

© Н.М. Степанова, С.Ю. Сергуладзе, 2021

УДК 616-092:616.1

Н.М. Степанова, С.Ю. Сергуладзе

Естественные патофизиологические процессы старения сердца как фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (президент – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Степанова Надежда Михайловна, аспирант, orcid.org/0000-0002-3260-1797

Сергуладзе Сергей Юрьевич, доктор мед. наук, ст. науч. сотр., заведующий отделением, orcid.org/0000-0001-7233-3611

Рост сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) напрямую ассоциирован с возрастом пациента. Сердечно-сосудистые заболевания возникают как результат различных модифицируемых (образ жизни) и немодифицируемых (возраст, наследственность) факторов риска. Увеличение продолжительности жизни и доли возрастного населения в развитых странах привлекло внимание исследователей к проблеме немодифицируемых факторов риска развития ССЗ. В процессе старения происходят изменения на микро- и макроскопическом уровнях сердечно-сосудистой системы, в гомеостазе кальция, регуляции адренергической и ренин-ангиотензиновой систем и работе внутриклеточных структур. Это приводит к возрастному ремоделированию миокарда, нарушению работы проводящей системы сердца, изменениям систолической и диастолической функций сердца. Структурные и функциональные изменения сосудов накапливаются в течение всей жизни человека, и, как следствие, повышается риск развития ССЗ. Средний возраст населения мира увеличивается беспрецедентными темпами, и этот факт меняет мир. «Серебряное цунами» подчеркивает необходимость повышения квалификации специалистов в области эпидемиологии и увеличения штата экспертов по изучению старения. В настоящем обзоре рассматриваются исследования механизмов патофизиологических процессов естественного старения сердца и их роль в развитии ССЗ.

Ключевые слова: сердце, патофизиология старения, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, дисфункция эндотелия, артериальная жесткость.

Для цитирования: Степанова Н.М., Сергуладзе С.Ю. Естественные патофизиологические процессы старения сердца как фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Креативная кардиология*. 2021; 15 (1): 72–86. DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-1-72-86

Для корреспонденции: Степанова Надежда Михайловна, e-mail: dyha379@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 20-315-90023\20.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 19.03.2021
Принята к печати 26.03.2021

N.M. Stepanova, S.Yu. Serguladze

Natural pathophysiological processes of heart aging as a factor in the development of cardiovascular diseases

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, 121552, Russian Federation

Nadezhda M. Stepanova, Postgraduate, orcid.org/0000-0002-3260-1797

Sergey Yu. Serguladze, Dr. Med. Sc., Senior Researcher, Head of Department, orcid.org/0000-0001-7233-3611

An increase in the incidence of cardiovascular diseases (CVD) is directly associated with a patient's age. CVD occur as a result of various modifiable (lifestyle) and non-modifiable (age and heredity) risk factors. An increase in the life expectancy as well as in the percentage of the elderly population in the developed countries has attract-

ed the attention of researchers to the role of unmodifiable risk factors in the development of CVD. During the process of aging, changes affect micro- and macroscopic levels of the cardiovascular system, calcium homeostasis, regulation of the adrenergic and the renin-angiotensin-aldosterone systems, and normal functioning of intracellular structures. They lead to the age-related myocardial remodeling, disruption of the cardiac conduction system, and changes in the systolic and diastolic functions of the heart. Structural and functional alterations of vessels accumulate throughout life, culminating in increased risk of developing CVD. The average age of the world's population is increasing at an unprecedented rate and this increase is changing the world. This "silver tsunami" emphasizes the need to provide advanced training in epidemiology and increase the cadre of experts in the study of aging. This review analyses studies performed to investigate the mechanisms of the pathophysiological processes of natural heart aging and their role in the development of CVD.

Keywords: heart, pathophysiology of aging, atrial fibrillation, heart failure, frailty.

For citation: Stepanova N.M., Serguladze S.Yu. Natural pathophysiological processes of heart aging as a factor in the development of cardiovascular diseases. *Creative Cardiology*. 2021; 15 (1): 72–86 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-1-72-86

For correspondence: Nadezhda M. Stepanova, e-mail: e-mail: dyha379@mail.ru

Financing. The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within the framework of scientific project No. 20-315-90023\20.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received March 19, 2021

Accepted March 26, 2021

Введение

Экспоненциальный и неравномерный рост населения планеты может иметь катастрофические последствия, если человечество должным образом не подготовится к этому. Численность мирового населения сравнительно недавно, в 2013 г., достигла критической отметки – 7,9 млрд человек. Ожидается, что к 2030 г. данная цифра возрастет до 8,5, а к 2050 г. население планеты составит 9,6 млрд. Считается, что не рождаемость является движущей силой столь активного роста населения Земли, а, скорее, увеличение продолжительности жизни. Мировой прирост населения достиг своего пика в 1960-х гг. и неуклонно снижается с 1970-х гг. Сегодня на нашей планете людей старше 65 лет больше, чем детей в возрасте до 5 лет. Исследователи называют этот феномен «серебряным цунами». Увеличение продолжительности жизни также влечет за собой рост числа больных и немощных, а значит, новые расходы на здравоохранение.

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности в Европейском союзе (ЕС) и ложатся серьезным бременем на системы здравоохране-

ния и государственные бюджеты европейских стран. Действительно, в 2016 г. в ЕС-27 от ССЗ умерли 1,68 млн чел., что эквивалентно 37,1% смертей от всех причин; для сравнения, вторая по распространенности причина смерти – рак (25,8%) [1].

Поскольку число смертей от ССЗ существенно увеличивается в старших возрастных группах, рост числа людей в возрасте 65 лет и старше привел к значительному увеличению летальных исходов по причине ССЗ, даже несмотря на медленно снижающийся уровень смертности от ССЗ в общей популяции [2]. Лидером этой опасной тенденции является наиболее активно распространяющаяся хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая по своей сути является изнурительным прогрессирующим состоянием. Американские исследователи из организации Kaiser Permanente выявили национальную тенденцию, связанную со старением беби-бумеров и опасной волной смертности от ХСН. В США в среднем 1 из 8 смертей вследствие ССЗ в качестве основной причины имела ХСН и примерно 9 из 10 таких смертей приходится на людей старше 65 лет [3].

Таким образом, можно заключить, что большинство ССЗ ассоциированы с воз-

растом и связаны со специфическими проблемами при клиническом лечении. Следовательно, в контексте быстрого увеличения популяции взрослых в возрасте 65 лет и старше изучение механизмов старения и их влияния на смертность от ССЗ имеет потенциально важные последствия для общественного здравоохранения и медицинской помощи.

