ССЗ. В результате рандомизированного, контролируемого исследования (РКИ), выполненного в Австралии с участием 2328 человек в возрасте 26–36 лет, доказано, что пребывание в положении сидя в выходные дни, а не в течение недели, коррелирует с ЖА: у мужчин  $r=0,11$  ( $p<0,01$ ); у женщин  $r=0,08$  ( $p<0,05$ ) [12]. Остается недостаточно изученным влияние прекращения курения на ЖА. У здоровых людей через 12 мес. после прекращения курения в результате успешной терапии, направленной на преодоление никотиновой зависимости, достоверно ( $p<0,05$ ) снизился индекс ЖА и скорости распространения пульсовой волны по сравнению с таковыми до лечения [13].

В литературе есть противоречивые данные о действии пищевых биологически активных добавок (БАД) на обмен веществ и сердечно-сосудистую систему. Обнаружено, что наиболее часто используемые населением БАД могут защищать организм от воспаления, окислительного стресса, инсулиновой резистентности в экспериментах в клеточных культурах и на лабораторных животных [14]. Благоприятное действие ряда БАД подтверждено многими клиническими наблюдениями [15, 16].

Однако в РКИ [17] установлено, что употребление 10 наиболее популярных БАД практически здоровыми людьми в возрасте 38–55 лет в течение 24 нед. не оказали влияния на ЖА, ЭД, маркеры воспаления и окислительного стресса, метаболизм глюкозы и липидов [17]. В результате анализа 93 сообщений об использовании БАД, пришли к заключению, что одним из возможных объяснений отсутствия благоприятного влияния широко распространенных БАД на метаболические процессы может быть низкая биодоступность фитохимических соединений или неадекватное добавление сильнодействующих веществ растительного происхождения, которые доступны без рецепта. С другой стороны, возможно, что некоторые БАД могут быть полезными, усиливая благотворное действие на организм человека ряда пищевых компонентов,

например, катехинов чая [18]. Улучшение самочувствия лиц, принимающих БАД, может быть связано с эффектом плацебо.

Изучение генетических основ подверженности ССЗ представляет одну из наиболее интенсивно развивающихся областей медицины. В настоящее время поиск полногеномных ассоциаций при повышенной ЖА проводится по трем направлениям: в первом исследуются гены белков, действующих на РААС, а также структурных компонентов эластических волокон, металлопротеиназ, компонентов путей метаболизма NO; во втором — гены, идентифицируемые путем изучения полиморфных ассоциаций, связанных с патофизиологией жесткости артериальных сосудов, включая  $\beta$ -адренергические, эндотелиальные рецепторы и воспалительные молекулы, в третьем — гены белков, участвующих в передаче клеточных сигналов (например, молекул сосудистой адгезии) и связанных с регулированием структуры сосудов, в частности, цитоскелета клеток и внеклеточного матрикса [19]. Было установлено, что носительство D аллеля гена АПФ и AC генотипа гена *AT1R* ассоциируется с более выраженным нарушением функции эндотелия у больных АГ с метаболическими нарушениями, что подтверждает предположение о влиянии полиформизмов генов РААС на состояние эндотелия сосудов [20].

Последние десятилетия много внимания уделяется изучению теломер — концевых районов ДНК, состоящих из повторяющейся последовательности нуклеотидов. В литературе имеются противоречивые данные о взаимосвязи длины теломер с риском развития различных заболеваний. Была предложена гипотеза о том, что укорочение теломер связано с риском развития ССЗ [21]. При анализе данных бельгийского исследования Asklepios Study, в котором участвовали 2524 здоровых добровольца в возрасте 35–55 лет с ССЗ в семейном анамнезе и без него. В результате не нашла подтверждение гипотеза, что укорочение теломер связано с риском развития ССЗ [22]. К аналогичным выводам пришли и канадские исследователи [23].

