

РОЛЬ ГЕНДЕРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ МИОКАРДА, РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОДВЕРГШИХСЯ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИМ ОПЕРАЦИЯМ

Лискова Ю. В.^{1,2}, Стадников А. А.¹, Саликова С. П.²

Цель. Изучить влияние пола на ремоделирование миокарда, эффективность фармакоterapiи и развитие осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), подвергшихся кардиохирургическим операциям (КХО).

Материал и методы. В исследование включены 87 пациентов обоего пола с ХСН, направленных на плановую КХО. Всем проводилось стандартное обследование и лечение ХСН и сопутствующей патологии. Миокард биоптатов ушка правого предсердия (УПП), полученных при КХО, изучен общегистологическими, иммуногистохимическими (экспрессия ММП-9, ТИМП-1 и p38αМАРК) методами. Для оценки влияния терапии на миокард выделены группы воздействия: группа эналаприла и метопролола, периндоприла и амлодипина (Престанс®, "Лаборатории Сервье", Франция). У всех обследуемых на 10-14 сут. после операции оценивали частоту осложнений в группах. Наличие хотя бы одного осложнения относили к неблагоприятному госпитальному исходу. Изучали взаимосвязь послеоперационных осложнений с данными ЭхоКГ и морфологическими изменениями в миокарде УПП с учетом пола и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Результаты. В группе женщин до КХО с сердечной недостаточностью с сохраненной ФВ (СНсФВ) при увеличении ФК ХСН сохранялась нормальная ФВ ЛЖ и наблюдалось ухудшение диастолической функции (ДФ). У мужчин с СНсФВ отмечалось снижение ФВ с переходом в "серую зону" к III ФК, преобладало эксцентрическое ремоделирование ЛЖ, без изменений ДФ. В группе с сердечной недостаточностью со средней ФВ (СНсрФВ) независимо от пола преобладало эксцентрическое ремоделирование ЛЖ. В миокарде УПП у женщин отмечалась меньшая степень миокардиального фиброза и участков мононуклеарной инфильтрации, при этом выявлялась большая частота как сердечно-сосудистых, так и внекардиальных осложнений. Выявлена высокая степень экспрессии ММП-9 в миокарде УПП в группе с СНсрФВ с неблагоприятным исходом без учета пола и высокая экспрессия p38αМАРК у женщин данной группы. В группе лечения периндоприлом и амлодипином отмечалась меньшая степень экспрессии ММП-9 и p38αМАРК.

Заключение. Результаты исследования продемонстрировали гендерные отличия в ремоделировании миокарда у пациентов с СНсФВ, позволяя рассматривать женский пол, СНсрФВ, экспрессию ММП-9 в миокарде УПП в качестве прогностических маркеров неблагоприятного исхода КХО. Комбинация периндоприла и амлодипина продемонстрировала протективное действие на миокард, с более значимым эффектом у женщин.

Российский кардиологический журнал 2017, 11 (151): 77–85

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-77-85>

Ключевые слова: сердечная недостаточность, ремоделирование, кардиохирургическая операция, пол, матриксная металлопротеиназа-9, фармако-терапия.

¹ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, Оренбург; ²ФГБ ВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Лискова Ю. В.* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии им. Р.Г. Межебовского, докторант 2-ой кафедры терапии (усовершенствования врачей), Стадников А. А. — з.д.н. РФ, д.б.н., профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Саликова С. П. — д.м.н., доцент 2-ой кафедры терапии (усовершенствования врачей).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

liskovaj@bk.ru

АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ВМ — внеклеточный матрикс, ДД — диастолическая дисфункция, ИГХ — иммуногистохимическое исследование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КХО — кардиохирургические операции, ЛЖ — левый желудочек, ММП — матриксная металлопротеиназа, p38αМАРК — митоген-активированная протеинкиназа p38α, СД — сахарный диабет, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНсрФВ — сердечная недостаточность со средней фракцией выброса, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТИМП — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ, УПП — ушко правого предсердия, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 21.09.2017

Рецензия получена 22.09.2017

Принята к публикации 25.09.2017

ROLE OF GENDER SPECIFICS IN MYOCARDIAL REMODELLING, CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS DEVELOPMENT AND EFFICACY OF PHARMACOTHERAPY IN HEART FAILURE PATIENTS AFTER CARDIAC SURGERY

Liskova Yu. V.^{1,2}, Stadnikov A. A.¹, Salikova S. P.²

Aim. To assess gender influence on myocardial remodelling, pharmacotherapy efficacy and complications development in chronic heart failure patients (CHF) post cardiac surgery.

Material and methods. In the study, 87 patients included, both genders, with CHF, who had been planned for cardiac surgery. All underwent standard investigations and CHF treatment, as other pathologies. Myocardium specimens from the right atrium appendage (RAA) were collected during surgery, investigated with general histology, immune histochemistry (expression of MMP-9, TIMP-1 and p38αМАРК) methods. For the evaluation of treatment influence on myocardium, intervention groups were selected: enalapril and metoprolol, perindopril and amlodipine (Prestance®, "Les Laboratoires Servier", France). In all participants, at 10-14 day post surgery, the rate of complications was evaluated, by groups. At least one complication led to selection the participant as adverse in-hospital outcome. The

relations were studied, of post-surgery complications with EchoCG data and morphological changes in LAA myocardium, taken the gender and left ventricle ejection fraction (LVEF).

Results. In cardiac surgery group with heart failure and preserved LVEF (HFpEF) with the increase of CHF functional class, normal LVEF remained, and there was worsening of the LV diastolic function. In HFpEF males there was decrease of EF with transition to "grey zone" by III functional class, and eccentric remodelling predominated with unchanged diastolic function. In HF mid-range EF group, regardless of gender, there was eccentric LV remodelling. In RAA myocardium of women there was lower grade of myocardial fibrosis and mononuclear areas of infiltration, and there was higher rate of cardiovascular as extracardiac complications. High grade of MMP-9 in RAA revealed in the group of HF mid-range EF and adverse outcome, regardless gender, and increased expression of p38αМАРК in females of

this group. In perindopril and amlodipine group there was lower grade of MMP-9 and p38 α MAPK expression.