Представленный обзор обобщает информацию по научным вопросам в области исследований старения и охватывает как общие вопросы демографии, так и конкретные – состояние здоровья, а также гериатрические состояния.

Цель обзора – представить широкий междисциплинарный фон для любого исследователя, интересующегося старением и его связью со смертностью от ССЗ.

Демография «серебряного цунами» с точки зрения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и хронической сердечной недостаточности

Изменения численности населения, в том числе показателей смертности с поправкой на возраст и количество смертей в подкатегориях ССЗ, подробно изучаются. Ученые из организации Kaiser Permanente исследовали связь между старением населения США и смертностью от ССЗ в период с 2011 по 2017 г. Численность взрослого населения США в возрасте 65 лет и старше выросла на 22,9% (с 41,4 до 50,9 млн) за период с 2011 по 2017 г. Для сравнения, количество взрослых моложе 65 лет увеличилось всего на 1,7%.

Исследователи из Kaiser Permanente обнаружили, что более 647 000 американцев умерли от ССЗ в 2017 г., а в 2011 г. было зафиксировано примерно на 51 000 меньше летальных исходов по той же причине. В течение этого периода коэффициент смертности с поправкой на возраст снизился на 5,0% для ССЗ в целом и на 14,9% для ишемической болезни сердца (ИБС), а также увеличился на 20,7% для ХСН и 8,4% для

других ССЗ. Фактическое число смертей выросло на 8,5% от всех ССЗ, а также на 38,0% (с 58 309 до 80 480 чел.) от ХСН и 23,4% от прочих ССЗ, снизившись на 2,5% при ИБС. Всего 80% смертей от ССЗ имели место в группе взрослых пациентов в возрасте 65 лет и старше [3].

Хроническая сердечная недостаточность уже на данный момент является ведущей причиной госпитализации среди взрослых пациентов старше 65 лет и может привести к длительному периоду плохого самочувствия, а также снизить качество жизни.

К сожалению, прогнозируется ухудшение имеющейся общей картины. Ожидается, что к 2030 г. численность взрослого населения в возрасте 65 лет и старше в США увеличится еще на 44% и составит 73,1 млн чел. В Европе 34% населения, по прогнозам, будут старше 65 лет к 2050 г. Во всем мире численность людей в возрасте 65 лет и старше, как ожидается, удвоится к 2050 г. и утроится к 2100 г. [4].

Что касается продолжительности жизни, то ожидается, что она увеличится как в развитых, так и в развивающихся странах: в мире средняя продолжительность жизни, предположительно, составит 76 лет в период с 2045 по 2050 г. и достигнет 82 лет к 2095–2100 гг. Ближе к концу столетия те, кто живет в развивающихся странах, вероятно, смогут дожить до 81 года, в то время как в развитых странах 89 лет будут нормой. Однако существуют опасения, что развивающийся мир пострадает от этого явления еще больше, чем сегодня [5].

Подчеркивая стремительный рост смертности от ХСН, исследователи из Kaiser Permanente отмечают, что в период с 2015 по 2030 г. распространенность ХСН в национальном масштабе увеличится в целом на 37% и 57% среди взрослого населения в возрасте 65 лет и старше. Соответственно, нельзя преуменьшать значимость не только острых коронарных событий, как, например, инфаркт миокарда, но и ХСН, особенно когда речь идет о профилактике и разработке новых методов лечения.

Крайне важен вопрос о ХСН с сохранной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), потому что в настоящее время не существует зарекомендовавших себя методов лечения, модифицирующих болезнь.

В Европе смертность от болезней сердечно-сосудистой системы также становится более распространенной в пожилом возрасте. Стандартизированный уровень смертности от ССЗ среди лиц в возрасте 65 лет и старше в ЕС-27 в 2016 г. был в 38 раз выше, чем стандартизированный уровень смертности для лиц в возрасте до 65 лет [1]. Следует отметить, что риск смерти женщин в возрасте до 65 лет от болезней сердечно-сосудистой системы был относительно низким и что подавляющее большинство летальных исходов по причине ССЗ среди женщин отмечалось после достижения пациентами 65-летнего возраста.

Оставшись без внимания, растущее бремя ХСН угрожает здоровью и социальной активности миллионов пожилых людей, увеличивая ежегодные расходы на медицинскую помощь. Что является причиной быстрого нарастания сердечной недостаточности? Диабет и гипертония – основные факторы риска сердечной недостаточности – стремительно распространяются по миру. Эпидемия ожирения, начавшаяся более 30 лет назад, почти утроила распространенность диабета в США, и сейчас около 30 млн чел. страдают диабетом [6]. Процент взрослых с диагностированной гипертонией, у которых она находится под контролем, упал с 53,9 до 48,3% за период с 2013 по 2016 г. [7]. Однако процесс старения сам по себе способствует увеличению смертности от ССЗ и ХСН. Хотя мы не можем изменить демографические тенденции, потенциально мы все же имеем возможность понизить частоту ССЗ и сердечной недостаточности путем влияния на основные факторы риска, и на патогенез старения. Данная идея стимулирует возникновение интереса к биомаркерам старения и его физиологии.

Учитывая, что число взрослых в возрасте 65 лет и старше, согласно прогнозам,

значительно увеличится, необходимы инновационные и эффективные подходы к профилактике и лечению ССЗ. Ученые ожидают, что изменение численности населения Земли создаст проблемы для общественного здравоохранения, в частности возникнут дополнительные трудности в рамках предотвращения и лечения ССЗ. Они заключают, что необходимы инновационные и эффективные подходы к эпиднадзору, профилактике и лечению ССЗ, чтобы справиться с растущим бременем смертности, особенно в связи со значительным увеличением показателей ХСН [2].

Аспекты диагностики хронической сердечной недостаточности со сниженной и сохранной фракцией выброса у пожилых пациентов

Сердечная недостаточность – это совокупность симптомов и признаков задержки жидкости, вызванных аномалиями перикарда, миокарда, эндокарда, сердечных клапанов или коронарных сосудов. Заболевание классифицируется по значению ФВ ЛЖ: сниженная ($\leq 40\%$) (ХСНснФВ), промежуточная (41–49%), сохранная ($\geq 50\%$) (ХСНсохрФВ). Хроническая сердечная недостаточность связана с высоким уровнем заболеваемости и смертности.