В 2010г Американская ассоциация кардиологов предложила концепцию идеального сердечно-сосудистого здоровья для профилактики ССЗ, которая включает элементы здорового образа жизни — отказ от курения, нормальный индекс массы тела, физическая активность, рациональное питание, факторы здоровья — оптимальные уровни АД, холестерина, глюкозы [24]. При этом была выявлена корреляция между изменениями в статусе идеального сердечно-сосудистого здоровья и скорости распространения пульсовой волны как суррогатного маркера ССЗ [25].

При анализе результатов 363 исследований, посвященных изучению влияния изменения стиля жизни на функцию эндотелия в профилактике ССЗ

[26], подтвердились экспериментальные и клинические данные, что аэробная физическая нагрузка средней интенсивности вне зависимости от наличия ФР ССЗ улучшает функцию эндотелия артерий, уменьшает уровень провоспалительных цитокинов и маркеров повреждения эндотелия. Многочисленные исследования показали, что диета с ограничением жиров уменьшает ЭД. Этот эффект отмечался при ограничении всех видов жиров. Красное вино, чай, фрукты и овощи богаты антиоксидантами и могут улучшать функцию эндотелия, хотя механизм их действия не совсем ясен и требует дополнительных исследований.

Известно, что применение препаратов для лечения ССЗ сопряжено с рядом проблем, вызываемых их побочным действием. Многие антигипертензивные препараты могут вызывать истощение запасов нутриентов, как следствие особенности механизма их действия или вызывать другие негативные побочные реакции. Например, диуретики могут снижать уровень калия, магния, фосфора, хлористого натрия и увеличивать содержание гомоцистеина, кальция, креатинина. При изучении РКИ было обнаружено, что комбинации БАД и антигипертензивных препаратов лучше снижают АД у гипертоников, чем монотерапия лекарствами, в следующих комбинациях:

- сезам с  $\beta$ -блокаторами, диуретиками, нифедипином;
- пикногенол (экстракт коры приморской сосны) с ингибиторами АПФ и блокаторами кальциевых каналов;
- ликопин с ингибиторами АПФ, блокаторами кальциевых каналов и диуретиками;
- $\alpha$ -липоевая кислота с ингибиторами АПФ или ацетил-L-карнитином;
- витамин С с блокаторами кальциевых каналов;
- N-ацетилцистеин с аргинином;
- чеснок с ингибиторами АПФ, диуретиками,  $\beta$ -блокаторами;
- коэнзим Q10 с ингибиторами АПФ и блокаторами кальциевых каналов;
- таурин с магнием;
- калий с антигипертензивными препаратами;
- магния с антигипертензивными препаратами [27].

Наиболее изучено влияние ингибиторов АПФ на функцию эндотелия и эластичность артерий. В опытах на животных и в клинических исследованиях показано, что тканевые эффекты ингибиторов АПФ восстанавливают функцию эндотелия, подавляют пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, нейтрофилов и мононуклеарных клеток, снижают свободнорадикальное окисление. Одна из возможностей воздействия на ЭД связана с восстановлением метаболизма брадикинина,

нарушенного при ССЗ. Блокада тканевого АПФ с помощью ингибиторов приводит к уменьшению синтеза ангиотензина II. Более перспективны в этом отношении ингибиторы АПФ, которые обладают большей аффинностью к эндотелиальной РААС: периндоприл, рамиприл, хинаприл и трандолаприл [28].

На основании анализа результатов изучения фармакологических воздействий на патогенетические механизмы развития ЭД L-аргинином, ресвератролом, мексикором, фосфоглином, милдронатом и импазой установлено, что все указанные фармакологические группы проявляют выраженную эндотелиопротективную активность [29]. В практической медицине среди метаболических препаратов для коррекции ЭД наибольшее значение имеют коэнзим Q10, триметазидин, мексидол и мексикор. Благоприятный сосудистый эффект этих препаратов обеспечивается за счет многих механизмов: повышения биоактивности и/или усиления выработки NO вследствие активации рецепторов пероксисом, увеличения продукции и/или биодоступности вазодилатирующих агентов, проявления гиполипидемической активности [28, 29].