Conclusion. The study demonstrated gender differences in remodelling of myocardium in HFpEF patients. This makes to consider female gender, HF mid-range EF, MMP-9 expression in RAA myocardium, as prognostic markers of surgery adverse outcome. Combination of perindopril and amlodipine demonstrated protective influence on myocardium, with more prominent effect in females.

Russ J Cardiol 2017, 11 (151): 77–85

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-77-85>

Многочисленные исследования, опубликованные за последние годы, показали очевидные, связанные с полом различия в развитии сердечной недостаточности (СН). Как правило, у женщин СН развивается на 10–20 лет позже, чем у мужчин, но имеет более неблагоприятное клиническое течение. Наиболее значимыми факторами риска хронической СН (ХСН) у женщин являются артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и клапанные пороки сердца [1]. Важнейшей особенностью СН у женщин считается формирование концентрического типа геометрии левого желудочка (ЛЖ) с развитием в большинстве случаев СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) в отличие от мужчин, где преобладающим фенотипом является СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) [2]. Недавние исследования связывают данный факт с кардиопротективным действием эстрогенов на миокард [3]. При этом в других работах было показано, что независимо от менопаузы и возраста процесс ремоделирования сердца протекает более благоприятно у женщин, чем у мужчин [4]. Гендерные различия ХСН ряд исследователей объясняет экспрессией у женщин ключевых генов в X-хромосоме (*GATAD1*, *SCLA12*, *PDE6B*), контролирующей процессы ремоделирования миокарда, которые инактивированы у мужчин активностью других генов в Y-хромосоме (*KCNK1*, *CD24*, *PLEKHA8*) [5]. Принадлежность к женскому полу, как показано в работе Негг Т. (2017), коррелирует с менее значимым успехом чрескожного коронарного вмешательства и аорто-коронарного шунтирования (АКШ), что можно, вероятно, объяснить меньшим диаметром сосудов у женщин, являющимся сильным предиктором рестеноза, а при АКШ меньшим временем функционирования шунта [6, 7]. Отмечены половые различия также в фармакодинамике и фармакокинетике ряда сердечно-сосудистых препаратов, которые связывают с меньшей массой тела, более высоким процентом жировой ткани и высокой активностью цитохрома р450 изоформы СYP3A4 у женщин [5]. Таким образом, возрастает необходимость в исследованиях, направленных на понимание влияния гендерных различий для установления индивидуализированного подхода к заболеванию, оптимизации лечения, снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и прогрессирования ХСН.

Key words: heart failure, remodelling, cardiac surgery, gender, matrix metalloproteinase-9, pharmacotherapy

¹OrSMU of the Ministry of Health, Orenburg; ²S. M. Kirov Military Medical Academy of Ministry of Defense, Saint-Petersburg, Russia.

В связи с вышесказанным, целью настоящей работы стала оценка влияния пола на ремоделирование миокарда (по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и морфологических маркеров внеклеточного матрикса и гипертрофии миокарда), эффективность фармакотерапии и развитие осложнений у пациентов с ХСН, подвергшихся кардиохирургическим операциям (КХО).

Материал и методы

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Оренбургского государственного медицинского университета. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Всеми участниками подписано добровольное информированное согласие. В исследование включены 87 пациентов (43 мужчины и 44 женщины) с ХСН I, IIА и IIБ стадией, I–III функциональным классом (ФК) по NYHA, госпитализированных в кардиохирургическое отделение ГБУЗ “ООКБ” г. Оренбурга в период с сентября 2013г по октябрь 2014г для проведения плановой КХО. Всем пациентам до КХО проводились: физикальный осмотр, определение клинико-функционального состояния (тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ), Миннесотский опросник качества жизни, шкала оценки клинического состояния (по В. Ю. Марееву), эхокардиографическое исследование в одномерном, двухмерном и доплеровском режиме на аппарате “Acuson 128X10” (Япония) и стандартный объем лабораторно-инструментальных методов исследования. Биоптаты миокарда УПП, полученные в процессе КХО, были изучены с использованием общегистологических, иммуногистохимических (оценка экспрессии синтеза белков внеклеточного матрикса (ВМ) миокарда: матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9), тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (ТИМП-1) и р38 α -митоген-активируемой протеинкиназы (р38 α МАРК) с использованием моноклональных антител и набора реактивов “Spring Bioscience” и “Sigma-Aldrich”) и морфометрических методов. Оценку локализации и интенсивности иммунной реакции ММП-9, ТИМП-1 и р38 α МАРК проводили полуколичественным методом +/-+++ в случайно выбранных 20 полях

