

Состояние нитроксидпродуцирующей функции эндотелия и гипертрофия левого желудочка у больных гипертонической болезнью

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Брагина Г. И., Мурашко Н. А.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Оценить уровни стабильных метаболитов оксида азота (NOx) в плазме крови больных гипертонической болезнью (ГБ), не получавших систематическую антигипертензивную терапию, в зависимости от наличия или отсутствия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

Материал и методы. Обследованы 124 больных артериальной гипертонией (АГ): 45 мужчин и 79 женщин; средний возраст — 51,4±6,5 лет, средняя продолжительность АГ — 7,9±7,3 лет. Группу контроля составили 25 здоровых лиц: 10 мужчин и 15 женщин; средний возраст — 48,2±7,8 лет. Трансторакальную эхокардиографию проводили по стандартной методике. Типы ремоделирования миокарда ЛЖ оценивали по критериям Ganau A, 1992. Концентрацию NOx в плазме определяли методом спектрофотометрии. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 8.0.

Результаты. У больных ГБ уровень NOx был достоверно выше, чем в контрольной группе — 43,2±21,7 мкмоль/л vs 28,3±9,6 мкмоль/л ($p<0,05$). Была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем NOx и фактом наличия АГ ($r=0,31$, $p<0,05$). У больных ГБ ГЛЖ была диагностирована у 66,7%. В группе больных ГБ с ГЛЖ концентрация NOx, была достоверно выше, чем в группе больных ГБ без ГЛЖ — 49,9±19,3 vs 39,8±18,3 мкмоль/л, соответственно, ($p<0,05$) и в контрольной группе. Были выявлены прямые корреляционные связи у больных ГБ между уровнем NOx и индек-

сом массы миокарда ЛЖ ($r=0,44$, $p<0,05$), толщиной межжелудочковой перегородки ($r=0,36$, $p<0,05$), толщиной задней стенки ЛЖ ($r=0,44$, $p<0,05$). В подгруппе больных ГБ с нормальной геометрией ЛЖ были получены наиболее низкие уровни NOx — 35,1±17,3 мкмоль/л. В подгруппах больных ГБ с концентрическим ремоделированием ЛЖ, эксцентрической и концентрической ГЛЖ уровни NOx были достоверно выше, чем в группе контроля ($p<0,05$). Более высокие концентрации NOx были зарегистрированы в подгруппе больных ГБ с концентрической ГЛЖ (53,9±19,1 мкмоль/л).

Заключение. У больных ГБ I-II стадий отмечены повышенные уровни NOx. У больных ГБ с ГЛЖ концентрация NOx достоверно выше, чем у больных ГБ без ГЛЖ. Выявлена корреляция между индексом массы миокарда ЛЖ и NOx ($r=0,44$, $p<0,05$). Наиболее высокие уровни NOx установлены у больных ГБ при наличии концентрической ГЛЖ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, оксид азота, гипертрофия левого желудочка, эндотелиальная дисфункция.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(4): 11–17
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-11-17>

Поступила 21/04-2017

Принята к публикации 10/05-2017

The state of nitroxide production function of endothelium and left ventricle hypertrophy in arterial hypertension

Podzolkov V. I., Bragina A. E., Bragina G. I., Murashko N. A.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health (The Sechenov University). Moscow, Russia

Aim. To assess levels of stable nitric oxide metabolites (NO) in plasma of arterial hypertension (AH) patients not taking systematic antihypertension therapy, in accordance with the presence and absence of the left ventricle hypertrophy (LVH).

Material and methods. Totally, 124 AH patients included: 45 males, 79 females, mean age — 51,4±6,5 y.o., mean duration of AH — 7,9±7,3 y. Controls included 25 healthy persons: 10 males, 15 females; mean age — 48,2±7,8 y.o. Transthoracic echocardiography was done by standard method. Myocardium remodelling types were evaluated by the Ganau A (1992) criteria. Concentration of NO in plasma was measured by spectrophotometry. Statistics was done with Statistica 8.0 software.

Results. In AH patients the level of NO was significantly higher than in controls — 43,2±21,7 mcM/L vs 28,3±9,6 mcM/L ($p<0,05$). There was positive correlation of NO with the fact of AH ($r=0,31$, $p<0,05$). In AH patients LVH was diagnosed in 66,7%. In AH with LVH patients concentration of NO was significantly higher than in AH non-LVH — 49,9±19,3 vs 39,8±18,3

mcM/L, respectively, ($p<0,05$) and in controls. There were direct correlations in AH patients, with NO and myocardial mass index of the left ventricle (LV) ($r=0,44$, $p<0,05$), with interventricular septum thickness ($r=0,36$, $p<0,05$), posterior LV wall thickness ($r=0,44$, $p<0,05$). In the subgroup of AH patients with normal LV geometry there were the lowest NO levels — 35,1±17,3 mcM/L. In subgroups of AH patients with concentric remodeling, eccentric remodeling and concentric LVH, levels of NO were significantly higher than in controls ($p<0,05$). Higher NO levels were found in AH patients with concentric LVH (53,9±19,1 mcM/L).