Благоприятное действие на ЭД блокаторов рецепторов ангиотензина II у больных АГ реализуется, по-видимому, за счет блокады AT<sub>1</sub>-рецепторов, что приводит к снижению продукции супероксидных радикалов, уменьшению связывания NO и его накоплению, а стимуляция AT<sub>2</sub>-рецепторов приводит к вазодилатации и натрийурезу за счет активации системы брадикинина, NO и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) [30]. Доказано, что комбинация валсартан-амлодипин при лечении больных резистентной АГ более существенно снижает систолическое АД, пульсовое давление и ЖА ( $p < 0,001$ ) по сравнению с комбинацией амлодипин-атенолол [31].

РКИ показали наличие у статинов плеiotропных эффектов: влияние на эндотелий — вазодилатация, стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек, сохранение/восстановление барьерной функции, антиишемический (миокард), регресс гипертрофии левого желудочка, антитромботический, антиаритмический, противовоспалительный и иммунодепрессивный [32]. Так, в РКИ ФАРВАТЕР (ЭФФективность действия АторВАстатина на сосудистую стенку и С-Реактивный белок) установлено, что аторвастатин в дозе 10 мг/сут. и 20 мг/сут. при лечении больных ишемической болезнью сердца с первичной гиперлипидемией увеличивает эндотелий-зависимую вазодилатацию на 40-51%, снижает жесткость сосудистой стенки на 23-26%, увеличивает растяжимость сосудистой стенки общей сонной артерии на 43-45% и хорошо переносится больными. Добавление аторвастатина

к комбинации амлодипин/периндоприл сопровождается существенным улучшением конечных результатов лечения в плане снижения числа случаев несмертельного инфаркта миокарда и смерти от цереброваскулярных заболеваний, что подтверждает синергический эффект действия указанных препаратов [33]. Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда в эксперименте и в клинических исследованиях улучшают эндотелий-зависимую вазодилатацию. Можно утверждать, что антиатеросклеротические, антипролиферативные и антиагрегационные свойства антагонистов кальция дигидропиридинового ряда обусловлены их влиянием на метаболизм NO [29, 34].

Новые данные показали, что такие  $\beta$ -адреноблокаторы, как целипролол, карведилол и небиволол, не обладают негативными свойствами, характерными для “старых” соединений, особенно атенолола. В РКИ [35] сравнили действие небиволола и метапролола на гемодинамические параметры больных АГ. Оба препарата снижали АД и частоту сердечных сокращений, однако только небиволол снижал центральное АД, и оказывал благоприятное действие на упруго-эластические свойства артерий, благодаря способности активировать синтез NO в эндотелии.

В настоящее время разрабатывается новая терапевтическая концепция лечения пациентов с ССЗ, целью которой является возобновление адекватной биодоступности NO и как результат — улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации. В этом аспекте одно из наиболее перспективных направлений — использование естественного предшественника NO — L-аргинина [36]. На основе аргинина получены препараты тивортин (аргинина гидрохлорид) и кораргин (аргинин+инозин), которые являются препаратами выбора при лечении АС сосудов головного мозга, сердца, периферических сосудов, АГ, хронической сердечной недостаточности, стенокардии и гиперхолестеринемии [37].

Известно, что в механизмах поражения сосудистого русла, в частности, при АГ, важную роль играет тканевая РААС, активация которой запускает каскад патологических реакций, способствующих сужению сосудов, пролиферации сосудистых клеток, перестройке артериального русла, и приводит к утрате эластических свойств артериальной стенки [38]. Анализ механизма действия современных антигипертензивных препаратов, рекомендуемых в качестве препаратов первого ряда, влияющих на РААС, показал, что все они, за исключением  $\beta$ -адреноблокаторов, приводят к увеличению уровня проренина, ренина и АПФ. Многочисленные исследования показали, что адекватное снижение активности РААС с помощью ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или альдостерона скорее постулируется, чем реально достигается, т.к.