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ХСН, подвергшихся КХО

Показатели	Значения, абс. (%) и (M±m)	
	Женщины (n=44)	Мужчины (n=43)
ИБС	34 (77,3)	39 (90,7)
Стенокардия: I ФК	4 (9)	1 (2,3)
II ФК	7 (16)	12 (28)
III ФК	22 (50)	29 (67,4)
IV ФК	1 (2,3)	1 (2,3)
ИМ в анамнезе	17 (38,6)	25 (58,1)
ФП постоянная форма	6 (13,6)	2 (4,65)
ФП пароксизмальная форма	17 (38,6)	10 (23,3)
АГ: 1 степени	0 (0)	8 (18,6)
2 степени	10 (22,7)	3 (6,9)
3 степени	30 (68,3)	32 (74,4)
ХРБС	8 (18,2)	3 (6,9)
Пороки сердца: МС	9 (20,5)	3 (6,9)
МН	18 (40,9)	6 (14)
АС	11 (25)	5 (11,6)
АН	11 (25)	8 (18,6)
ТН	4 (9,1)	2 (4,6)
КПС	17 (38,6)	9 (20,9)
ХСН: I стадия	8 (18,1)	12 (27,9)
II А стадия	35 (79,5)	29 (67,4)
II Б стадия	1 (2,3)	2 (4,65)
ХСН ФК по NYHA: I	3 (6,8)	5 (11,6)
ФК II	15 (34,1)	29 (67,5)
ФК III	26 (59,1)	9 (20,9)
ТШХ, м	315±92,02	343,9±83,18
ШОКС, баллы	5,8±2,2	4,9±1,9*
ОНМК в анамнезе	1 (2,3)	5 (11,6)
ХОБЛ+БА	13 (29,5)	16 (37,2)
Заболевания ЖКТ	28 (63,6)	21 (48,8)
Заболевания почек	16 (36,4)	8 (18,6)
СД 2 типа	12 (27,3)%	6 (13,9%)
ИМТ, кг/м ²	30,4±5,9	28,1±5,7%
Миннесотский опросник, баллы	41,83±15,04	36,67±14,69*

Примечание: * — p<0,05 при сравнении групп мужчин и женщин.

Сокращения: ФК — функциональный класс, ИМ — инфаркт миокарда, ФП — фибрилляция предсердий, АГ — артериальная гипертензия, ХРБС — хроническая ревматическая болезнь сердца, МС — митральный стеноз, МН — митральная недостаточность, АС — аортальный стеноз, АН — аортальная недостаточность, ТН — трикуспидальная недостаточность, КПС — комбинированный порок сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой, ШОКС — шкала оценки клинического состояния (модификация В.Ю. Мареева, 2000), ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, БА — бронхиальная астма, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, СД — сахарный диабет, ИМТ — индекс массы тела.

зрения (100%) под микровизором mVizo-101. Диагноз ХСН установлен согласно национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН 2012г [8]. Все пациенты получали базисную и симптоматическую терапию, соответствующую общим принципам лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС), ХСН и АГ (Национальные рекомендации 2008-2012гг): ограничение поваренной соли (<5 г/сут.), соблюдение гипохолестериновой диеты, бета-адреноблокаторы (чаще метопролола сукцинат 25-100 мг/сут.), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (периндоприла аргинин 5-10 мг/сут.; эналаприла малеат 5-20 мг/сут.), антагонисты рецепторов ангиотензина (лозартан калия 25-100 мг/сут.), диуретики (гидрохлортиазид 12,5-25 мг/сут., индапамид 1,5 мг/сут., спиронолактон 25-50 мг/сут.), блокаторы медленных кальциевых каналов (амлодипин 5-10 мг/сут.) или их фиксированные комбинации. По показаниям назначались также антиагреганты, антикоагулянты, нитраты, статины. Для оценки влияния проводимой терапии на структурно-функциональное состояние миокарда выделены группы пациентов, получающих одинаковое лечение, продолжительностью 10,4±4,8 недель до КХО: группа эналаприла и метопролола, группа периндоприла и амлодипина, фиксированная комбинация, чаще 5/5 и 10/5 (Престанс®, оригинальный препарат, “Лаборатории Сервье”, Франция). У всех обследуемых на 10-14 сут. после операции оценивали частоту развития ССО и внекардиальных осложнений. Наличие хотя бы одного из осложнений относили к проявлению неблагоприятного госпитального исхода. Изучали взаимосвязи частоты и тяжести послеоперационных осложнений с данными ЭхоКГ и морфологическими изменениями в миокарде УПП с учетом пола и фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Контрольную группу составили 42 человека (22 женщины и 20 мужчин) с АГ без ХСН, не отличавшиеся от основной по возрасту. В исследование не включались пациенты с сопутствующими острыми воспалительными, инфекционными, онкологическими, иммунокомплексными заболеваниями и хроническими заболеваниями в стадии обострения.

При статистической обработке полученных результатов проверка нормальности распределения данных проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых n >50) или критерия Шапиро-Уилка (при n <50). Количественные признаки представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ). Для оценки достоверности различий между опытными и контрольными группами в случае нормального распределения количественных данных использовали t-критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей, в других случаях непараметрический U-критерий Манна-Уитни. В случае альтернативных призна-

ков определяли долю объектов в выборке, обладающих этим признаком. Доли различных выборок сравнивали друг с другом посредством критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой на непрерывность Йейтса. Исследование взаимосвязи между призна-

Таблица 2

Сравнительная характеристика данных ЭхоКГ у пациентов в зависимости от пола и функционального класса ХСН до КХО

Показатели ЭхоКГ	Значения (M±m)					
	Женщины (n=44)			Мужчины (n=43)		
	I ФК	II ФК	III ФК	I ФК	II ФК	III ФК
КДР, мм	48,25±4,025*	51,63±5,62^	55,85±7,72 [#]	57,00±3,19*	59,05±6,56^	63,38±6,85 [#]
КСР, мм	31,58±3,55*	33,62±5,39^	37,20±6,64	36,81±3,21*	39,23±6,88^	47,84±7,56 [#]
КДО, мл	124,0±47,44	138,82±36,64^	172,84±48,42 [#]	168,00±25,45	191,13±44,47^	230,55±48,98 [#]
КСО, мл	43,0±17,44	49,41±20,16^	69,26±29,13 [#]	56,00±8,42	77,80±27,30^	120,22±35,07 [#]
ФВ, %	62,58±6,27	62,21±6,77^	60,25±8,68 [#]	63,54±5,41	58,60±7,70^	49,30±9,42 [#]
Δ S	34,0±4,70	33,68±5,23^	32,19±6,65 [#]	34,33±3,96	30,27±3,99^	25,00±4,86 [#]
ЛП1, мм	37,16±4,08	38,70±4,57^	46,52±17,71	40,22±4,76	44,83±12,27^	46,33±8,38
ЛП2, мл	51,33±2,82*	55,22±4,69	55,90±16,99	59,83±9,82*	56,55±6,02	52,33±6,50
ПП, мм	37,0±3,82	39,16±5,26^	41,58±8,56 [#]	38,70±7,84	41,45±4,66^	45,75±5,29 [#]
УО, мл	80,33±30,17	89,82±22,77^	99,84±29,21	99,60±12,58	112,62±30,59^	106,28±16,05
ЛА, мм рт.ст.	24,58±5,93	29,72±10,81	33,44±9,70	29,37±6,23	32,45±9,20	35,54±11,42
Е/А	0,85±0,35	0,85±0,11	0,96±0,37	1,02±0,28	0,98±0,27	0,84±0,31
IVRT, мс	110,0±42,42	112,50±10,37^	116,20±16,81	100,0±28,28	85,75±13,37^	108,00±10,13
DT, мс	248,31±44,57	252,59±57,63	218,73±67,05	233,87±64,74	241,59±46,35	240,41±38,94