Conclusion. In AH patients of I-II stages there were raised NO levels. In AH patients with LVH concentration of NO is significantly higher than in non-LVH. There is correlation with myocardium mass index of LV and NO ($r=0,44$, $p<0,05$). The highest levels of NO were found in AH patients with concentric LVH.

Key words: arterial hypertension, nitric oxide, left ventricle hypertrophy, endothelial dysfunction.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 628-94-67

e-mail: anna.bragina@mail.ru

[Подзолков В. И. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 лечебного факультета, Брагина А. Е.* — к. м. н., доцент кафедры, Брагина Г. И. — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, Мурашко Н. А. — к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета].

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГМК — гладкомышечные клетки, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭхоКГ — эхокардиография, eNOS — эндотелиальная NO-синтаза, iNOS — индуцибельная NO-синтаза, NO — оксид азота, NOx — стабильные метаболиты оксида азота.

Введение

Тяжесть артериальной гипертензии (АГ) определяется не только степенью повышения артериального давления (АД), но наличием и выраженностью поражения органов-мишеней, в т.ч. гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), которая проявляется гипертрофией кардиомиоцитов, накоплением коллагена и, как следствие, фиброзом миокарда. Эти изменения приводят к развитию кардиальных осложнений в виде ишемии, некроза, дисфункции левого желудочка (ЛЖ).

В этой связи, наличие ГЛЖ определяет не столько стадию гипертонической болезни (ГБ), сколько прогноз больного в отношении развития значимых и потенциально фатальных осложнений повышенного АД. В связи с этим ГЛЖ рассматривается как независимый предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1].

ГЛЖ является одной из приспособительных реакций миокарда в ответ на повышение гемодинамической нагрузки как на фоне большой физической активности, например у спортсменов, так и при патологических состояниях. По данным Фремингемского исследования, ГЛЖ имеет место у 16-19% общей популяции и не менее чем у 60% больных АГ [2].

Гистологическая картина при ГЛЖ на ранних этапах характеризуется увеличением размера кардиомиоцитов, количества митохондрий и миофибрилл и увеличением размера ядер. Наиболее важным на этой стадии развития ГЛЖ является сохранение внутриклеточной структуры, что обеспечивает потенциально обратимый характер этого процесса. Дальнейшее прогрессирование ГЛЖ сопровождается дезорганизацией, как кардиомиоцитов, так и миокарда в целом, с утратой сократительных структур, параллельного расположения саркомеров и возникновением очагов соединительной ткани [3]. Этот этап ГЛЖ характеризуется необратимостью изменений в миокарде.

Тяжесть ГЛЖ не всегда коррелирует со степенью АГ. Ее формирование и прогрессирование происходят под влиянием большого количества факторов: пола, возраста, расы, изменения экспрессии ряда генов, функциональной активности и плотности рецепторного аппарата, активации симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышения концентраций

альдостерона, инсулина, глюкозы в плазме крови, метаболического статуса и особенностей образа жизни, в т.ч. потребления поваренной соли и алкоголя [4].

Важнейшее значение в развитии ГЛЖ имеет РААС и, в первую очередь, ее основной действующий агент — ангиотензин II [3]. Есть сведения о влиянии на гипертрофические процессы в миокарде и сосудистой стенке провоспалительных агентов, в т.ч. сосудистой молекулы адгезии-1 (sVCAM-1) и эндотелиальной дисфункции (ЭД) [5]. Если роль таких маркеров ЭД, как эндотелин-1 и гомоцистеин в развитии ГЛЖ представляется ясной, то место оксида азота (NO) в патогенезе поражения органов-мишеней при АГ менее очевидно. С одной стороны, NO, будучи синтезирован в небольших количествах посредством эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), представляет собой мощнейший вазодилататор, который помимо этого препятствует пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК), окислению липопротеидов низкой плотности, агрегации и адгезии тромбоцитов и лейкоцитов на эндотелиальных клетках [6]. С другой стороны, во многих исследованиях показано, что уровни стабильных метаболитов NO (NOx), представленные нитритами и нитратами, при сердечно-сосудистых заболеваниях повышены, за счет активации индуцибельной NO-синтазы (iNOS), способной к образованию NO в количествах, во много раз превышающих нормальные [7-9]. Такая ситуация, особенно в условиях высокой активности РААС и стимуляции никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ)-оксидазы и ксантин-оксидазы в ГМК, приводит к увеличению синтеза супероксид-аниона, окислению NO до пероксинитрита и дальнейшему прогрессированию окислительного и развитию нитрозативного стресса [10].