Таблица 1

Стратегии лечения, направленные на коррекцию ЖА и ЭД [2, 37, 50, с добавлениями]

Образ жизни	Доступная медикаментозная терапия	Новые препараты
Здоровый образ жизни	Ингибиторы АПФ	Ресвератрол
Ограничение потребления соли	Блокаторы ангиотензиновых рецепторов	Ингибиторы эластазы; селективные антагонисты рецепторов эндотелина А
Уменьшение калорийности рациона	Статины	Ингибиторы матриксных металлопротеиназ
Физическая активность	L-аргинин, тивортин (аргинина гидрохлорид) и кораргин (аргинин+инозин)	Конечные продукты гликолизирования (аминогуанидин и алагебриум (ALT-711))
	Прямые ингибиторы ренина (алискирен)	Селективный агонист рецепторов ангиотензина II (соединение 21)

развивается феномен “ускользания” [39]. Появление прямого ингибитора ренина — алискирена — можно рассматривать как способ достижения более полного контроля активности РААС и преодоления феномена “ускользания” [40]. Многочисленные РКИ показали, что монотерапия алискиреном или его комбинирование с блокаторами кальциевых каналов снижает амбулаторное центральное АД, ЖА и ЭД у пациентов с АГ [41–43].

Анализ литературных данных о влиянии антигипертензивных лекарств на упруго-эластические свойства крупных артерий позволил сделать следующие выводы:

- Современные антигипертензивные препараты в разной степени оказывают прямое и опосредованное действие на ЖА, однако комбинированная терапия может быть более эффективной. Терапия ингибиторами АПФ, в частности, периндоприлом с кальциевым антагонистом амлодипином, оказывает благотворное влияние на высокоэластические свойства магистральных сосудов, существенно снижает центральное АД. Комбинация блокаторов РААС с кальциевыми антагонистами более предпочтительна, чем с диуретиками [44, 45].

- Установлено, что ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и дигидропиридиновые антагонисты кальция обладают более выраженным влиянием на систолическое, диастолическое и центральное АД, чем диуретики и неселективные  $\beta$ -блокаторы [44].

Продолжение исследований, направленных на уменьшение артериальной жесткости и ЭД, которые носят профилактический характер в отношении развития ССЗ и их осложнений, также представляется перспективным. Установлено, что конечные продукты гликолизирования, связанные с протеинами, увеличивают ЖА при СД и старении. Препараты, вмешивающиеся в формирование их продукции, такие как аминогуанидин и алагебриум (ALT-711), в моделях на животных восстанавливали эластичность артерий, что сопровождалось измене-

ниями в уровне АД. Алагебриум улучшил эндотелиальную функцию и биомеханические свойства артерий у людей пожилого возраста, в т.ч. с изолированной систолической АГ [46, 47]. В результате анализа экспериментальных данных был сделан вывод, что селективный непептидный агонист рецепторов ангиотензина II (соединение 21) является представителем нового класса препаратов, обладает противовоспалительным действием, стимулирует выработку NO в почках и циклического гуанозинмонофосфата, снижает ЖА и накопление коллагена, не влияя на АД [48]. Выявленные корреляционные связи между нарушением упруго-эластических свойств артерий и активностью металлопротеиназ [49], концентрацией эндотелина-1 в сыворотке крови [50] делают их мишенью для будущих терапевтических воздействий. Таблица 1 обобщает и систематизирует потенциальные стратегии лечения и мероприятия, направленные на уменьшение сердечно-сосудистого риска и связанных с ним осложнений, отраженные в данном обзоре.

Таким образом, повышенная ЖА и ЭД являются важными ФР в глобальной стратификации сердечно-сосудистого риска, ранними субклиническими маркерами поражения артерий. К улучшению упруго-эластических свойств магистральных артерий ведут как немедикаментозные мероприятия (физическая активность, диета), так и фармакологические средства, доступные в широкой медицинской практике. Использование статинов, препаратов, содержащих L-аргинин, как дополнение к традиционной терапии, улучшает функцию эндотелия сосудов, и оказывает дополнительную защиту сосудов. Следовательно, все мероприятия, направленные на уменьшение ЖА, носят и профилактический характер в отношении развития ССЗ и их осложнений.

**Благодарность.** Автор выражает благодарность сотруднику лаборатории биоинформатики КТИ ВТ СО РАН Шарипову Р.Н. за техническую помощь в подготовке статьи к публикации.