Типичные признаки и симптомы ХСН включают одышку, утомляемость и задержку жидкости в различных тканях. Сложность диагностики ХСН только на основании клинических критериев была показана в проспективном рандомизированном исследовании с участием 305 пациентов. Лишь у 52% участников удалось диагностировать или исключить ХСН на основании клинических проявлений, истории болезни и обследования. В остальных случаях диагноз сердечная недостаточность уточнялся по результатам инструментальной и лабораторной диагностики [8]. У пожилых пациентов эта задача становится еще более сложной, поскольку у таких больных часто возникают атипичные неспецифические симптомы, например усталость, измененное

психическое состояние, депрессия и потеря аппетита. В исследовании Oudejans у 50% гериатрических пациентов с подозрением на сердечную недостаточность диагноз мог быть подтвержден, а типичные признаки сердечной недостаточности присутствовали лишь у трети пациентов с подтвержденной сердечной недостаточностью [9].

Точность диагностики ухудшают и коморбидные состояния. Так, распространенность анемии у стабильных пациентов с ХСН составляет около 30% и примерно 50% у госпитализированных пациентов по сравнению с ее общей распространенностью в популяции (этот показатель значительно увеличивается с возрастом, превышая 50% у пациентов старше 85 лет) [10]. Доказано, что коррекция анемии снижает количество повторных госпитализаций с сердечной недостаточностью на 21%, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – на 23%, а также смертность от всех причин – на 23% [11]. В свою очередь, хроническая болезнь почек (ХБП) поражает каждого седьмого взрослого американца (около 45 млн чел.), у 30% таких пациентов отмечается ХСН [12]. Нарушение работы почек приводит к дисфункции минерального обмена и появлению вторичного гиперпаратиреоза, связанного с повышенным риском развития сердечной недостаточности. Такое состояние часто лечат аналогами витамина D или препаратами, снижающими уровень паратиреоидного гормона [13]. Оба варианта терапии понижают риск госпитализаций и смертность от любых причин [14]. Помимо основной терапии и дополнительного лечения коморбидных состояний не стоит забывать и о коррекции образа жизни, в том числе двигательного режима. Исследователи выяснили, что регулярные физические упражнения в течение 6 месяцев у пациентов с ХСН старше 65 лет снижают риск повторной госпитализации на 40% и улучшают субъективную оценку качества жизни пациента на 20% [15].

В диагностике ХСН ультразвуковое исследование сердца относится к первооче-

редным этапам поиска причины заболевания. Этот метод позволяет в короткий срок оценить размеры сердца, состояние клапанного аппарата, систолической и диастолической функций желудочков [16]. Оценка этих параметров может объяснить этиологию сердечной недостаточности у конкретного пациента и помочь определиться с выбором лечения практикующему врачу.

В текущих рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) по сердечной недостаточности натрийуретический пептид (BNP) и его предшественник (NT-proBNP) играют ключевую роль в диагностике ХСН [17]. Натрийуретические пептиды высвобождаются из миокарда желудочков в результате повышенного напряжения стенки. В этом контексте следует признать, что уровни BNP и NT-proBNP повышаются с возрастом. Установленных эталонных значений для пожилых людей не существует. Кроме того, такие сопутствующие заболевания, как фибрилляция предсердий (ФП) и ХБП, оказывают значительное влияние на уровни натрийуретического пептида. Тем не менее, благодаря своей средней чувствительности 90%, натрийуретические пептиды позволяют поставить правильный диагноз и исключить ХСН. Поэтому «золотым стандартом» диагностики сердечной недостаточности все еще является эхокардиография.

Риск развития ХСНсохрФВ резко увеличивается с возрастом, и практикующие врачи признают рост ее распространенности [18]. Выявление ХСНсохрФВ у пожилых пациентов важно для предупреждения роста заболеваемости и уменьшения финансовых затрат государства на последующее лечение. Этиологически связанная как с приобретением сосудистой жесткости, так и с ремоделированием миокарда, его внеклеточного матрикса и микроциркуляторного русла ХСНсохрФВ поражает пожилых пациентов, особенно женщин [19]. Действительно, гипертрофия и фиброз ЛЖ могут снижать скорость расслабления миокарда – лузитропию. Все эти изменения

ассоциированы в первую очередь с процессами старения и требуют более подробного рассмотрения.

Влияние изолированной систолической гипертензии на сердечно-сосудистую систему у пожилых людей

Возрастные изменения во внеклеточном матриксе аорты являются значимой причиной потери ее растяжимости. Увеличение жесткости стенки сосуда повышает систолическое артериальное давление (САД). Этот процесс ассоциирован с увеличением коллагена и снижением эластина во внеклеточном матриксе. Накоплению коллагена в стенке аорты способствует повышенная активность трансформирующего фактора роста бета (TGF)- β . Активность различных эластаз, в том числе матриксных металлопротеиназ (ММП), таких как ММП-9 и ММП-12, а также сверхэкспрессия цистеиновых протеиназ катепсинов S, K и L и сериновой протеиназы нейтрофильной эластазы, вырабатываемой воспалительными клетками, могут способствовать истощению эластина [20]. Кроме того, хроническое повышение САД с возрастом увеличивает постнагрузку ЛЖ и приводит к гипертрофии ЛЖ, вызывая увеличение потребности миокарда в кислороде. По мере ускорения пульсовой волны в аорте повышается пульсовое давление, которое является независимым фактором риска развития ССЗ [21, 22]. С другой стороны, диастолическое артериальное давление (ДАД) имеет тенденцию к снижению с возрастом. Падение ДАД уменьшает коронарную перфузию и увеличивает риск развития ишемии миокарда.

Такие медиаторы, как TGF- β , ангиотензин II и альдостерон вносят свой вклад в развитие гипертрофии и фиброза в ЛЖ, испытывающем перегрузку давлением [23, 24]. Таким образом, систолическая гипертензия и снижение ДАД, связанные со старением, приводят к «идеальному сценарию» снижения поступления кислорода перед постепенным увеличением потребности

миокарда в нем. Коронарный атеросклероз также прогрессирует с возрастом и приводит к дополнительным ограничениям для подачи кислорода [25]. Помимо изменения функции крупных артерий, хроническая гипертензия способствует ремоделированию микроциркуляторного русла миокарда. Утолщение оболочки артериол миокарда может еще больше затруднить перфузию ЛЖ и ухудшить процесс расслабления сосуда. Процесс артериолярного ремоделирования в миокарде, подверженном повышенному САД и пониженному ДАД, вероятно, происходит по тем же принципам, что и формирование жесткости аорты. Понимание первичных возрастных триггеров этих патофизиологических процессов, которые вносят огромный вклад в развитие осложнений ССЗ в возрастной популяции, требуют более глубокого изучения.