Примечание: * — p<0,05 при сравнении групп мужчин и женщин с I ФК ХСН, ^ — p<0,05 при сравнении групп мужчин и женщин со II ФК ХСН, [#] — p<0,05 при сравнении групп мужчин и женщин с III ФК ХСН.

Сокращения: КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ФВ — фракция выброса, Δ S — степень систолического укорочения переднезаднего размера левого желудочка, ЛП1 — вертикальный размер левого предсердия, ЛП2 — объем левого предсердия, ПП — правое предсердие, УО — ударный объем, ЛА — давление в легочной артерии, Е/А — отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения, IVRT — время изоволюмического расслабления левого желудочка, DT — время замедления раннего диастолического наполнения.

ками осуществляли при помощи парного коэффициента линейной корреляции Спирмена (r). Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты

В таблице 1 представлена клинико-anamnestическая характеристика пациентов, участвующих в исследовании. При сравнительном анализе получаемой фармакотерапии до КХО отмечалось более частое назначение женщинам в отличие от мужчин блокаторов медленных кальциевых каналов (32,4/16,2%), диуретиков (27,3/16,2%), антикоагулянтов (16,5/6,9%) и снотворных препаратов (65,9/27,8%). Мужчинам чаще назначались нитраты (53,8/33,1%) и статины (76,7/50,8%). В связи с введением нового термина для пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ =40-49%, как “СН с диапазоном средних ФВ (СНсрФВ)” в рекомендациях ESC 2016 г [9], мы посчитали важным изучить данную группу пациентов в исследовании. Средний возраст обследуемых с СНсрФВ составил у мужчин 57,18±7,58 лет, у женщин 61,27±8,10 год. Женщины были достоверно старше мужчин (p=0,0055), имели длительный (11,46±7,05 лет) менопаузальный период. У женщин в сравнении с мужчинами с СНсрФВ отмечено достоверно более тяжелое течение ХСН (по данным ШОКС 5,64±2,21/4,50±1,70 баллов, p=0,0026) и более низкое

качество жизни (по Миннесотскому опроснику 40,60±14,71/33,84±13,79 баллов, p=0,0114). При сравнении женщин и мужчин с СНсрФВ достоверных отличий по возрасту, тяжести ХСН, качеству жизни нами не выявлено. При оценке данных ЭхоКГ в зависимости от ФК ХСН и пола, полученных до КХО, отмечались достоверные отличия в группах по ряду показателей ЭхоКГ, представленных в таблице 2. Как видно из таблицы, женщины имели меньшие линейные и объемные размеры полости левого желудочка, нормальную ФВ при всех ФК ХСН, при этом достоверно снижающуюся у мужчин с увеличением ФК ХСН. У женщин с III ФК, а у мужчин со II и III ФК ХСН отмечалось повышенное давление в легочной артерии. У всех обследованных наблюдались нарушения геометрической адаптации (рис. 1): у мужчин достоверно чаще встречалось эксцентрическое ремоделирование ЛЖ (масса миокарда ЛЖ — 331,96±93,69 г; индекс относительной толщины (ИОТ) стенки ЛЖ — 0,36±0,047), чем у женщин (масса миокарда ЛЖ — 285,17±85,79 г; ИОТ — 0,39±0,066). У пациентов обоего пола с СНсрФВ отмечалась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. При оценке типов диастолической дисфункции (ДД) в группах мужчин/женщин с ХСН — 1 тип ДД встречался в 84,2/78,6% мужчин/женщин, 2 тип 10,5/17,9%, 3 тип 5,3/3,6% случаев, соответственно.

У мужчин и женщин с СНсФВ нами получены достоверные отличия показателей линейных и объемных размеров ЛЖ, ЛП, ПП. У мужчин и женщин с СНсрФВ достоверных различий размеров полостей сердца в нашем исследовании выявлено не было. При сравнении длительности КХО у пациентов в зависимости от ФВ без учета пола установлены достоверные отличия в группах: СНсФВ — $157,91 \pm 31,46$ мин и СНсрФВ — $181,18 \pm 52,56$ мин ($p=0,0233$). При оценке продолжительности операции у пациентов с учетом пола в группах с СНсФВ и СНсрФВ достоверных отличий обнаружено не было. При анализе госпитального периода наблюдения из 87 обследуемых после КХО выявлен 1 (1,1%) летальный исход в связи с развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности в группе мужчин. Общая частота сердечно-сосудистых и внекардиальных осложнений с учетом пола представлена на рисунке 2.

