

Влияние терапии эналаприлом на развитие тромботических и воспалительных изменений при гипертонической болезни

О.М. Моисеева, О.А. Беркович, С.В. Виллевалде, И.В. Емельянов

Научно-исследовательский институт кардиологии им. В.А. Алмазова МЗ и РС РФ. Санкт-Петербург, Россия

Enalapril therapy and thrombotic and inflammatory abnormalities in essential arterial hypertension

O.M. Moiseeva, O.A. Berkovich, S.V. Villevalde, I.V. Emelyanov

V.A. Almazov Research Institute of Cardiology, Federal Agency for Health and Social Development. St. Petersburg, Russia

Цель. Оценить на фоне терапии эналаприлом перспективы коррекции факторов, предопределяющих развитие артериальных тромбозов и воспалительных изменений в сосудистой стенке у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Материал и методы. Обследован 21 мужчина с ГБ II стадии. Оценивались результаты ультразвукового исследования сердца, реологические свойства крови, функциональная активность лейкоцитов, уровень фактора Виллебранда и межклеточных молекул адгезии в плазме крови. Повторное обследование больных ГБ выполнено через 24 недели терапии эналаприлом в дозе 10-40 мг/сут.

Результаты. На фоне терапии эналаприлом наблюдалось улучшение реологических свойств крови, снижение функциональной активности лейкоцитов, уменьшение концентрации фактора Виллебранда и межклеточных молекул адгезии в плазме крови. Антигипертензивный эффект эналаприла сопровождался регрессом гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

Заключение. У больных ГБ на фоне длительной терапии эналаприлом происходит регресс ГЛЖ и подавление процессов тромбо- и атерогенеза.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, функциональная активность клеток крови, эндотелиальная дисфункция, эналаприл.

Aim. During enalapril therapy in essential arterial hypertension (EAH) patients, to assess correction of the factors determining arterial thrombosis and inflammatory changes in arterial wall.

Material and methods. The study included 21 males with Stage II EAH. The authors analyzed cardiac ultrasound data, blood rheology, white blood cell (WBC) functional activity, plasma levels of von Willebrand factor (vWF) and intercellular adhesion molecules (ICAM). The second examination was performed after 24-week enalapril therapy (10-40 mg/d).

Results. Enalapril therapy was associated with blood rheology improvement, WBC functional activity decrease, decline in vWF and ICAM plasma levels. Enalapril antihypertensive effect was combined with left ventricular hypertrophy (LVH) regression.

Conclusion. In EAH patients, long-term enalapril therapy was associated with LVH regression, thrombo- and atherogenesis suppression.

Key words: Essential arterial hypertension, blood cell functional activity, endothelial dysfunction, enalapril.

Значение артериальной гипертензии (АГ) определяется не только широкой распространенностью заболевания среди взрослого населения России и экономически развитых стран. Повышенное артериальное давление (АД) сопровождается резким увеличением частоты развития

инсультов (МИ), инфарктов миокарда (ИМ), внезапной смерти и сердечной недостаточности [1-3]. Большинство сердечно-сосудистых осложнений при АГ связано с артериальными тромбозами и атеросклеротическим поражением сосудистой стенки. Предиктором тромбо-

образования служит «триада Вирхова», характеризующаяся нарушением потока крови и его состава, а также аномалией сосудистой стенки [4]. При гипертонической болезни (ГБ) основной причиной тромбогенеза является развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД). ЭД характеризуется не только уменьшением продукции вазодилатирующих субстанций – оксида азота (NO), простациклина, гиперполяризующего фактора, но и утратой эндотелиальными клетками их дезагрегантных и антиадгезивных свойств [5,6]. О нарушении антиадгезивных свойств эндотелия при ГБ свидетельствует повышение уровня фактора Виллебранда и межклеточных молекул адгезии в плазме крови [7,8].

В многочисленных клинических исследованиях показано, что увеличение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (ОСА) у больных ГБ является не столько отражением гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток средней оболочки сосудов, сколько доказательством тяжести атеросклеротического поражения сосудистой стенки [9-11]. Рассматривая атеросклеротическое поражение сосудов как иммуновоспалительный процесс, можно предположить, что при ГБ возникают условия для развития воспалительных изменений в сосудистой стенке.