Исходя из этого, выявление факторов, принимающих участие в развитии ГЛЖ, особенно на ее обратимой стадии, является актуальным вопросом, ответ на который может помочь в разработке тактики профилактики и лечения поражений органов-мишеней при АГ.

Целью настоящей работы являлась оценка уровней NOx в плазме крови больных ГБ, не получавших систематическую антигипертензивную терапию (АГТ), в зависимости от наличия или отсутствия ГЛЖ.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных групп

	Основная группа (n=124)	Группа контроля (n=25)	p
Возраст, лет	51,4±6,5	47,2±7,8	>0,05
Пол (муж/жен, %)	36/64	40/60	>0,05
Длительность АГ, лет	7,9±7,3	-	-
Систолическое АД, мм рт.ст.	160,3±24,4	125,2±7,8	<0,05
Диастолическое АД, мм рт.ст.	100,5±7,5	70,6±10,9	<0,05
Степень АГ 1/2/3, %	25/43/32	-	-
ИМТ, кг/м ²	30,9±6,2	24,1±3,2	<0,05
Факторы риска:			
Курение, %	35,5	28	>0,05
Избыточная масса тела (25 кг/м ² <ИМТ<29,9 кг/м ²), %	30	33	>0,05
Ожирение, %	54	-	-
Степень ожирения I/II/III ст., %	70/18/12	-	-

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

Материал и методы

В исследование были включены 124 больных ГБ I-II стадий: 45 мужчин и 79 женщин, госпитализированных в стационар; средний возраст — 51,4±6,5 лет; средняя продолжительность АГ — 7,9±7,3 лет. Группу контроля составили 25 человек: 10 мужчин и 15 женщин, сопоставимых с основной группой по основным демографическим показателям (таблица 1).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все больные подписали добровольное информированное согласие. Критериями включения в основную группу были: наличие ГБ I-II стадий без предшествующей систематической АГТ, возраст 35-65 лет.

Критериями исключения из исследования были: наличие симптоматической АГ, систематическая АГТ — постоянный прием в течение ≥1 мес. антигипертензивных препаратов в адекватной дозе, клинические проявления атеросклероза, в т.ч. ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, клиничко-лабораторные проявления хронических заболеваний печени, снижение уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин, протеинурия ≥300 мг/сут., сахарный диабет 1 и 2 типов, воспалительные заболевания любой локализации, прием лекарственных препаратов, влияющих на уровень NOx — суммарно нитритов и нитратов.

Уровень АД измеряли по методу Короткова в положении больного сидя после 10-минутного отдыха. Степень АГ и ожирения определяли в соответствии с рекомендациями ESC (European Society of Cardiology), 2013. Эхокардиологическое (ЭхоКГ) исследование проводили на аппарате Aloka SSD 2000 с использованием датчика с частотой импульсов 3,5 МГц по стандартной методике; наличие ГЛЖ оценивали по диагностическим критериям в соответствии с рекомендациями ESC, 2013, типы ремоделирования миокарда ЛЖ — в соответствии с общепринятыми критериями [11].

Для оценки уровня NO в плазме крови определялось содержание NOx — ионов NO² и NO³ аналитическим методом с помощью индикаторного набора реагентов и спектрофотометра DU-50 (Vasman, США), при длине

волны 520 нм. За 3 сут. до исследования пациенту назначали диету с исключением продуктов, содержащих большое количество экзогенных нитратов — овощи, продукты, содержащие консерванты, копченые, колбасные мясные изделия.

При статистической обработке полученных результатов использовались стандартные статистические методы и пакет программ Statistica 8.0. Для количественных показателей с нормальным распределением цифровые результаты описывались с указанием средней по совокупности $M \pm$ стандартное отклонение (σ). Для сравнения независимых количественных критериев с нормальным распределением использовался критерий Стьюдента, для критериев с ненормальным распределением — тест Манна-Уитни, для качественных параметров — χ^2 . Для изучения корреляции — непараметрический метод Спирмена R. Статистически значимыми считали результат при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика обследованных групп представлена в таблице 1. Больные основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту и полу. Среди больных ГБ преобладали лица с избыточной массой тела и ожирением. Частота курения, ожирения, нарушений обмена липидов в обследованной выборке совпадала с показателями в популяции [1, 3]. Средний уровень АД у больных ГБ соответствовал 2 степени АГ, и составлял 160,3±24,4 и 100,5±7,5 мм рт.ст. (таблица 1).