У женщин с ХСН отмечалась более высокая частота как ССО, так и внекардиальных осложнений (рис. 1). После КХО в группах женщин/мужчин диагностированы следующие виды ССО: 13/7 случаев пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, 1/0 пароксизм фибрилляции желудочков, 1/1 полной АВ-блокады с постановкой кардиостимулятора, 1/0 инфаркта миокарда, 1/1 тампонады сердца; из внекардиальных осложнений 2/1 случай острого нарушения мозгового кровообращения, 0/1 — острой энцефалопатии, 1/0 — острой калькулезного холецистита, 1/0 — пневмонии. При анализе неблагоприятного госпитального исхода после КХО в зависимости от ФВ без учета пола выявлено, что при СНсФВ их частота составила 26,76% (у 19 из 71 пациента), при СНсрФВ — 31,25% (у 5 из 16 человек). При оценке частоты осложнений после КХО в группах пациентов с учетом пола и ФВ выявлено: у женщин с СНсФВ частота неблагоприятного госпитального исхода составила 31,57%, у женщин с СНсрФВ — 50%. У мужчин с СНсФВ частота неблагоприятного госпитального исхода составила 21,1%, у мужчин с СНсрФВ — 20%.

При изучении миокарда УПП у пациентов с ХСН обнаружены структурно-функциональные изменения, выраженность которых достоверно не зависела от стадии и ФК ХСН, при этом у женщин отмечалась меньшая степень миокардиального фиброза и участков мононуклеарной инфильтрации миокарда, чем у мужчин. При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании миокарда УПП во всех группах наблюдалась экспрессия белков ММП-9, ТИМП-1 и р38 α МАРК (р38 α). Так как все пациенты получали различные комбинации лекарственных препаратов, мы постарались выделить группы с одинаковой терапией для сравнительного анализа морфологических изменений с учетом пола: группа эналаприла с метопрололом (Э+М) и периндоприла с амлодипином (П+А) (табл. 3).

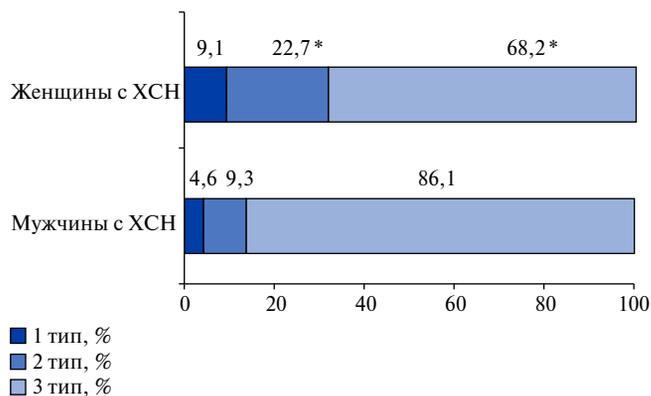


Рис. 1. Сравнительная характеристика типов ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с ХСН до КХО.

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении групп мужчин и женщин. 1 тип — концентрическое ремоделирование, 2 тип — концентрическая гипертрофия, 3 тип — эксцентрическая гипертрофия.

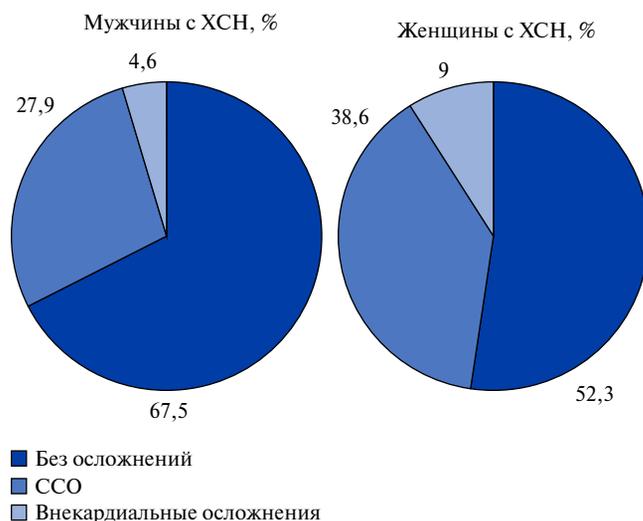


Рис. 2. Сравнительная характеристика частоты (%) сердечно-сосудистых и внекардиальных осложнений на 10-14 сут. в группах наблюдения после КХО.

Сокращения: ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

При ИГХ исследовании миокарда УПП в группе женщин с ХСН, получавших Э+М, обнаруживались кардиомициты с умеренной/высокой экспрессией ММП-9 и легкой/умеренной — ТИМП-1. У мужчин преобладала высокая экспрессия ММП-9 и умеренная ТИМП-1. При оценке степени выраженности р38 α в КМЦ у мужчин отмечалась высокая ее экспрессия, а у женщин умеренная/высокая. В группе лечения П+А наблюдалась менее выраженная активность ММП-9 со значимым снижением экспрессии р38 α у женщин по сравнению с мужчинами. ИГХ картина в группах пациентов с СНсФВ и СНсрФВ без учета пола отличалась более выраженной экспрессией ММП-9 в группе с СНсрФВ. При сравнении

Таблица 3

Влияние фармакотерапии на экспрессию сигнальных белков (ММП-9, ТИМП-1 и p38αМАРК) в миокарде УПП у пациентов с ХСН

Показатели	Значения (M±m)			
	Э+М (n=17)		П+А (n=15)	
	М (n=10)	Ж (n=7)	М (n=7)	Ж (n=8)
ММП-9	++/+++ (20/80%)	++/+++ (40/60%)	++/+++ (30/70%)	+ /++ (50/50%)
ТИМП-1	+ /++ (20/80%)	+ /++ (35/65%)	+ /++ (20/80%)	+ /++ (35/65%)
p38αМАРК	++/+++ (20/80%)	++/+++ (40/60%)	++/+++ (40/50%)	++/+++ (70/30%)

Сокращения: Э — эналаприл, М — метопролол, П — периндоприл, А — амлодипин, М — мужчины, Ж — женщины.

морфологических изменений с учетом пола и ФВ обнаруживалась более высокая степень экспрессии p38αМАРК в группе женщин с СНсрФВ и неблагоприятным исходом, высокая экспрессия ММП-9 — в группе неблагоприятного исхода у пациентов обо-его пола.