В ремоделировании миокарда и сосудов при ГБ, а также в формировании атеросклеротической бляшки большое значение имеет активация локальных нейрогуморальных систем и, прежде всего, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Блокада образования ангиотензина II (АII) с помощью ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) может снижать риск развития сердечно-сосудистых событий у больных ГБ. В исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) продемонстрировало снижение относительного риска развития ИМ (0,80; $p < 0,001$) и острого нарушения мозгового кровообращения (0,68; $p < 0,001$) на фоне терапии рамиприлом в дозе 10 мг/сут. [12]. В дополнение к этому клиническое исследование SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E) показало, что терапия рамиприлом может сдерживать процессы атерогенеза, о чем свидетельствует уменьшение темпов прироста толщины комплекса интима-медиа в ОСА – 0,0137 мм/год по сравнению с 0,0217 мм/год в группе плаце-

бо [13]. Сопоставимые результаты получены и в исследовании SCAT (Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial), подтвердившем, что на фоне терапии эналаприлом происходит снижение летальности от острого ИМ и МИ с 13% в группе плацебо до 7% в основной группе ($p = 0,043$) [14]. Напротив, в исследовании PART-2 (Prevention of Atherosclerosis with Ramipril Trial-2) влияние рамиприла на процессы атерогенеза не доказано [15].

Учитывая вышеизложенное, в рамках настоящего исследования предполагалось изучить перспективы коррекции на фоне терапии эналаприлом факторов, предопределяющих формирование протромботических и провоспалительных условий при ГБ.

Материал и методы

В открытое, проспективное, неконтролируемое исследование был включен 21 мужчина с ГБ II стадии [16] в возрасте 30-58 лет (средний возраст $46,4 \pm 1,6$) с длительностью заболевания $11,5 \pm 8,3$ года и индексом массы тела (ИМТ) $27,5 \pm 0,8$ кг/м². Среди обследованных больных было 44% курящих, а 57% имели наследственность, отягощенную по ГБ. Исходно среднее клиническое систолическое АД (САДк) составило 151 ± 2 мм рт.ст., а клиническое диастолическое АД (ДАДк) – 99 ± 2 мм рт.ст. АДк определялось как среднее трех измерений АД ртутным сфигмоманометром по методу Короткова в положении сидя после 5-минутного отдыха. Включенные в исследование пациенты не имели клинически значимой сопутствующей патологии.

Через 14 дней после отмены предшествующей антигипертензивной терапии назначался эналаприл в дозе 10 мг/сут. Доза титровалась (до 20-40 мг/сут.) через 2-4 недели от начала терапии в зависимости от антигипертензивного эффекта и переносимости препарата. Длительность терапии составила 24 недели, после чего все больные были обследованы повторно. Критерием эффективности терапии по АДк считалось снижение ДАД на 10 мм рт.ст. от исходного, а целевым уровнем ДАД < 90 мм рт.ст. [17]. По данным суточного мониторинга АД (СМАД) эффективной была признана терапия, при которой снижение среднесуточного ДАД составило ≥ 5 мм рт.ст. от исходного, а целевым АД считался его уровень $140/90$ мм рт.ст. для дневного и $125/75$ мм рт.ст. для ночного времени [18].

В рамках исследования СМАД осуществляли автоматической системой «SpaceLabs 90207» («SpaceLabs medical», США) с интервалами между измерениями днем 15 мин, ночью 30 мин. Для эхокардиографии (ЭхоКГ) использовался аппарат VINGMED, System Five (GE, США), стандартный протокол с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) по формуле Devereux RW 1977 [19]. Критерием для диагностики гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) служил $\text{ИММЛЖ} > 134$ г/м² для мужчин [20]. Для оценки толщины комплекса интима-медиа проводили дуплексное сканирование ОСА.

Спонтанная агрегация эритроцитов (АЭ) оценивалась по методу Ашкинази И.Я. 1977 [21], деформируемость эритроцитов (ДЭ) – с помощью пробы на упаковку [22], расчетный коэффициент деформируемости отражал степень