У больных ГБ уровень NOx — 43,2±21,7 мкмоль/л, был достоверно выше, чем в контрольной группе — 28,3±9,6 мкмоль/л ($p < 0,05$) (рисунок 1).

Была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем NOx и фактом наличия АГ ($r = 0,31$, $p < 0,05$).

У больных ГБ с длительностью АГ <10 лет отмечался рост уровня NOx, с его последующем сниже-

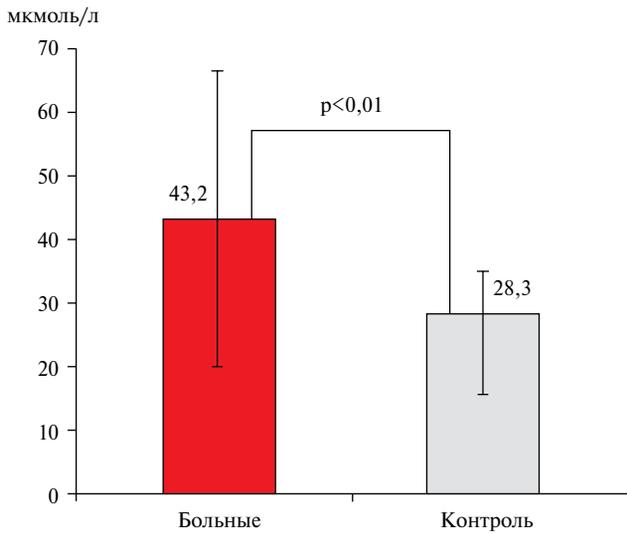


Рис. 1 Уровень NOx у больных ГБ и контрольной группы.

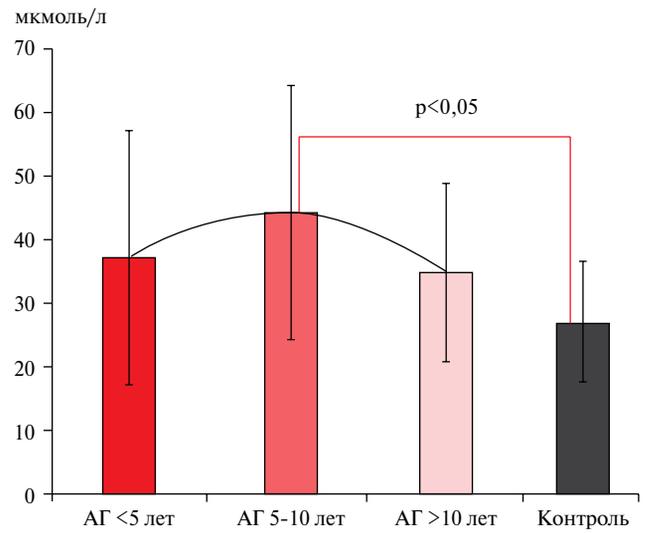


Рис. 2 Средние концентрации NOx у больных ГБ в зависимости от длительности АГ.

Таблица 2

Результаты ЭхоКГ у больных ГБ

	ГЛЖ+ (66,7%)	ГЛЖ- (33,3%)	p
КДР, см	5,2±0,4	4,7±0,4	<0,05
КСР, см	3,3±0,5	2,9±0,6	>0,05
КДО, мл	123,6±17,6	91,8±44,4	<0,05
КСО, мл	40,5±10,8	33,9±12,8	>0,05
ФВ, %	66,8±11,8	72,5±12,9	>0,05
УО, мл	82,1±12,2	77,6±17,2	>0,05
ТМЖП, см	1,2±0,2	0,9±0,1	<0,05
ТЗСЛЖ, см	1,15±0,2	0,9±0,1	<0,05
ИММЛЖ, г/м ²	130,4±26,9	81,3±19,4	<0,05

Примечание: КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ФВ — фракция выброса, УО — ударный объем.

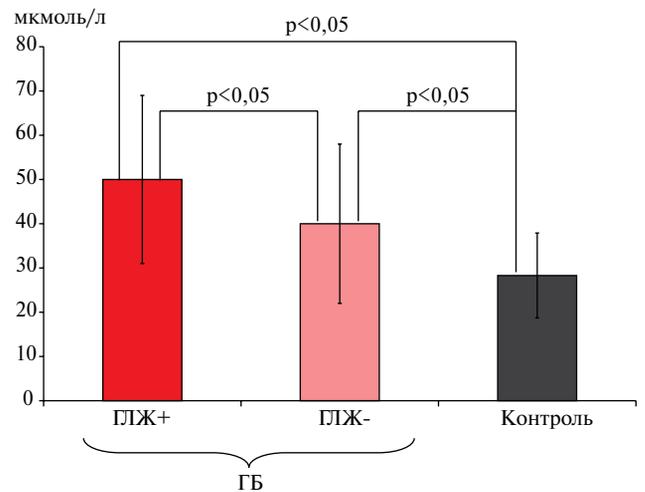


Рис. 3 Средние концентрации NOx у больных ГБ в зависимости от наличия ГЛЖ и в группе контроля.