Обсуждение

Данные, полученные в настоящем исследовании, показали, что женщины с ХСН были достоверно старше мужчин и имели более низкое качество жизни по оценке Миннесотского опросника. Среди этиологических факторов ХСН у женщин чаще диагностировалась АГ, приобретенные клапанные пороки сердца и ИБС, у мужчин на первом месте выступает ИБС в сочетании с АГ, что согласуется с результатами других исследователей [1]. Из сопутствующей патологии у женщин преобладали СД 2 типа, избыточная масса тела и ожирение, заболевания желудочно-кишечного тракта, почек. В отличие от женщин, у мужчин в анамнезе из сопутствующей патологии преобладали в большем проценте случаев острое нарушение мозгового кровообращения и заболевания легких.

По данным ЭхоКГ и показателям морфометрии миокарда биоптатов УПП, у пациентов с ХСН отмечались явные гендерные отличия в ремоделировании сердца. Известно, что сердечное ремоделирование представляет собой комплекс клеточных, биохимических и молекулярных событий, возникающих в ответ на повреждение миокарда или повышенную нагрузку (ишемия, давление или объемная перегрузка), приводящих к дилатации камер сердца без относительного увеличения толщины стенки (эксцентрическая гипертрофия) или утолщению стенок желудочков без их дилатации (концентрическая гипертрофия) [10]. Гипертрофия миокарда — это компенсаторный ответ на увеличивающийся миокардиальный стресс, поддерживающий систолическую функцию сердца. В нашем исследовании женщины с ХСН, по данным ЭхоКГ, имели лучше показатели систолической функции сердца и меньшие конечно-систолические и конечно-диастолические размеры по сравнению с мужчинами. У пациентов с СНсФВ чаще встреча-

лась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ со значимым преобладанием в группе мужчин. Данный факт некоторые исследователи объясняют особенностью гипертрофии миокарда неишемического генеза у женщин [11]. В работе Piro M., (2010) половые особенности ремоделирования миокарда связывают с различием в экспрессии ключевых генов, отвечающих за сократительную функцию сердца. Авторы отмечают, что у мужчин с ХСН в отличие от женщин снижена экспрессия Ca²⁺-активируемой АТФазы саркоплазматического ретикулума [11]. В группе женщин с увеличением ФК ХСН наблюдается ухудшение диастолической функции сердца, характеризующееся увеличением ДД по 2 типу. У мужчин данная тенденция была менее выражена. При этом, как видно из таблицы 2, с увеличением ФК ХСН у женщин сохраняется нормальная ФВ ЛЖ, а у мужчин к III ФК ФВ переходит в “серую зону” 40-49%. Выделение пациентов с СНсрФВ, которые, вероятно, первично имеют незначительную систолическую дисфункцию, но с особенностями диастолической дисфункции, было предложено в рекомендациях ESC 2016г, как отдельной категории с “промежуточным” фенотипом между СНсФВ и СНнФВ [9]. При сравнении данных ЭхоКГ в зависимости от ФВ у женщин с СНсФВ были достоверно лучше показатели систолической и диастолической функции, чем у мужчин. При сравнении результатов ЭхоКГ у пациентов с СНсрФВ, достоверных половых отличий нами получено не было, у всех отмечалось эксцентрическое ремоделирование ЛЖ. При оценке ИГХ картины в зависимости от ФВ и пола нами установлено, что женщины с СНсФВ имели менее выраженную экспрессию как ММП-9, так и ТИМП-1, в отличие от мужчин с высокой степенью активности ММП-9 и умеренной экспрессией ТИМП-1. Известно, что ММП активно участвуют в процессах реорганизации ВМ, разрушая коллаген, эластин, фибронектин, гликозаминогликаны, что позволило считать их эффекторами ремоделирования [12]. Дисбаланс активности ММП и ТИМП может коррелировать со степенью гипертрофии и фиброза миокарда, что отмечено у пациентов с ХСН и в нашей работе. Как показано в ряде иссле-

ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ АД ВСЕГДА ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ

ПРЕСТАНС

ПЕРИДОПРИЛА АРГИНИН + АМЛОДИПИН

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

125047, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7
Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01
www.servier.ru