«жесткости» клеток. Спонтанная агрегация тромбоцитов (АТ) определялась по методу Wu KK, et al. 1974 [23]. Количество лейкоцитов измеряли в пробах цельной венозной крови с помощью автоматического анализатора Sysmex, КХ-21 (Kobe, Япония). Фракции мононуклеарных лейкоцитов и нейтрофилов получали из богатой лейкоцитами плазмы методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности 1,077 (Histopaque, Sigma, США). Адгезивные свойства нейтрофилов исследовали с помощью эндотелиальной клеточной линии человека ECV304, полученной из Российской коллекции культур клеток позвоночных Института Цитологии РАН [24,25]. После окраски препаратов по Майн-Грюнвальд-Романовскому подсчитывали среднее число нейтрофилов на 1 мм³ монослойной культуры эндотелия в 10 полях зрения. Количество лимфоцитов, несущих ранние маркеры активации (CD69⁺) и М-субъединицы интегринового рецептора Mac-1 (CD11b⁺), оценивали методом проточной цитометрии (Becton Dickinson FACScan) с использованием моноклональных антител фирмы «CalTag» (США): CD69-PE, CD11b-FITC.

Концентрацию межклеточных молекул адгезии ICAM-1 в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью стандартного набора фирмы “Bender MedSystems” (Австрия). Концентрацию фактора Виллебранда оценивали иммуноферментным методом с помощью стандартного набора «Asserachrom» (Diagnostics Stago, Roche). Пробы хранились при -70°С до проведения исследования.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica for Windows v.6.0. Различия считались достоверными при p<0,05. Результаты представлены в виде M±m.

Результаты

Антигипертензивный эффект на фоне терапии эналаприлом по АД_{кл} наблюдался у 15 больных (71%). Нормализация САД_{кл} к 12 неделе терапии произошла у 52% пациентов, а ДАД_{кл} у 48%. К 24 неделе терапии целевого уровня САД_{кл} достигли 57% пациентов, ДАД_{кл} – 67%. В целом по группе САД_{кл} снизилось на 12,7%, а ДАД_{кл} на 12,5% (таблица 1). По данным СМАД АД нормализовалось у 57% больных. До на-

чала антигипертензивной терапии 52% пациентов относились к категории «non-dippers» и один пациент к «night-pickers». При повторном СМАД на фоне терапии эналаприлом только у 20% имело место недостаточное ночное снижение АД, тогда как 60% обследованных больных имели индекс ночного снижения АД в диапазоне от 10-20%, и 20% были отнесены к категории «over-dippers». Переносимость эналаприла у большинства пациентов больных была хорошей, за исключением появления кашля у 1 (5%) пациента, что потребовало отмены препарата.

Антигипертензивный эффект эналаприла сопровождался уменьшением спонтанных АЭ и АТ без достоверного улучшения ДЭ (таблица 2). На фоне терапии эналаприлом выявлено уменьшение числа лейкоцитов в периферической крови и количества лимфоцитов, экспрессирующих CD69⁺ и CD11b⁺, а также отмечено снижение адгезивной способности нейтрофилов к эндотелию.

Изменение реологических свойств крови и функциональной активности лейкоцитов в процессе лечения сочеталось со снижением уровня фактора Виллебранда и циркулирующих молекул адгезии ICAM-1 в плазме крови.

Среди обследованных пациентов 17% имели нормальную геометрию ЛЖ, 26% – гипертрофическое ремоделирование ЛЖ, 40% – концентрическую и 17% – эксцентрическую ГЛЖ. Показательно, что у пациентов с ГЛЖ уровень фактора Виллебранда – 90,0±3,8% vs 79,8±4,2% без ГЛЖ (p<0,05) и циркулирующих молекул адгезии ICAM-1 в плазме крови был достоверно выше – 446,4±24,0 нг/мл vs 348,0±41,9 нг/мл соответственно (p<0,05). На фоне 24-недельной терапии эналаприлом распределение по типам

Таблица 1

Динамика клинического и суточного профиля АД на фоне терапии эналаприлом

Показатели	До терапии	На фоне терапии	
	M±m(n=21)	12 недель M±m(n=20)	Эналаприлом 24 недели M±m(n=20)
САД _{кл} , мм рт.ст.	151,1±2,3	133,8±2,9**	131,9±2,6**
ДАД _{кл} , мм рт.ст.	99,3±1,8	88,6±2,1*	86,9±1,9*
САД, среднедневное, мм рт.ст.	147,1±2,9	134,8±3,3**	133,9±3,3**
ДАД, среднедневное, мм рт.ст.	92,8±2,3	89,2±2,9*	87,5±2,5*
САД, средненочное, мм рт.ст.	129,8±2,5	116,5±4,0*	113,2±4,2**
ДАД, средненочное, мм рт.ст.	79,7±2,8	74,7±3,3	71,5±3,2*

Примечание: достоверность различий с исходными значениями АД оценивалась по методу Манна-Уитни: * – p<0,01; ** – p<0,001.