Если говорить о возможностях медикаментозной коррекции описанных состояний, стоит обратить внимание на такие исследования, как SHEP, Syst-Eur, Syst-China, которые предлагают богатую базу данных, подтверждающую способность фармакологического лечения людей в возрасте старше 65 лет существенно снизить риск возникновения сердечно-сосудистых событий и общую смертность [26]. Состояние здоровья пожилых пациентов с артериальной гипертензией зависит как от медикаментозного лечения, так и от потребления солей натрия [27]. Подбор гипотензивной терапии должен быть постепенным из-за опасности агрессивного снижения артериального давления у пожилых пациентов, особенно у пациентов с сопутствующей ИБС [28]. Тем не менее исследования HUYET и SPRINT подтвердили относительную безопасность и эффективность антигипертензивного лечения в пожилом возрасте, хотя последние данные свидетельствуют о более высокой эффективности лечения при поддержании ДАД выше 70 мм рт. ст. у лиц с установленной ИБС [29, 30]. Клиницисты должны тщательно подбирать достаточно агрессивное

антигипертензивное лечение с учетом индивидуальных особенностей гериатрических пациентов: необходимо учитывать состояние коронарных артерий, хрупкость сосудов и другие переменные [31].

Механизмы старения сосудистой стенки и их роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

Изменения в структуре и функции артерий неразрывно связаны со старением человеческого организма и способствуют повышению риска развития ССЗ. Соответственно, понимание механизмов, посредством которых возраст влияет на сосудистую систему, должно помочь предотвратить или ослабить повышенный риск развития сердечно-сосудистых событий у пожилых людей.

В нескольких патогистологических исследованиях установили ключевые сосудистые модификации, ассоциированные со старением, и выявили 2 основных признака: эндотелиальную дисфункцию и артериальную жесткость [32]. Что касается первого, то старение сосудов изменяет функцию эндотелия клеток, которые выстилают просвет кровеносных сосудов. Эндотелиальная дисфункция включает в себя снижение сосудорасширяющих и антитромботических свойств эндотелия с увеличением окислительного стресса и повышением количества воспалительных цитокинов, вызывающих атерогенез и тромбоз, а также развитие ССЗ. Клинические и экспериментальные исследования имеют схожие выводы: снижение биодоступности оксида азота (NO), ключевого медиатора вазорелаксации и антиатерогенных процессов, лежит в основе возрастной эндотелиальной дисфункции. Ухудшение биодоступности NO может произойти из-за ухудшения синтеза или нарастания деградации NO. В нормальных условиях эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS) продуцирует NO из L-аргинина в присутствии кофактора тетрагидробиоптерина (BH4). Хотя результаты исследований различаются

в отношении экспрессии белка eNOS с возрастом, последние данные свидетельствуют о возрастном изменении функции eNOS, называемом разобщением eNOS [32, 33]. Этот эффект проистекает, по крайней мере частично, из-за снижения доступности BH4, что приводит к нарушению высвобождения NO и увеличению продукции высокоокислительного супероксид-аниона (O_2^-). Кроме того, уменьшение количества субстрата eNOS, L-аргинина также может ограничивать образование NO. В то же время активность аргиназы, фермента, конкурирующего с eNOS за L-аргинин, увеличивается с возрастом, обеспечивая правдоподобный механизм снижения синтеза NO [34]. Тем не менее большая часть этих доказательств была получена в результате патогистологических исследований, что подчеркивает необходимость дальнейших клинических исследований в отношении возрастного ограничения синтеза NO.

Возрастные изменения метаболизма усиливают деградацию NO из-за повышенных концентраций активных форм кислорода (АФК), этот процесс частично опосредован хроническим воспалением, образуя порочный круг, который истощает NO. Например, возрастное усиление фактора некроза опухоли альфа (TNF)-а ассоциируется с повышенной экспрессией никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН) оксидазы. Повышенная активность НАДФН-оксидазы приводит к перепроизводству O_2^- , который, в свою очередь, вступает в реакцию с NO с образованием пероксинитрита ($ONOO^-$), мощного окислителя, участвующего в нитрозилировании антиоксидантных ферментов и eNOS [35]. Как воспалительные цитокины, так и ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) может способствовать увеличению инактивации NO с возрастом. В результате старения организма активность РААС и концентрация ангиотензина II, основного компонента РААС, повышаются, увеличивая выработку АФК за счет

активации НАДФН-оксидазы. В свою очередь, возрастное увеличение продукции АФК может способствовать воспалению сосудов [36].

Такой медиатор, как перекись водорода (H_2O_2), активирует ядерный фактор каппа-В (NF- κ B), который усиливает транскрипцию провоспалительных генов, приводя к повышенной экспрессии (TNF)- α , ин-

терлейкина-6, хемокинов и молекул адгезии, участвующих в атерогенезе [37].

Повышенный вазоконстрикторный тонус может усугублять возрастные нарушения эндотелийзависимой вазодилатации. Старение человека ассоциируется с повышением уровня циркулирующего артериального эндотелина-1 (Эт)-1, мощного вазоконстриктора, участвующего в наруше-