нием при большей длительности АГ, что отображено на графике обратным U-образным трендом (рисунок 2).

Результаты ЭхоКГ у больных ГБ в подгруппах с наличием и отсутствием ГЛЖ представлены в таблице 2. Основные размеры и объемы полости ЛЖ: конечный диастолический размер, конечный систолический размер, конечный диастолический объем и конечный систолический объем так же, как и фракция выброса с ударным объемом у обследованных больных ГБ соответствовали нормальным значениям, тогда как толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) были достоверно выше в группе больных ГБ с ГЛЖ (таблица 2).

У больных ГБ ГЛЖ была выявлена у 66,7% (таблица 2). В группе больных ГБ с ГЛЖ концентрация

NOx была достоверно выше, чем в группе больных ГБ без ГЛЖ — 49,9±19,3 и 39,8±18,3 мкмоль/л, соответственно, (p < 0,05) (рисунок 3). Уровень NOx был достоверно выше у всех больных ГБ, чем в контрольной группе, независимо от наличия и отсутствия ГЛЖ (рисунок 3).

Были выявлены достоверные прямые корреляционные зависимости у больных ГБ между концентрацией NOx и ИММЛЖ (r=0,44, p < 0,05) (рисунок 4), ТМЖП (r=0,36, p < 0,05) (рисунок 5), ТЗСЛЖ (r=0,44, p < 0,05) (рисунок 6).

Для оценки взаимосвязи типа ремоделирования ЛЖ с уровнем NOx больные ГБ были разделены на группы в соответствии с общепринятыми критериями [11] (рисунок 7).

Наиболее низкие уровни NOx были получены в подгруппе больных ГБ с нормальной геометрией ЛЖ — 35,1±17,3 мкмоль/л. Эти результаты досто-

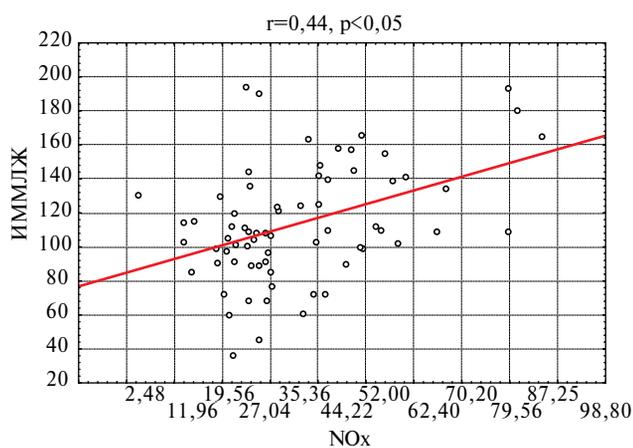


Рис. 4 Корреляционная зависимость уровня NOx с ИММЛЖ.

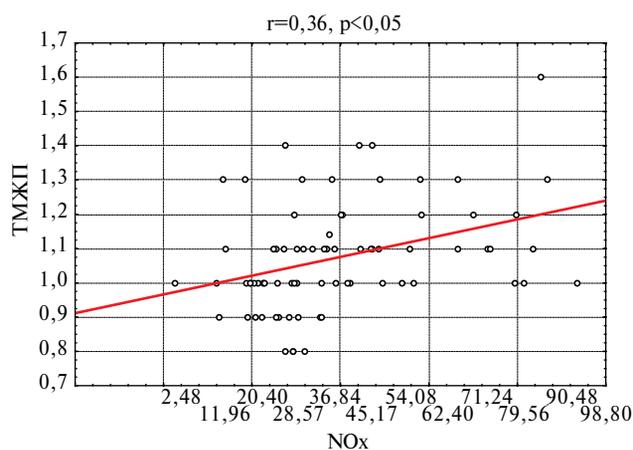


Рис. 5 Корреляционная зависимость уровня NOx с ТМЖП.