Таблица 2

Динамика реологических показателей крови, маркеров функциональной активности лейкоцитов и эндотелия у больных ГБ на фоне терапии эналаприлом

Показатели	До терапии М±m (n=21)	На фоне терапии М±m (n=20)
Коэффициент ДЭ	0,720±0,008	0,711±0,008
АЭ, %	77,7±0,8	75,4±0,7*
АТ, %	16,4±0,1	10,4±0,9***
Лейкоциты, х 10 ⁹ /л	7,3±0,3	5,4±0,3**
CD69+, %	10,6±1,3	6,1±0,7**
CD11b+, %	30,9±1,3	24,0±1,5***
Адгезия нейтрофилов к ECV304, кл/мм ³	16,1±0,8	9,4±0,6***
Концентрация фактора Виллебранда, %	87,3±4,4	69,4±5,4***
Концентрация sICAM-1, нг/мл	415,6±23,4	361,8±17,2**

Примечание: Достоверность различий оценивалась по методу Манна-Уитни: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

ГЛЖ выглядело следующим образом: 25% имели нормальную геометрию ЛЖ, 20% – гипертрофическое ремоделирование, 30% – концентрическую и 25% – эксцентрическую ГЛЖ. В итоге на фоне лечения эналаприлом зафиксировано снижение ИММЛЖ на 6,3% (таблица 3).

Процесс ремоделирования миокарда при ГБ тесно связан со структурно-функциональными изменениями в крупных артериях. Терапия эналаприлом не сопровождалась достоверными изменениями толщины комплекса интима-медиа ОСА. Однако при проспективном наблюдении отмечена тенденция к уменьшению данного показателя.

Обсуждение

В физиологических условиях эндотелий сосудов обеспечивает не только адекватную вазоди-

латацию, но угнетает активацию и адгезию тромбоцитов, подавляет свертывающую активность крови, препятствует воспалительным процессам, в основе которых лежит активация и адгезия лейкоцитов [6,26]. Ведущая роль в развитии синдрома гипервязкости крови при ГБ принадлежит снижению ДЭ. Повышение «жесткости» эритроцитов при ГБ ведет к уменьшению перфузионного давления, развитию тканевой гипоксии, снижению синтеза NO и подавлению антиадгезивных свойств эндотелия [27-29]. Повышенная АЭ, наряду с изменением ДЭ клеток, способствует нарушению тока крови в сосудах микроциркуляторного русла и может быть одной из причин уменьшения числа функционирующих артериол и капилляров [30]. Увеличение АТ не только способствует повышению вязкости крови, но и потенцирует микроциркуляторные нарушения за

Таблица 3

Данные ультразвукового исследования сердца и сонных артерий у больных ГБ II стадией на фоне терапии эналаприлом

Показатели	До терапии	Через 24 недели терапии
	М±m (n=21)	М±m (n=20)
КДРЛЖ, мм	51,1±0,9	50,9±0,8
КСРЛЖ, мм	31,8±0,9	31,1±1,2
МЖПд, мм	11,0±0,3	10,9±0,4
ЗСд, мм	10,8±0,4	10,3±0,3
Е/А	1,02±0,07	1,16±0,07*
ВИВР, мс	117,7±3,8	104,8±3,8**
ММЛЖ, г	253,6±12,8	237,6±14,2*
Индекс ММЛЖ, г/м	131,7±6,5	123,4±6,8*
ОТС	0,429±0,014	0,417±0,016*
Толщина КИМ, мм	0,824±0,037	0,810±0,037

Примечание: КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ЗСд – толщина задней стенки в диастолу, ОТС – относительная толщина стенки; достоверность различий с исходными значениями: * - p<0,05; ** - p<0,01.

счет секреции вазоконстрикторных субстанций активированными тромбоцитами.

Изменение концентрации фактора Виллебранда и реологических свойств крови при АГ — два сопряженных и взаимосвязанных процесса. Увеличение секреции фактора Виллебранда при повышении АД под влиянием гемодинамического стресса способствует адгезии и агрегации тромбоцитов [31]. Ухудшение реологических свойств крови приводит к нарушению микроциркуляции и развитию тканевой гипоксии, что, в свою очередь, сопровождается повреждением эндотелия. Утрата целостности эндотелиального слоя создает дополнительные условия для прогрессивного ухудшения реологических свойств крови и развития протромботических условий при ГБ.