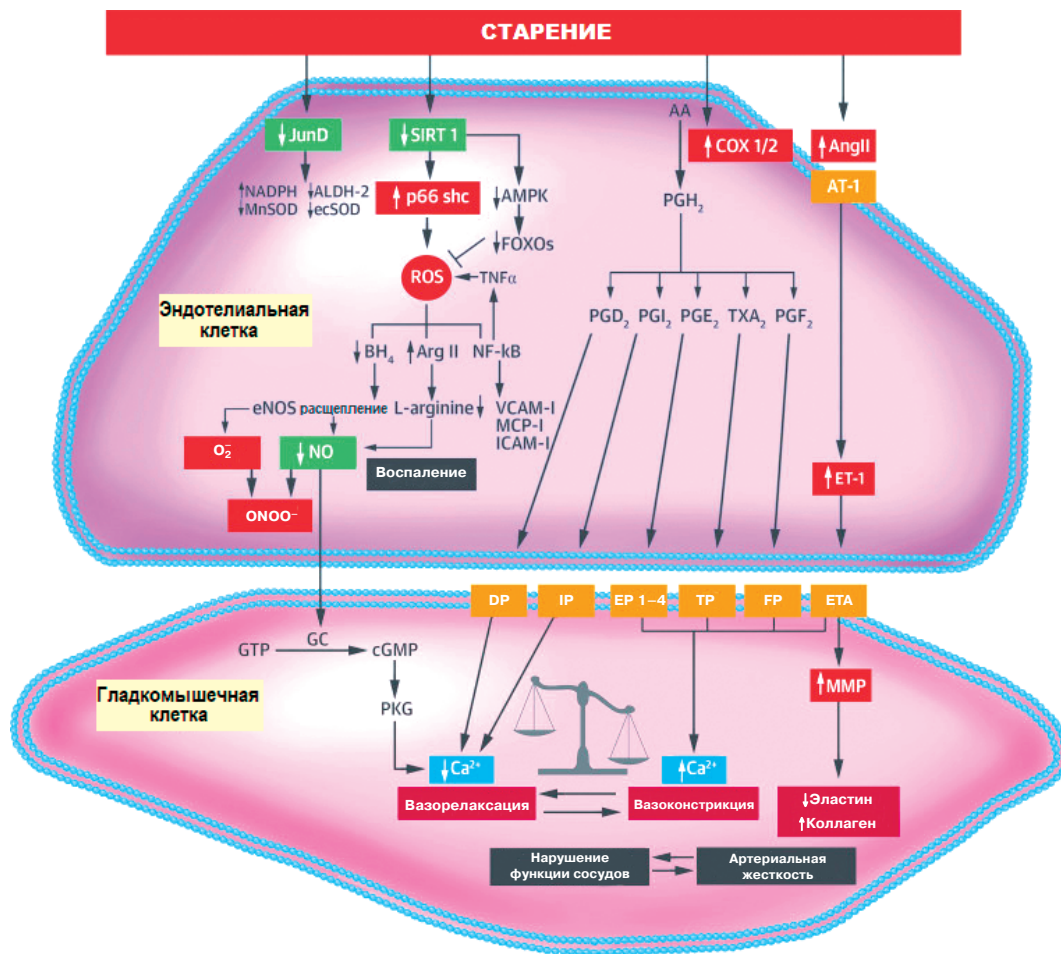


Рис. 1. Схематическое изображение молекулярных путей, вызывающих старение артерий

SIRT1 – сиртуин 1; JunD – универсальный фактор транскрипции активированного белка 1; eNOS – эндотелиальная синтетаза оксида азота; Ang II – ангиотензин II; MMP – матричная металлопротеиназа; TGF – трансформирующий фактор роста; ALDH-2 – альдегиддегидрогеназа; AMPK – 5'протеинкиназа, активируемая аденозинмонофосфатом; Arg II – аргиназа II; AT-1 – рецептор ангиотензина II типа 1; BH₄ – тетрагидриобиптерин; Ca²⁺ – ионы кальция; cGMP – циклический гуанозинмонофосфат; COX – циклооксигеназа; DP – рецептор простагландина D₂; eSOD – внеклеточная супероксиддисмутаза; EP 1–4 – рецепторы простагландина E₂ 1–4; ETA – рецептор эндотелина A; FP – рецептор простагландина F; GC – гуанилатциклаза; GTP – гуанозинтрифосфат; ICAM – молекула межклеточной адгезии; IP – рецептор простациклина; MCP – хемотаксический белок моноцитов; MnSOD – супероксиддисмутаза марганца; NF- κ B – ядерный фактор κ B; NO – оксид азота; PGD₂ – простагландин D₂; PGF_{2 α} – простагландин F_{2 α} ; PGI₂ – простациклин; PKG – протеинкиназа G; ROS – активные формы кислорода; TNF- α – фактор некроза опухоли альфа; TP – рецептор тромбксана; TXA₂ – тромбксан A₂; VCAM – белок адгезии сосудистых клеток (адаптировано по Paneni F., Diaz Cañestro C., 2017) [39].

нии эндотелийзависимой дилатации [38]. Более того, данные патогистологических исследований указывают на то, что концентрация эйкозаноидов, производных циклооксигеназы (ЦОГ), повышается с возрастом (например, простагландина H_2 [PGH_2], тромбоксана A_2 [TXA_2] и простагландина F_{2a} [PGF_{2a}]), тогда как концентрация простагландина I_2 (PGI_2 , простациклин) снижается [39] (рис. 1).

Старые эндотелиальные клетки подавляют экспрессию JunD и SIRT1, являющихся посредниками окислительного стресса в процессе старения, что приводит к экспрессии прооксидантных и провоспалительных генов. Повышенные ROS и воспалительные цитокины снижают доступность NO. Параллельно возрастная регуляция эйкозаноидов, производных от ангиотензина II и циклооксигеназ, приводит к усилению вазоконстрикторных медиаторов, таких как ET-1, TXA_2 и $PGF_{2\alpha}$. Этот дисбаланс между факторами расширения и сужения вызывает нарушение функции сосудов. Кроме того, повышенная экспрессия MMP в гладкомышечных клетках вызывает изменения структурных компонентов артериальной стенки (например, снижение соотношения эластин/коллаген), что способствует повышению жесткости артерий.

Таким образом, старение ассоциируется с согласованным нарушением функции эндотелия, которое нарушает артериальный гомеостаз, способствуя хронической активации прооксидантных и провоспалительных путей, а также сдвигу в сторону вазоконстрикторного профиля, предрасполагающего к развитию артериальной жесткости.

Результаты одного из Фраменгемских клинических наблюдений показали, что жесткость артерий была повышена у большинства пациентов с гипертонической болезнью, по данным скорости распространения пульсовой волны. Так, 60% исследуемых с медикаментозно контролируемой и 90% исследуемых с неконтролируемой

артериальной гипертензией имели высокую скорость распространения пульсовой волны, и, как следствие, высокую артериальную жесткость. Наличие артериальной жесткости, в свою очередь, предрасполагает к более частому развитию гипертрофии ЛЖ и увеличению риска ССЗ в течение 12 лет наблюдения. Частота возникновения сердечно-сосудистых событий (таких как инфаркт миокарда, инсульт, ХСН) у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и высокой артериальной жесткостью отмечается в 2,25 раза чаще, чем у пациентов с неизменной артериальной жесткостью и нормальным уровнем АД. У пациентов с нормальным уровнем АД и повышением артериальной жесткости в 1,3 раза чаще возникают сердечно-сосудистые события, чем у пациентов с неизменной артериальной жесткостью и нормальным уровнем АД [40].