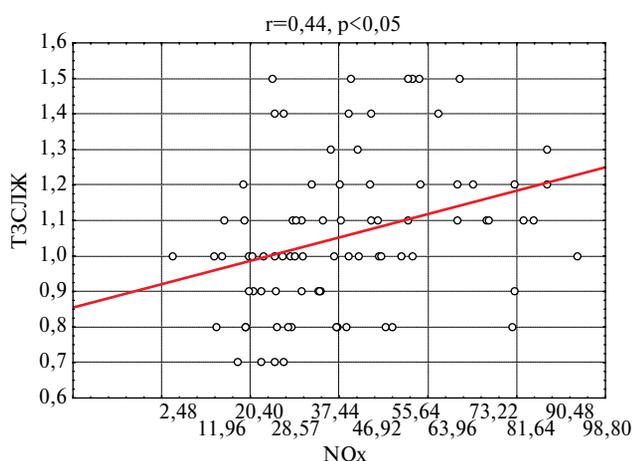


Рис. 6 Корреляционная зависимость уровня NOx с ТЗСЛЖ.

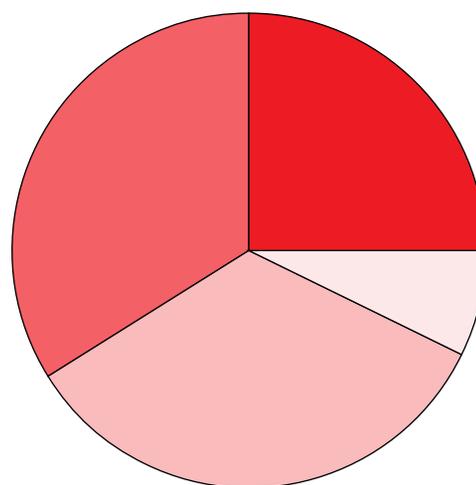


Рис. 7 Распространенность различных типов ремоделирования ЛЖ у больных ГБ.

верно не отличались от концентраций NOx в группе контроля ($p > 0,05$) (рисунок 8).

Во всех остальных подгруппах больных ГБ: с концентрическим ремоделированием ЛЖ, эксцентрической и концентрической ГЛЖ, уровни NOx были достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$) (рисунок 8).

Наиболее высокие концентрации NOx были зарегистрированы в подгруппе больных ГБ с концентрической ГЛЖ, которые составили $53,9 \pm 19,1$ мкмоль/л, и были достоверно выше, чем у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ ($p < 0,05$) (рисунок 8).

Таким образом, у больных ГБ при увеличении массы миокарда ЛЖ выявлено достоверное возрастание уровня NOx. Из всех типов ремоделирования миокарда ЛЖ при концентрической ГЛЖ у больных ГБ определяется статистически наиболее значимое увеличение средних концентраций NOx, тогда как больные ГБ с нормальной геометрией сердца достоверно не отличаются по уровню NOx от группы контроля.

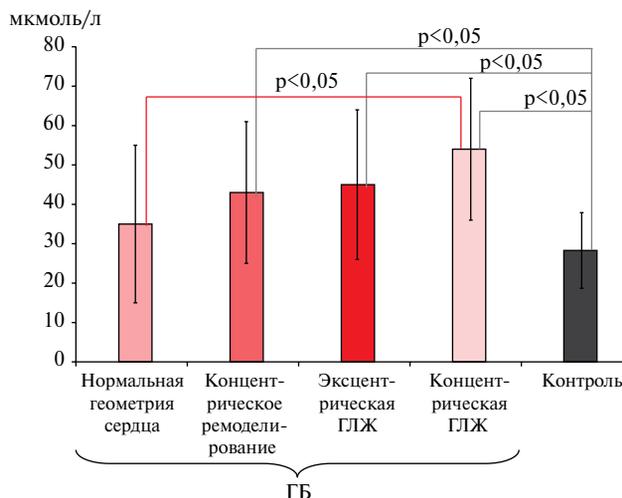


Рис. 8 Средние концентрации NOx в основной группе в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ.

Обсуждение

Нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации при АГ выявлены во многих исследованиях [5, 12]. На основании этого делаются выводы о снижении продукции NO эндотелиальными клетками. Тем не менее, экспериментальные и клинические данные об активности синтеза NO неоднозначны. Ряд авторов действительно описывает снижение уровня этого продукта при АГ [9, 13]. С другой стороны, имеются данные об увеличении продукции NO у крыс со спонтанной АГ в период, предшествующий стадии стойкого повышения АД. Это связывают с активацией двух изоформ NO-синтазы: iNOS в ГМК и eNOS в эндотелиальных клетках [13]. Сходные данные о повышении уровня NO получены у пациентов с АГ, ишемической болезнью сердца и у лиц с высоким нормальным АД [12].