Позитивное влияние длительной терапии эналаприлом на реологические свойства крови связано с блокадой РААС и устранением проагрегантного действия АП, а также с увеличением продукции NO, обладающего антиагрегантным действием [32]. Однако эффект терапии ИАПФ на реологические свойства крови у больных ГБ не столь убедителен, как результаты тестирования лекарственных препаратов этой группы *in vitro* [33,34]. Отсутствие полного антиагрегантного эффекта ИАПФ у больных ГБ, вероятно, обусловлено сопутствующей ЭД или реактивацией образования АП за счет альтернативного пути с участием эндогенных хемотрипсин-подобных протеаз [35,36].

Находясь на границе между кровью и окружающими тканями, эндотелий становится участником воспалительного процесса. Доказательством формирования провоспалительных условий при ГБ служит повышение межклеточных молекул адгезии ICAM-1 в плазме крови, усиление адгезивных свойств нейтрофилов, увеличение числа лимфоцитов, несущих CD69⁺, и лейкоцитов, экспрессирующих CD11b⁺. Экспрессия CD69⁺ и молекул адгезии на лейкоцитах служит косвенным доказательством повышения продукции клетками провоспалительных цитокинов и хемокинов [37]. В свою очередь, моноциты и нейтрофилы могут стать причиной дополни-

тельного повреждения эндотелия за счет продукции супероксидных анионов и протеолитических ферментов в процессе их адгезии.

Длительная терапия эналаприлом сопровождалась уменьшением количества лимфоцитов, экспрессирующих CD69⁺ и CD11b⁺, а также снижением адгезивной способности нейтрофилов.

Улучшение реологических показателей крови и подавление функциональной активности лейкоцитов на фоне терапии эналаприлом было тесно связано с уменьшением концентрации фактора Виллебранда и циркулирующих молекул адгезии ICAM-1 в плазме крови, свидетельствующим о частичном восстановлении антиагрегантных свойств эндотелия у больных ГБ. Изменение функционального состояния клеток крови и эндотелия обусловлено не только антигипертензивным эффектом препарата, но и блокадой образования АП, активацией синтеза NO, гиперполяризующего фактора и простаглицина через специфические V₂-рецепторы брадикинина [38,39].

Длительная терапия эналаприлом сопровождалась регрессом ГЛЖ. О высокой эффективности ИАПФ в достижении обратного развития ГЛЖ у больных ГБ свидетельствуют результаты многоцентровых, клинических исследований [40,41]. Преимущества ИАПФ перед антигипертензивными препаратами других классов (β -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов), вероятно, обусловлены блокадой активности симпатoadреналовой системы и РААС, наряду со снижением гемодинамической нагрузки на миокард.

Таким образом, длительная терапия эналаприлом сопровождается улучшением реологических свойств крови, уменьшением функциональной активности лейкоцитов, усилением антиагрегантных свойств эндотелия, ведущих к профилактики тромбо- и атерогенеза. Регресс ГЛЖ на фоне терапии эналаприлом может способствовать снижению частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с этим независимым фактором риска.