Возрастное ремоделирование миокарда как риск развития аритмий и последующей сердечной недостаточности

У молодых людей раннее наполнение ЛЖ происходит быстро, поэтому наполнение из-за сокращения предсердия очень небольшое и происходит в позднюю диастолу. Характерной чертой стареющего сердца является замедление раннего наполнения ЛЖ. Такое медленное наполнение ЛЖ увеличивает давление диастолического наполнения, что приводит к расширению предсердий и гипертрофии кардиомиоцитов [41]. Дилатация является компенсаторной реакцией и оказывает влияние на силу сокращения предсердий, что способствует увеличению позднего диастолического наполнения. Вследствие этого предсердия вносят больший вклад в наполнение желудочков у пожилых людей, чем у молодых. Таким образом, ослабление сокращения предсердий при таких заболеваниях, как ФП, может заметно снизить диастолические объемы у пожилых людей. В результате это снижает сердечный выброс и предрас-

полагает к развитию ХСН у пожилых людей [42].

Дилатация – не единственное изменение в старении предсердий. Наряду с потерей клеток синусного узла происходит потеря предсердных миоцитов и усиление интерстициального фиброза. Действительно, процент фиброза предсердий увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин [43]. Механизмы, вовлеченные в развитие фиброза сердца, включают хроническую системную активацию РААС и симпатической нервной системы, митохондриальную дисфункцию и генерацию АФК (рис. 2).

Изменения метаболизма на нейрогормональном и эндотелиальном уровнях в процессе старения приводят к прогрессирующему нарушению сократительной способности сердца, симптомам сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти. Естественный процесс старения вызывает компенсаторную активацию симпатической нервной системы (СНС) и РААС.

Хроническая активация этих систем приводит к вредным вторичным эффектам, включая фиброз миокарда, апоптоз и ремоделирование ЛЖ. Патологическая активация эндотелина и цитокинов приводит к вазоконстрикции. В итоге активация этих систем приводит к ухудшению сердечной недостаточности.

Другие исследования изучали возрастные изменения в электрофизиологии предсердий. Большинство наблюдателей включают в исследования пациентов с ССЗ любого возраста, и лишь немногие исследовали людей старше 65 лет. Патогистологические исследования показали, что возрастные предсердные миоциты деполаризованы с большей продолжительностью потенциала действия. Эти изменения в конфигурации потенциала действия связаны с увеличением тока калия, в то время как ток кальция в этих клетках уменьшается с возрастом [44]. Вместе возрастные изменения в ионных каналах наряду с фиброзом предсердий и гипертрофией

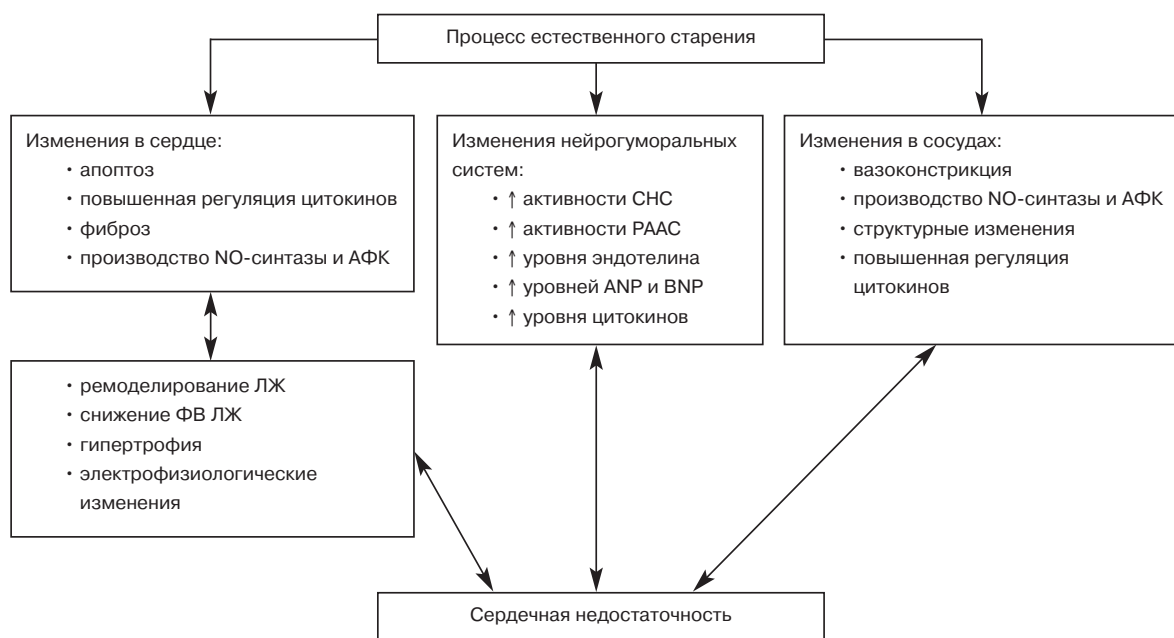


Рис. 2. Изменения метаболических процессов, предрасполагающих к развитию ССЗ

ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ, NO-синтаза – синтаза азота, АФК – активные формы кислорода, ANP – натрийуретический пептид А (предсердный), BNP – натрийуретический пептид В (мозговой), СНС – симпатическая нервная система, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

обеспечивают идеальный субстрат для развития ФП, которая достаточно распространена у пожилых людей, и последующей ХСН с формированием «порочного круга» ФП–ХСН–ФП [45].

Новые векторы терапии и коррекции сердечной недостаточности

Основной целью начального этапа лечения пациента с ХСН является устранение симптомов заболевания для улучшения качества жизни. При этом не менее важно замедлить процесс прогрессирования заболевания, связанный с системной защитой органов-мишеней. Лечение ХСНсФВ в первую очередь направлено на вмешательство в нейрогормональные системы (т. е. симпатическую нервную систему, ренин-ангиотензиновую систему, альдостерон и неприлизин), которые ответственны за неблагоприятное ремоделирование сердца. В крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что фармакологическая блокада этих путей снижает заболеваемость и смертность [46]. Терапевтические вмешательства, которые могут успешно блокировать патофизиологические механизмы при ХСНсохрФВ, все еще исследуются. Было показано, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы неприлизина оказывают благоприятное воздействие на структуру и функцию сердца и потенциально могут снизить риск серьезных сердечных осложнений у этих пациентов, но доказательства на сегодняшний день неубедительны [47, 48].