Рег. уд. N ЛСР-000836/10

Краткая справочная информация по безопасности – Периндоприла аргинин + амлодипин

СОСТАВ* – Престанс в таблетках 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащих соответственно, периндоприла аргинина 5 мг / амлодипина 5 мг, периндоприла аргинина 5 мг / амлодипина 10 мг, периндоприла аргинина 10 мг / амлодипина 5 мг, периндоприла аргинина 10 мг / амлодипина 10 мг. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ***: Артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС); стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ***: Внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи. При терапевтической необходимости, доза препарата Престанс может быть изменена или предварительно может быть проведен индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. Пациенты пожилого возраста и пациенты с почечной недостаточностью: Необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме крови. Престанс противопоказан пациентам с клиренсом креатинина (КК) менее 60 мл/мин. Пациенты с печеночной недостаточностью: Поиск оптимальной начальной и поддерживающей дозы для пациентов с печеночной недостаточностью следует проводить индивидуально, применяя препараты амлодипина и периндоприла в монотерапии. Дети и подростки: Престанс не следует назначать детям и подросткам до 18 лет. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***: Гиперчувствительность к периндоприлу или любому другому ингибитору АПФ, к амлодипину или другим препаратам дигидропиридинового ряда, или к любому вспомогательному веществу; ангионевротический отек в анамнезе на фоне терапии ингибиторами АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; второй и третий триместр беременности (подробная информация расположена в разделе «Применение при беременности и в период кормления грудью»), тяжелая артериальная гипотензия, шок, включая кардиогенный, обструкция выходящего тракта левого желудочка (напр. клинически значимый стеноз аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда, почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), наследственная непереносимость лактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ***: Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. При появлении ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата. Для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью подбор дозы необходимо проводить с осторожностью. Этнические различия: У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас, на фоне приема ингибиторов АПФ развивается ангионевротический отек. Кашель. На фоне терапии ингибиторами АПФ может возникать сухой кашель. Хирургическое вмешательство/общая анестезия. Прекратить прием препарата за 24 ч до хирургического вмешательства. Гиперкалиемия. Лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, в возрасте старше 70 лет, сахарным диабетом, некоторыми сопутствующими состояниями (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременным приемом калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей поваренной соли, а также применяющих другие препараты, способствующие повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин). Сахарный диабет. В течение первого месяца терапии необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Гипертонический криз. Эффективность и безопасность не установлены. Пожилые пациенты. Повышение дозы с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ***: Не рекомендуемые сочетания: калийсберегающие диуретики, препараты калия или калийсодержащие заменители пищевой соли, препараты лития, эстрамустин, дантролен (внутривенное введение), грейпфрут или грейпфрутовый сок. Сочетания препаратов, требующие особого внимания: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты ≥ 75 мг/сут; гипогликемические средства для приема внутрь, производные сульфонилмочевина и инсулин), индукторы цитохрома CYP3A4, ингибиторы цитохрома CYP3A4, блокеры. Сочетания препаратов, требующие внимания: диуретики (тиазидные и петлевые), симпатомиметические средства, препараты золота, гипотензивные средства, вазодилаторы, кортикостероиды, тетрациклин, с-аденоблокаторы (празозин, альбузолин, доксазозин, тамсулозин, теразозин), амифостин, трициклические антидепрессанты, нейролептики, средства для общей анестезии, Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, прокаинамид, **БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ***: Препарат не рекомендуется применять в первом триместре беременности и при кормлении грудью. Препарат противопоказан во втором и третьем триместрах беременности. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ***: Обратимое снижение подвижности сперматозоидов у некоторых пациентов, принимавших блокаторы кальциевых каналов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ПОВЫШЕННОЙ СКОРОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ И ПСИХИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ***: Вследствие возможного чрезмерного снижения АД, развития головокружения, сонливости и других побочных реакций, следует соблюдать осторожность. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ***: Часто: Сонливость, головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, шум в ушах, сердцебиение, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия, одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор, зуд, сыпь, экзантема, отеки, мышечные спазмы, отек, повышенная утомляемость, астения. Нечасто: аллергические реакции, бессонница, лабильность настроения (включая тревожность), нарушение сна, ринит, бронхоспазм, изменение ритма дефекации, острая почечная недостаточность. **Неустойчивой частоты: гипогликемия, повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке, крови, гиперкалиемия.** Дополнительные данные по амлодипину: Зарегистрированы отдельные случаи экстралимфатического синдрома. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЕ***: **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ***: Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Амлодипин – БМКК, производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА***: Таблетки, содержащие 5 мг периндоприла аргинина + 5 мг амлодипина, 10 мг периндоприла аргинина + 10 мг амлодипина, 5 мг периндоприла аргинина + 10 мг амлодипина, 10 мг периндоприла аргинина + 5 мг амлодипина. По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влапоглощающий гель (силикагель). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. При расфасовке (упаковке) на российский предприниматель ООО «Сердикус»: По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влапоглощающий гель (силикагель). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. Упаковка для стационаров: По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влапоглощающий гель. По 30 флаконов в картонном поддоне с ячейками для флаконов, с равным количеством инструкций по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия. По 3 флакона с равным количеством инструкций по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Регистрационное удостоверение: ЛСР-000836/10. На правах рекламы.

дований, TIMP-1 способен связываться с неактивной формой pro-MMP-9, образуя комплекс, в котором TIMP-1 сохраняет свою способность ингибировать активность других активных MMP. Известно, что высокие значения MMP-9 и нарушение баланса MMP-9/TIMP-1 являются независимым предиктором неблагоприятных событий у пациентов с ХСН [13]. Данный факт подтверждается и нашим исследованием: у пациентов с СНсрФВ и неблагоприятным исходом после КХО отмечалась высокая экспрессия MMP-9 и умеренная TIMP-1, что отражает их дисбаланс. Высокий уровень MMP-9, возможно, играет прогностическую роль у пациентов с СНсрФВ для предсказания перехода в группу с СНсрФВ и СНнФВ.

При оценке влияния фармакотерапии в группе СНсрФВ более благоприятный эффект на ВМ миокарда отмечался при использовании у пациентов обоего пола комбинации периндоприла и амлодипина. Вероятно, данный эффект связан как с положительным действием на ВМ периндоприла, подавляющего активность MMP-9, которая играет важную роль в регулировании синтеза цитокинов и экспрессии их рецепторов [14], так и с антиоксидантным плеiotропным эффектом амлодипина в отношении нормализации баланса MMP/TIMP путем ингибирования секреции MMP макрофагами и активации эндотелиальной NO-синтазы [15].

При оценке экспрессии p38 α в миокарде у мужчин и женщин с ХСН без учета ФВ отмечалась более высокая ее выраженность в группе мужчин. При этом, в группе женщин с неблагоприятным исходом с СНсрФВ наблюдалась также высокая степень экспрессии p38 α МАРК. Длительную активацию p38 α МАРК-путей ряд авторов связывает с ишемией/реперфузионным повреждением в сердце, патологическим ремоделированием и развитием СН [16]. Известно, что p38 α индуцирует гипертрофию миоцитов, апоптоз и аутофагию, отрицательно влияя на сократимость миокарда [16], что согласуется с результатами нашего исследования. У пациентов с СНсрФВ, получающих лечение комбинацией периндоприла и амлодипина, отмечалась менее выраженная экспрессия p38 α в сравнении с группой эналаприла и метопролола, что подтверждается данными других работ [17]. Возможно, полученные нами факты можно объяснить способностью амлодипина уменьшать кальциевую перегрузку миоцитов в условиях ишемии, приводящую к нарушению процесса сокра-

щения—расслабления миокарда и подавлять экспрессию гена роста/пролиферации гладких мышечных клеток сосудов, как отмечено в ряде исследований [15, 17]. У пациентов с СНсрФВ значимых половых отличий в эффективности фармакотерапии не наблюдалось. Результаты нашей работы, свидетельствующие об отсутствии достоверных гендерных различий в группе пациентов с СНсрФВ не только по данным ЭхоКГ и типу ремоделирования ЛЖ, но и по возрасту, тяжести ХСН по ШОКС, влиянию фармакотерапии, требуют дальнейшего уточнения.