Авторы выражают благодарность заведующему лабораторией проточной цитометрии Института Цитологии РАН Зенину В.В. за техническую помощь в выполнении исследования.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Роль систолического и диастолического давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 10-5
2. Flack JM, Neaton J, Grimm R, et al. Blood Pressure and Mortality Among Men With Prior Myocardial Infarction. Circulation 1995; 92: 2437-45.
3. JNC-VII: The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. JAMA 2003; 289: 2560-71.
4. Lip GY, Blann AD. Does hypertension confer a prothrombotic state? Virchow's triad revisited. Circulation 2000; 101: 218-20.
5. Lip GY, Blann A. Von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? Cardiovasc Res 1997; 34: 255-65.
6. Becker BF, Heindl B, Kupatt C, Zahler S. Endothelial function and hemostasis. Z Kardiol 2000; 89: 160-7.
7. Lip GYH. Target organ damage and the prothrombotic state in hypertension. Hypertension 2000; 36: 975-7.
8. DeSouza CA, Dengel DR, Macko RF, et al. Elevated levels of circulating cell adhesion molecules in uncomplicated essential hypertension. Am J Hypertens 1997; 10: 1335-41.
9. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and the risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. Circulation 1997; 96: 1432-7.
10. Simons PC, Algra A, Bots ML, et al. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARterial disease). Circulation 1999; 100: 951-7.
11. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, et al. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. Circulation 2000; 102: 1536-41.
12. HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
13. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. The study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E (SECURE). Circulation 2001; 103: 919-25.
14. Teo KK, Burton JR, Buller CE, et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis. The simvastatin/enalapril coronary atherosclerosis trial (SCAT). Circulation 2000; 102: 1748-54.
15. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. JACC 2000; 36: 438-43.
16. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Рекомендации экспертов Всероссийского общества кардиологов (ВНОК). Артериальная гипертензия 2001; 7(приложение 1): 1-16.
17. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления (Методические вопросы). Под ред. Г.Г. Арабидзе, О.Ю. Атькова. Москва 1997; 44с.
18. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Под ред. В.С. Моисеева. Москва 1999; 234с.
19. Devereux RB, Reinchek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. Circulation 1977; 55: 613-8.
20. Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, et al. Prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. JACC 1986; 7: 639-50.
21. Ашкинази И.Я. Эритроцит и внутреннее тромбопластинообразование. Ленинград «Наука» 1977; 155с.
22. Моисеева О.М., Моисеев С.И., Гуревич В.С. Способ определения деформальности эритроцитов. Лаб дело 1990; 10: 55-7.
23. Wu KK, Hoak JC. A new method for the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency. Lancet 1974; 2: 924-6.
24. Ley K, Lundgren E, Berger E, Arfors K-E. Shear-dependent inhibition of granulocyte adhesion to cultured endothelium by dextran sulfate. Blood 1989; 73: 1324-30.
25. Suda K, Rothen-Rutishauser B, Gunthert M, Wunderli-Alenspach H. Phenotypic characterization of human umbilical vein endothelial (ECV304) and urinary carcinoma (T24) cells: endothelial versus epithelial features. In vitro cell dev boil anim 2001; 37: 505-14.
26. Momboli J-V, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. J Mol Cell Cardiol 1999; 31: 61-74.
27. Kikuchi Y, Da QW, Fujino T. Variation in red blood cell deformability and possible consequences for oxygen transport to tissue. Microvasc Res 1994; 47: 222-31.
28. Cicco G, Pirrelli A. Red blood cell (RBC) deformability, RBC aggregability and tissue oxygenation in hypertension. Clin Hemorheol Microcirc 1999; 21: 169-77.
29. Faller DV. Endothelial responses to hypoxic stress. Clin Exp Pharmacol Physiol 1999; 26: 74-84.
30. Ajmani RS. Hypertension and hemorheology. Clin Hemorheol Microcirc 1997; 17: 397-420.
31. Blann AD, Naqvi T, Waite M, McCollum CN von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. J Hum Hypertens 1993; 7: 107-11.
32. Blann AD, Nadar S, Lip GY. Pharmacological modulation of platelet function in hypertension. Hypertension 2003; 42: 1-7.
33. Rosenson RS, Hafner JM. Rheological changes in hypertensive patients treated with ramipril. Clin Hemorheol Microcirc 1997; 17: 41-6.
34. Islim IF, Bareford D, Beevers DS. A single (investigator)-blind randomized control trial comparing the effects of quinapril and nifedipine on platelet function in patients with mild to moderate hypertension. Platelets 2001; 12: 274-8.
35. Li-Saw-Hee FL, Beevers DG, Lip GY. Effect of antihypertensive therapy using enalapril or losartan on haemostatic markers in essential hypertension: a pilot prospective randomised double-blind parallel group trial. Int J Cardiol 2001; 78: 241-6.
36. Urata H, Kinoshita A, Misono FM, et al. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. J Biol Chem 1990; 265: 22348-57.
37. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. Санкт-Петербург «Наука» 2001; III-V: 390с.
38. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Kinins and endothelial control of vascular smooth muscle. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1995; 35: 679-705.
39. Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. Circulation 1997; 95: 1115-8.
40. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the treatment of mild hypertension study (TOMHS). Circulation 1995; 91: 698-706.
41. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies JAMA 1996; 275: 1507-13.

Поступила 19/10-2004