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (SGLT2) были первоначально разработаны как антигипергликемические препараты. Однако независимо от их действия на уровень глюкозы в крови, эти препараты обладают широким спектром биологических эффектов (включая действия по подавлению сердечного воспаления и фиброза, а также противодействие задержке натрия и улучшению функ-

ции клубочков почек), которые позволяют им вмешиваться в основные патофизиологические процессы ХСН [49].

Повышенный диурез из-за экскреции натрия и глюкозы с мочой снижает объемы плазмы и интерстициальной жидкости, что, в свою очередь, снижает преднагрузку сердца и поддерживает ремоделирование сердца [50]. Это уменьшение объема плазмы не связано с повышенной симпатической нервной активностью [51].

Ингибиторы SGLT2 вызывают сдвиг в метаболизме организма, вырабатывая кетоны, менее энергозатратный субстрат, чем жирные кислоты или глюкоза, и тем самым повышают энергоэффективность миокарда [52]. Однако уровни кетоновых тел, образующиеся в результате ингибирования SGLT2, слишком скромны, чтобы изменить метаболизм сердечного топлива, что заставляет сомневаться, что другие механизмы лучше объясняют их влияние на сердечную недостаточность [53].

Способствуя потере калорий с мочой за счет глюкозурии, ингибиторы SGLT2 вызывают состояние «мимикрии натошак», тем самым активируя ферменты сиртуин 1 и протеинкиназу, активируемую аденозинмонофосфатом. Эти ферменты обладают антиоксидантным и противовоспалительным действием, что может улучшить сердечную функцию [54].

В исследовании DEFENSE использование препаратов данной группы у пациентов с недостаточно контролируемым гликированным гемоглобином продемонстрировало значительное улучшение эндотелиальной функции опосредованного улучшением биохимических показателей окислительного стресса в течение 16 недель [55]. Однако улучшенный гликемический контроль и другие классы лечения диабета также были связаны с улучшенными показателями эндотелиальной функции. Можно предположить, что взаимосвязь между улучшенной функцией эндотелия и ингибиторами SGLT2 может быть косвенной, а не прямой [56].

В экспериментальных работах было обнаружено, что ингибиторы SGLT2 обладают противодиабетическим действием, подавляя синтез коллагена и дифференцировку миофибробластов, что может иметь значительное влияние на ремоделирование сердца и фиброз [57].

В подтверждении этой работы ингибиторы SGLT2 так же оказывают благоприятные эффекты в экспериментальных моделях ХСНсохрФВ, уменьшая диастолическую дисфункцию ЛЖ [58]. Следует отметить, эти результаты еще не были подтверждены клиническими исследованиями.

Все эти экспериментальные и клинические испытания дают нам понять, что ингибиторы SGLT2 могут представлять собой важный шаг вперед в лечении ХСНсохрФВ, как отдельно, так и в комбинации с антагонистами минералокортикоидных рецепторов и ингибиторами неприлизина, если последние классы препаратов окажутся эффективными при этом заболевании в продолжающихся исследованиях.

Заключение

Средний возраст населения планеты растет беспрецедентными темпами, и данный факт меняет мир. «Серебряное цунами» представляет собой серьезную проблему для человечества в непростой борьбе с ССЗ и связанной с ними смертностью. Особое место занимает стремительное возраст-ассоциированное распространение заболеваемости ХСН и поиск методов ее лечения. Патогенез данного заболевания неразрывно связан с процессами, происходящими в стареющем организме, которые предотвратить полностью невозможно, однако можно повлиять на них. Если определенные подходы к лечению ХСНсохрФВ уже известны, а у практикующего врача существует выбор относительно различных медикаментозных и хирургических методов лечения, то вопрос определения тактики лечения пациента с ХСНсохрФВ остается открытым. Были разработаны новые препараты для лечения ХСНсохрФВ, действу-

ющие на клеточном и молекулярном уровнях, такие как ингибиторы рецепторов неприлизина. Существует ряд многообещающих противодиабетических препаратов, таких как ингибиторы SGLT2, которые исследуются в рамках крупных клинических испытаний. До тех пор, пока результаты продолжающихся исследований не прольют свет на эффективность этих препаратов, специалисты будут использовать эмпирический подход к терапии установленной ХСНсохрФВ.

Литература [References]

1. Eurostat Statistics Explained. <https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained> (Available at March 26, 2021)
2. Sidney S., Quesenberry C.P. Jr, Jaffe M.G., Sorrel M., Nguyen-Huynh M.N., Kushi L.H. et al. Recent trends in cardiovascular mortality in the United States and public health goals. *JAMA Cardiol.* 2016; 1 (5): 594–9. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.1326. PMID: 27438477
3. Sidney S., Go A.S., Jaffe M.G., Solomon M.D., Ambrosy A.P., Rana J.S. Association between aging of the US population and heart disease mortality from 2011 to 2017. *JAMA Cardiol.* 2019; 4 (12): 1280–6. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.4187
4. Ehrlich P.R., Ehrlich A.H. Can a collapse of global civilization be avoided? *Proc. Biol. Sci.* 2013; 280 (1754): 20122845. DOI: 10.1098/rspb.2012.2845
5. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. <http://www.un.org/en/development/desa/news/population/2015-report.html> (Available at 26.03.2021).
6. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept of Health and Human Services. <http://wonder.cdc.gov/ucd-icd10.html> (Available at 26.03.2021).
7. Fryar C.D., Ostchega Y., Hales C.M., Zhang G., Kruszon-Moran D. Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief.* 2017; (289): 1–8. PMID: 29155682
8. Wright S.P., Doughty R.N., Pearl A., Gamble G.D., Whalley G.A., Walsh H.J. et al. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42 (10): 1793–800. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.05.011
9. Oudejans I., Mosterd A., Bloemen J.A., Valk M.J., van Vélzen E., Wielders J.P. et al. Clinical evaluation