Заключение

Данные, полученные в нашем исследовании, демонстрируют наличие явной гендерной составляющей в адаптивном ответе миокарда на хроническое воздействие патологических факторов, развитии ССО и фармакотерапии. Изучение СНсрФВ дает новые клинические и прогностические результаты, свидетельствующие о том, что СНсрФВ представляют собой специфический фенотип ХСН с особенной реорганизацией миокарда, характеризующейся высокой экспрессией MMP-9 и умеренной/высокой экспрессией p38 α . Клиническая картина СНсрФВ подобна СНсрФВ, однако по структурно-функциональным особенностям ремоделирования миокарда СНсрФВ больше приближается к СНнФВ. СНсрФВ может являться фактором риска неблагоприятных исходов КХО. Осложнения после КХО носят гендерный характер, при этом, значимо выше у женщин. Категория пациентов с СНсрФВ, вероятно, будет нуждаться в специфической фармакотерапии. В нашем исследовании комбинация периндоприла с амлодипином (Престанс[®], оригинальный препарат, “Лаборатории Сервье”, Франция) продемонстрировала благоприятное воздействие на миокард и в группе с СНсрФВ и с СНсрФВ, с более значимым эффектом у женщин.

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали важность изучения гендерных особенностей ХСН, что позволяет рассматривать женский пол, СНсрФВ, экспрессию MMP-9 в миокарде УПП в качестве прогностических маркеров неблагоприятного исхода кардиохирургических операций у пациентов с ХСН.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 11-04-97000 р_поволжье_a).

Литература

1. Ghingina C, Botezatu CD, Serban M, Jurcut R. A personalized medicine target: heart failure in women. *Journal of Medicine and Life* 2011; 4 (3): 280-86.
2. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature reviews. Cardiology* 2017; 1-12. DOI:10.1038/nrcardio.2017.65.
3. Zhao Z, Wang H, Jessup JA, et al. Role of estrogen in diastolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 306: 628-40. DOI:10.1152/ajpheart.00859.2013.
4. Keller KM, Howlett SE. Sex differences in the biology and pathology of the aging heart. *Can J Cardiol* 2016; 32 (9): 1065-73. DOI:10.1016/j.cjca.2016.03.017.
5. Regitz-Zagrosek V. Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nature Reviews/Drug Discovery* 2006; 5: 425-39. DOI: 10.1038/nrd2032.
6. Heer T, Hochadel M, Schmidt K, et al. Sex Differences in Percutaneous Coronary Intervention—Insights From the Coronary Angiography and PCI Registry of the German Society of Cardiology. *Am Heart Assoc.* 2017; 6 (3): e004972. DOI: 10.1161/JAHA.116.004972.
7. Mikhail GW. Coronary revascularisation in women. *Heart* 2006; 92 (3): 19-23. DOI: 10.1136/hrt.2005.070359.
8. Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National recommendations of OSSH, RCO and RNMOT on diagnosis and treatment of CHF. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'* 2013; 7 (81): 379-472. (In Russ.) Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В с соавторами. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность* 2013; 7 (81): 379-472.
9. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russ J Cardiol* 2017; 1 (141): 7-81. (In Russ.) Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал* 2017; 1 (141): 7-81. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
10. Piro M, Bona RD, Abbate A, et al. Sex-Related Differences in Myocardial Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1057-65. DOI:10.1016/j.jacc.2009.09.065.
11. Regitz-Zagrosek V, Seeland U. Sex and gender differences in myocardial hypertrophy and heart failure. *Wien Med Wochenschr* 2011; 161 (5-6): 109-16. DOI 10.1007/s10354-011-0892-8.
12. Spinale FG. Matrix Metalloproteinases: Regulation and Dysregulation in the Failing Heart. *Circ Res.* 2002; 90: 520-30. DOI: 10.1161/01.RES.0000013290.12884.A3.
13. Morishita T, Uzui H, Mitsuke Y, et al. Association between matrix metalloproteinase-9 and worsening heart failure events in patients with chronic heart failure ESC Heart Failure 2017; 1-10. DOI: 10.1002/ehf2.12137.
14. Liskova YuV, Salikova SP, Stadnikov AA. Extracellular matrix remodeling myocardium of the left ventricle rats with experimental heart failure after perindopril and melatonin administration. *Zhurnal Kardiologiya* 2014; 54 (9): 52-6. (In Russ.) Лискова Ю.В., Саликова С.П., Стадников А.А. Особенности ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда левого желудочка крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью при введении периндоприла и мелатонина. *Журнал Кардиология* 2014; 54 (9): 52-6.
15. Mason RP, Marche P, Hintze TH. Novel Vascular Biology of Third-Generation L-Type Calcium Channel Antagonists Ancillary. *Actions of Amlodipine. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 2155-63.
16. Muslin AJ. MAPK Signaling in Cardiovascular Health and Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets. *Clin Sci (Lond).* 2008; 115 (7): 203-18. DOI: 10.1042/CS20070430.
17. Umemoto S, Kawahara S, Hashimoto R, et al. Different effects of amlodipine and enalapril on the mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase-extracellular signal-regulated kinase pathway for induction of vascular smooth muscle cell differentiation in vivo. *Hypertens Res.* 2006; 29 (3): 179-86.