В представленной работе также выявлено, что у пациентов с ГБ уровень NOx выше, чем в контрольной с нормальным уровнем АД. Получена положительная корреляция ГЛЖ с концентрацией NOx. Более того, обнаружено, что наиболее высокие концентрации NOx регистрируются при продолжительности ГБ 5-10 лет. Высказывается мнение что, это связано с компенсаторным повышением продукции NOx посредством eNOS. По мере увеличения стажа ГБ у пациентов отмечалось снижение уровня NOx, отражающее, по-видимому, истощение компенсаторных ресурсов эндотелия [8].

Помимо этого, увеличение продукции NO при АГ может также быть связано с активацией iNOS в макрофагах и ГМК [14]. Особенностью функционирования этой изоформы NO-синтазы является отсутствие регуляторного действия на нее напряжения сдвига, в результате чего активная продукция NO продолжается даже при снижении АД. Нарастание вследствие этого процессов перекисного окисления и подавление антиокислительной активности также приводит к нарушениям биодоступности NO и развитию ЭД при АГ [12]. Супероксид-анион окисляет NO с образованием пероксинитрита, который является мощным стимулятором воспалительных процессов в сосудах, перекисного окисления липидов и ингибитором

антиокислительной активности. В условиях усиленной продукции свободных радикалов, в т.ч. при АГ, равновесие между супероксидом-анионом и NO смещается от протективного эффекта эндотелиального NO в сторону повреждающего действия пероксинитрита, что описывается термином “нитрозативный стресс” [15].

В литературе имеются данные об активации процессов пролиферации ГМК под воздействием свободных радикалов [16]. В настоящем исследовании у больных ГБ достоверно более высокие концентрации NOx были получены у пациентов с ГЛЖ. Некоторыми авторами было показано повышение базального уровня NO при нормальной экспрессии eNOS у животных с ГЛЖ и последующее его снижение при переходе в стадию сердечной недостаточности. Результаты с высоким уровнем NO и повышением экспрессии eNOS при АГ и ГЛЖ получены и в других исследованиях [15]. У обследованных больных ГБ наиболее высокие уровни NOx были выявлены при наличии концентрической ГЛЖ, которая рассматривается как наиболее неблагоприятный вариант ремоделирования миокарда [17]. У пациентов с ГБ и нормальной геометрией сердца уровень NOx достоверно не отличался от контрольной группы.

Таким образом, избыток NOx, формирующийся при АГ, может быть одним из механизмов повреждения как эндотелия, так и развития ГЛЖ, вероятно посредством усиления окислительных процессов и нарастания напряженности нитрозативного стресса.

Заключение

У больных ГБ I-II стадий отмечаются повышенные уровни NOx, с наиболее высокими показателями у пациентов с продолжительностью заболевания 5-10 лет.

У больных ГБ с ГЛЖ концентрация NOx достоверно выше, чем у больных ГБ без ГЛЖ. У больных ГБ имеется корреляция между ИММЛЖ и NOx ($r=0,44$, $p<0,05$).

Наиболее высокие уровни NOx обнаруживают у больных ГБ при наличии концентрической ГЛЖ.

Литература

- Shalnova SA, Boytsov SA, Balanova YuA, et al. Arterial hypertension among persons 25-64 years old, prevalence, awareness, treatment and control. Based on the materials of the ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014; 14 (4): 4-14. Russian (Шальнова С.А., Бойцов С.А., Баланова Ю.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет, распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 14 (4): 4-14).
- Levy D, Anderson K, Savage D. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: Prevalence and risk factor. The Framingham Heart Study Ann Intern Med 1988; 108: 7-13.
- Podzolkov VI. Arterial hypertension. M: MIA, 2016. p.203 Russian (Подзолков В.И. Артериальная гипертония. М: МИА, 2016. 203 с).
- Alieva AS, Boyarinova MA, Moguchaya EV, et al. Markers of subclinical arterial lesion in a sample of residents of St. Petersburg (according to the data of the ESSE-RF). Arterial hypertension 2015; 21 (3): 241-51. Russian (Алиева А.С., Бояринова М.А., Могучая Е.В. и др. Маркеры субклинического поражения артерий в выборке жителей Санкт-Петербурга (по данным ЭССЕ-РФ). Артериальная гипертония 2015; 21 (3): 241-51).
- Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Mohammadi LN. Changes in endothelial function in patients with arterial hypertension in various forms of atrial fibrillation. Clinical medicine 2014; 92 (3): 42-6. Russian (Подзолков В.И., Тарзимова А.И., Мохаммади Л.Н. Изменение функции эндотелия у больных артериальной гипертонией при различных формах фибрилляции предсердий. Клиническая медицина 2014; 92 (3): 42-6).
- Vorobyeva EN, Bublikov DS, Molchanov AV, et al. Modern ideas about the role of risk factors for cardiovascular diseases in atherogenesis. Izvestiya ASU 2012; 3: 24-8. Russian (Воробьева Е.Н., Бубликов Д.С., Молчанов А.В. и др. Современные представления о роли факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в атерогенезе. Известия АГУ 2012; 3: 24-8).