## Литература

- Katz YaA, Parkhonyuk EV, Akimova NS. Stiffness of vascular wall from the position of damage to connective tissue with the cardiovascular diseases. *Fundamental research* 2013; 5:189-94. Russian (Кац Я.А., Пархонюк Е.В., Акимова Н.С. Жесткость сосудистой стенки с позиции повреждения соединительной ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Фундаментальные исследования* 2013; 5:189-94).
- Cardiovascular prevention. National recommendations. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 10(6): 1-64. Russian (Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10(6):1-64).
- Lukyanov MM, Boytsov SA. Stiffness of arterial wall as the factor of cardiovascular risk and forecast in the clinical practice. *Heart* 2010; 9, 3(53): 156-9. Russian (Лукьянов М.М., Бойцов С.А. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска и прогноза в клинической практике. *Сердце* 2010; 9, 3(53): 156-9).
- Popkova TV, Novikov DS, Nasonov EL. Cardiovascular factors of risk with the rheumatic diseases: connection with the inflammation. *Diseases of heart and vessels* 2010; 2: 46-53. Russian (Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением. *Болезни сердца и сосудов* 2010; 2: 46-53).
- Shilkina NP, Savina Zh.E, Yunonin IE, et al. Stiffness constants of vascular wall in patients with system lupus erythematosus and hypertonic disease. *Clinical pharmacology and the therapy* 2012; 21(3): 54-7. Russian (Шилкина Н.П., Савина Ж.Е., Юнонин И.Е. и др. Параметры жесткости сосудистой стенки у пациентов с системной красной волчанкой и гипертонической болезнью. *Клиническая фармакология и терапия* 2012; 21(3): 54-7).
- Koryakina LB, Pivovarov Yul, Kurilskaya TE, et al. Dysfunction of vascular endothelium at arterial hypertension and coronary disease (literature review). *Bulletin VSNB RAMS* 2013; 2 (90) Part 1: 160-70. Russian (Корякина Л.Б., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е. и др. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы). *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН* 2013; 2(90) Часть 1: 160-70).
- Broyaka NA, Senchikhin VN, Lyamina SV. Arterial rigidity — reliable marker of endothelial dysfunction in initial development stages of arterial hypertension. *Arterial hypertension* 2008; 14 (4): 336-40. Russian (Брояка Н.А., Сенчихин В.Н., Лямина С.В. Артериальная ригидность — надежный маркер эндотелиальной дисфункции на начальных этапах развития артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия* 2008; 14(4): 336-40).
- Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30: 445-8.
- Jani B, Rajkumar C. Ageing and vascular ageing. *Postgrad Med J* 2006; 82: 357-62.
- Nilsson PM. Hemodynamic Aging as the consequence of structural changes associated with early vascular aging (EVA). *Aging Dis* 2014; 5(2): 109-13.
- Sinkevich DA, Protasov KV, Dzizinskiy AA. Concept of "vascular age" as new approach to the estimation of the vascular risk. *Siberian medical Journal* 2011; 6: 9-13. Russian (Синкевич Д.А., Протасов К.В., Дзизинский А.А. Концепция "сосудистого возраста" как новый подход к оценке сосудистого риска. *Сибирский медицинский журнал* 2011; 6: 9-13).
- Huynh QL, Blizard CL, Sharman JE, et al. The cross-sectional association of sitting time with carotid artery stiffness in young adults. *BMJ Open* 2014. doi:10.1136/bmjopen-2013-004384.
- Yu-Jie W, Hui-Liang L, Bing L, et al. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness in healthy participants. *Angiology* 2013; 64 (4): 273-80.
- Almeida IM, Barreira JC, Oliveira MB, et al. Dietary antioxidant supplements: benefits of their combined use. *Food Chem. Toxicol* 2011; 49: 3232-7.
- Poznyakovskiy VM, Guryanov Yu.G, Bebenin BB. Food and biologically active additives: characteristic, application, control. 3rd publ., corr. and suppl. Kemerovo: Kuzbassvuz izdatel'stvo 2011; 275 p. Russian (Позняковский В.М., Гурьянов Ю.Г., Бебенин В.В. Пищевые и биологически активные добавки: характеристика, применение, контроль. 3-е изд., испр. и доп. Кемерово: Кузбассвуз издат. 2011; 275 с).
- Martínez-Augustín O, Aguilera CM, Gil-Campos M, et al. Bioactive anti-obesity food components. *Int J Vitam Nutr Res* 2012; 82(3): 148-56.
- Soare A, Weiss EP, Holloszy JO, et al. Multiple dietary supplements do not affect metabolic and cardio-vascular health. *AGING* 2014; 6 (2): 149-57.
- Williamson G, Manach C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2005; 81 (1): 243-55.
- Lacolley P, Challande P, Osborne-Pellegrin M, et al. Genetics and pathophysiology of arterial stiffness. *Cardiovascular Research* 2009; 81: 637-48.