- Ghasemi A, Zahediasl S, Azizi F. Reference values for serum nitric oxide metabolites in an adult population. Clin Biochem 2010; 43: 89-94.
- Higashino H, Miya H, Mukai H, et al. Serum nitric oxide metabolite (NO(x)) levels in hypertensive patients at rest: a comparison of age, gender, blood pressure and complications using normotensive controls. Clin Exp Pharmacol Physiol 2007; 34: 725-31.
- Markov HM. Nitric oxide and atherosclerosis. Pharmacotherapy of atherosclerosis and nitric oxide. Kardiologiya 2011; 3: 24-31. Russian (Марков Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Фармакотерапия атеросклероза и оксид азота. Кардиология 2011; 3: 24-31).
- Oak JH, Cai H. Attenuation of angiotensin II signaling recouples eNOS and inhibits nonendothelial NOX activity in diabetic mice. Diabetes 2007; 56 (1): 118-26.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for the quantitative assessment of the structure and function of the heart chambers. Russ J Cardiol 2012; 95 (Suppl 1): 1-25. Russian (Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Российский кардиологический журнал 2012; 95 (Приложение 1): 1-25).
- Podzolkov VI, Bragina AE, Murashko NA. The level of stable metabolites of nitric oxide in patients with essential hypertension with obesity and hyperleptinemia. Kardiologiya 2016; 56 (7): 14-9. Russian (Подзолков В. И., Брагина А. Е., Мурашко Н. А. Уровень стабильных метаболитов оксида азота у больных эссенциальной гипертензией с ожирением и гиперлептинемией. Кардиология 2016; 56 (7): 14-9).
- González J, Valls N, Brito R, et al. Essential hypertension and oxidative stress: New insights. World J Cardiol 2014; 26: 353-66.
- Smirnov IE, Kucherenko AG, Meshcheryakov KL, et al. Cytokines and nitric oxide in chronic inflammatory pathology of lymphoid pharyngeal tissue in children. Kremlin medicine. The Kremlin bulletin 2011; 2: 40-3. Russian (Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Мещеряков К.Л. и др. Цитокины и оксид азота при хронической воспалительной патологии лимфоидной ткани глотки у детей. Кремлевская медицина. Кремлевский вестник 2011; 2: 40-3).
- Ichikawa T, Sugiura H, Koarai A, et al. Peroxynitrite augments fibroblast mediated tissue remodeling via myofibroblast differentiation. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2008; 295 (5): 800-8.
- Huang SS, Wu TC, Lin SJ, et al. Combination of an ACE inhibitor and indapamide improves blood pressure control, but attenuates the beneficial effects of ACE inhibition on plasma adiponectin in patients with essential hypertension. Circ J 2009; 73: 2282-7.
- Garland CJ, Hiley CR, Dora KA. EDHF: spreading the influence of the endothelium. Br J Pharmacol 2011; 164: 839-52.

Министерство здравоохранения РФ
Представительство Президента РФ в Северо-Кавказском федеральном округе России
Администрация Главы Республики Дагестан
Министерство здравоохранения Республики Дагестан
Дагестанский государственный медицинский университет
Ассоциация кардиологов и терапевтов Кавказа
Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”
Дагестанское научное медицинское общество терапевтов
Дагестанское республиканское отделение РКО

**VII НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ КАВКАЗА, ПОСВЯЩЕННАЯ 85-ЛЕТИЮ
ДАГЕСТАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА**

18-19 октября 2017 года

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в VII научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа, которая состоится в г. Махачкала, улица Абдулы Алиева, дом 1 (биологический и морфологический корпуса Дагмедуниверситета) и в г. Дербент, ул. Буйнакского, дом 43 (ЦГБ Дербента).

В рамках конференции планируется издание сборника тезисов.

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, каб. 261.
Мамедов Мехман Ниязиевич, д.м.н., профессор. Тел.: 8926228 3309, 8 (499) 5536903. E-mail: mmamedov@mail.ru

Республика Дагестан, 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1. Дагмедуниверситет. **Омарова Джамила Авадиевна**, к.м.н., доцент, заместитель Председателя ДНМОТ. Тел. 89882913519. E-mail: domarova@yandex.ru

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до **10 октября 2017г** на электронный адрес: registraciya.cardio@gmail.com