- Gritsaenko GA, Belyayev IG. Polymorphism of the genes of renin-angiotensin system and the dysfunction of endothelium in the patients with arterial hypertension and metabolic disorders. *Medical herald of Bashkortostan* 2013; 8(1): 79-81. Russian (Грицаенко Г.А., Беляев И.Г. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и дисфункция эндотелия у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. *Медицинский вестник Башкортостана* 2013; 8(1): 79-81).
- Brouillette SW, Whittaker A, Stevens SE. Telomere length is shorter in healthy offspring of subjects with coronary artery disease: support for the telomere hypothesis. *Heart* 2008; 94: 422-5.
- De Meyer T, Van Daele CM, De Buyzere ML. No shorter telomeres in subjects with a family history of cardiovascular disease in the Asklepios Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 3076-81.
- Ye S, Shaffer JA, Kang MS. Relation between leukocyte telomere length and incident coronary heart disease events (from the 1995 Canadian Nova Scotia Health Survey). *Am J Cardiol* 2013; 111 (7): 962-7.
- Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010; 121: 586-613.
- Folsom AR, Yatsuya H, Nettleton JA, et al. ARIC Study Investigators. Community prevalence of ideal cardiovascular health, by the American Heart Association definition, and relationship with cardiovascular disease incidence. *JACC* 2011; 57: 1690-6.
- Favero G, Paganelli C, Buffoli B. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention. *BioMed Research International* 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/801896>.
- Houston M. The role of nutrition and nutraceutical supplements in the treatment of hypertension. *World J Cardiol* 2014; 6 (2): 38-66.
- Pokrovskaya TG, Kochkarov VI, Pokrovskiy MV, et al. Principles of the pharmacological correction of endothelial dysfunction. *Kuban scientific medical herald* 2007; 94-95 (1-2): 146-50. Russian (Покровская Т.Г., Кочкаров В.И., Покровский М.В. и др. Принципы фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции. *Кубанский научный медицинский вестник* 2007; 94-95(1-2): 146-50).
- Artyushkova EB, Pokrovskiy MV, Artyushkova EV, et al. Metabolic and antioxidant therapy of the L-NAME- induced endothelial dysfunction. *Kuban scientific medical herald* 2008; 3-4: 73-8. Russian (Артюшкова Е.Б., Покровский М.В., Артюшкова Е.В. и др. Метаболическая и антиоксидантная терапия L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции. *Кубанский научный медицинский вестник* 2008; 3-4: 73-8).
- Romanovskaya GA, Akatova EV, Gorokhovskaya GN, et al. Prospects for the drug treatment of endothelial dysfunction. *Pharmateka* 2006; 9: 50-56. Russian (Романовская Г.А., Акатова Е.В., Гороховская Г.Н. и др. Перспективы медикаментозного лечения эндотелиальной дисфункции. *Фарматека* 2006; 9: 50-6).
- Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, et al. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010; 55: 1314-22.
- Rasmussen C, Cynober L, Couderc R. Arginin and statins:relationship between the nitric oxide pathway and the atherosclerosis development. *Ann Boil Clin* 2005; 63 (5): 443-55.
- Susekov AV, Rozhkova TA, Tripoten MI, et al. The randomized study FARVATER: Part II. Effect of atorvastatin to the function of endothelium, the tensibility and the stiffness of vascular wall. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2007; 6(3): 68-75. Russian (Сусеков А.В., Рожкова Т.А., Трипотень М.И. и др. Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР: Часть II. Эффект аторвастатина на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007; 6(3): 68-75).
- He Y, Si D, Yang C, et al. The effects of amlodipine and S(-)-amlodipine on vascular endothelial function in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 2014; 27(1): 27-31.
- Kampus P, Serg M, Kals J, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011; 57(6): 1122-8.
- Golikov AP, Polumiskov VYu, Mikhin VP, et al. Antioxidants — cytoprotectors in cardiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2004; 6 (2): 42-7. Russian (Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П. и др. Антиоксиданты — цитопротекторы в кардиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004; 6 (2): 42-7).
- Kashirina AV. The use of donors of the nitrogen oxide in the treatment of cardiovascular diseases. *Successes of the contemporary natural science* 2014; 6: 102-3. Russian (Каширина А.В. Использование донаторов оксида азота в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Успехи современного естествознания* 2014; 6: 102-3).
- Arora AR, Demarco VG, Jia G. The role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 161.

39. Vasyuk Yu A, Sadulaeva IA, Yushchuk EN, et al. Inhibitors of renin — new direction in the treatment of arterial hypertension. *Therapeutic archive* 2010; 9: 53-9. Russian (Васюк Ю.А., Садулаева И.А., Ющук Е.Н. и др. Ингибиторы ренина — новое направление в лечении артериальной гипертензии. *Терапевтический архив* 2010; 9: 53-9).
40. Mukhin NA, Fomin BB. Renin — a target of straight pharmacological blockade in arterial hypertension. *Therapeutic archive* 2009; 8: 5-9. Russian (Мухин Н.А., Фомин В.В. Ренин — мишень прямой фармакологической блокады при артериальной гипертензии. *Терапевтический архив* 2009; 8: 5-9).
41. Bonadei I, Vizzardì E, D'Aloia A, et al. Role of aliskiren on arterial stiffness and endothelial function in patients with primary hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16(3): 202-6.
42. Andreadis EA, Angelopoulos ET, Kolyvas GN, et al. The effect of aliskiren versus ramipril-based treatment on the Ambulatory Arterial Stiffness Index in hypertensive patients. *Int Angiol* 2014; 33(1): 78-83.
43. Koumaras C, Tziomalos K, Stavrinou E, et al. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and beta-blockers on markers of arterial stiffness. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8 (2): 74-82.
44. Shupenina EYu, Vasyuk YuA, Khadzegova AB, et al. Comparative evaluation of the influence of the basic classes of antihypertensive preparations on the hardness of aorta in the patients with arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13(2): 76-9. Russian (Шупенина Е.Ю., Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б. и др. Сравнительная оценка влияния основных классов антигипертензивных препаратов на жесткость аорты у больных артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13(2): 76-9).
45. Protogerou AD. Effect of antihypertensive drugs on central blood pressure over and above brachial blood pressure: focusing on blood pressure amplification. *Medicographia* 2010; 32: 254-61.
46. Zieman S, Melenovsky V, Clattenburg L, et al. Advanced glycation endproducts crosslink breaker (alagebrium) improves endothelial function in patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2007; 25 (3): 577-83.
47. Fujimoto N, Hastings JL, Carrick-Ranson G. Cardiovascular effects of 1 year of alagebrium and endurance exercise training in healthy older individuals. *Circ Heart Fail* 2013; 1.6 (6): 1155-64.
48. Namsolleck P, Recarti C, Foulquier S, et al. AT2 Receptor and tissue injury: Therapeutic implications. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16: 416.
49. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Dima I, et al. Negative association between serum levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 and aortic stiffness in healthy adults. *Int J Cardiol* 2007; 122 (3): 232.
50. Cameron JD, Asmar R, Struijker-Boudie H, et al. Current and future initiatives for vascular health management in clinical practice. *Vascular Health and Risk Management* 2013; 9: 255-64.