- of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur. J. Heart Fail.* 2011; 13 (5): 518–27. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr021
10. Goodnough L.T., Schrier S.L. Evaluation and management of anemia in the elderly. *Am. J. Hematol.* 2014; 89 (1): 88–96. DOI: 10.1002/ajh.23598
 11. Anker S.D., Kirwan B.A., van Veldhuisen D.J., Filippatos G., Comin-Colet J., Ruschitzka F. et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2018; 20 (1): 125–33. DOI: 10.1002/ejhf.823
 12. Bansal N., Katz R., Robinson-Cohen C., Odden M.C., Dalrymple L., Shlipak M.G. et al. Absolute rates of heart failure, coronary heart disease, and stroke in chronic kidney disease: An analysis of 3 community-based cohort studies. *JAMA Cardiol.* 2017; 2 (3): 314–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.4652
 13. Thadhani R., Appelbaum E., Pritchett Y., Chang Y., Wenger J., Tamez H. et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA.* 2012; 307 (7): 674–84. DOI: 10.1001/jama.2012.120
 14. Evans M., Methven S., Gasparini A., Barany P., Birnie K., MacNeill S. et al. Cinacalcet use and the risk of cardiovascular events, fractures and mortality in chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 2103. DOI: 10.1038/s41598-018-20552-5
 15. Antonicelli R., Spazzafumo L., Scalvini S., Olivieri F., Matassini M.V., Parati G. et al. Exercise: a "new drug" for elderly patients with chronic heart failure. *Aging (Albany NY).* 2016; 8 (5): 860–72. DOI: 10.18632/aging.100901
 16. Dokainish H., Nguyen J.S., Bobek J., Goswami R., Lakkis N.M. Assessment of the American Society of Echocardiography – European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: An echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur. J. Echocardiogr.* 2011; 12 (11): 857–64. DOI: 10.1093/ejehocard/erj157
 17. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J. et al.; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18 (8): 891–975. DOI: 10.1002/ejhf.592
 18. Redfield M.M. Heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (19): 1868–77. DOI: 10.1056/NEJMcp1511175
 19. Bozkurt B., Khalaf S. Heart failure in women. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2017; 13 (4): 216–23. DOI: 10.14797/mdcj-13-4-216
 20. Smulyan H., Mookherjee S., Safar M.E. The two faces of hypertension: role of aortic stiffness. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2016; 10 (2): 175–83. DOI: 10.1016/j.jash.2015.11.012
 21. Angeli F., Reboldi G., Verdecchia P. Heart failure, pulse pressure and heart rate: Refining risk stratification. *Int. J. Cardiol.* 2018; 271: 206–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.07.072
 22. Tunbridge M., Holdaas H., Jardine A.G. Pulse pressure: A risk factor for renal transplant failure or a useful therapeutic target? *Transplantation.* 2019; 103 (4): 662–3. DOI: 10.1097/TP.0000000000002441
 23. Böckmann I., Lischka J., Richter B., Deppe J., Rahn A., Fischer D.C. et al. FGF23-Mediated Activation of Local RAAS Promotes Cardiac Hypertrophy and Fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (18): 4634. DOI: 10.3390/ijms20184634
 24. Travers J.G., Kamal F.A., Robbins J., Yutzy K.E., Blaxall B.C. Cardiac fibrosis: The fibroblast awakens. *Circ. Res.* 2016; 118 (6): 1021–40. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306565
 25. Tesaro M., Mauriello A., Rovella V., Annicchiarico-Petruzzelli M., Cardillo C., Melino G., Di Daniele N. Arterial ageing: From endothelial dysfunction to vascular calcification. *J. Intern. Med.* 2017; 281 (5): 471–82. DOI: 10.1111/joim.12605
 26. Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G., Thijs L., Den Hond E., Boissel J.P. et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta-analysis of outcome trials. *Lancet.* 2000; 355 (9207): 865–72. DOI: 10.1016/s0140-6736(99)07330-4
 27. Cook N.R., Appel L.J., Whelton P.K. Sodium intake and all-cause mortality over 20 years in the trials of hypertension prevention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68 (15): 1609–17. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.745
 28. Bhatt D.L. Troponin and the J-curve of diastolic blood pressure: When lower is not better. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68 (16): 1723–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.08.007
 29. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., Staessen J.A., Liu L., Dumitrascu D. et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (18): 1887–98. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369
 30. Khan N.A., Rabkin S.W., Zhao Y., McAlister F.A., Park J.E., Guan M. et al. Effect of lowering diastolic pressure in patients with and without cardiovascular disease: Analysis of the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension.* 2018; 71 (5): 840–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.101177
 31. Fuster V. No such thing as ideal blood pressure: A case for personalized medicine. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (25): 3014–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.005

32. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 956: 511–40. DOI: 10.1007/5584_2016_90
33. Durrant J.R., Seals D.R., Connell M.L., Russell M.J., Lawson B.R., Folian B.J. et al. Voluntary wheel running restores endothelial function in conduit arteries of old mice: direct evidence for reduced oxidative stress, increased superoxide dismutase activity and down-regulation of NADPH oxidase. *J. Physiol.* 2009; 587 (Pt 13): 3271–85. DOI: 10.1113/jphysiol.2009.169771
34. Zhao Y., Vanhoutte P.M., Leung S.W. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J. Pharmacol. Sci.* 2015; 129 (2): 83–94. DOI: 10.1016/j.jphs.2015.09.002
35. Wang H., Hartnett M.E. Roles of Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH) Oxidase in angiogenesis: isoform-specific effects. *Antioxidants (Basel)*. 2017; 6 (2): 40. DOI: 10.3390/antiox6020040
36. Te Riet L., van Esch J.H., Roks A.J., van den Meiracker A.H., Danser A.H. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ. Res.* 2015; 116 (6): 960–75. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303587
37. Gureev A.P., Shaforostova E.A., Popov V.N. Regulation of Mitochondrial Biogenesis as a Way for Active Longevity: Interaction Between the Nrf2 and PGC-1 α Signaling Pathways. *Front. Genet.* 2019; 10: 435. DOI: 10.3389/fgene.2019.00435
38. Saxena T., Ali A.O., Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2018; 16 (12): 879–87. DOI: 10.1080/14779072.2018.1540301
39. Paneni F., Diaz Cañestro C., Libby P., Lüscher T.F., Camici G.G. The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69 (15): 1952–67. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.064
40. Niiranen T.J., Kalesan B., Hamburg N.M., Benjamin E.J., Mitchell G.F., Vasan R.S. Relative contributions of arterial stiffness and hypertension to cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *J. Am. Heart. Assoc.* 2016; 5 (11): e004271. DOI: 10.1161/JAHA.116.004271
41. Fleg J.L., Strait J. Age-associated changes in cardiovascular structure and function: a fertile milieu for future disease. *Heart Fail. Rev.* 2012; 17: 545–54. DOI: 10.1007/s10741-011-9270-2
42. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Пожилой пациент с фибрилляцией предсердий: как повысить безопасность антикоагулянтной терапии? *Доктор.Ру.* 2019; 10 (165): 16–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-16-22 [Vorob'eva N.M., Tkacheva O.N. An elderly patient with atrial fibrillation: ways to enhance safety of anticoagulant therapy. *Doctor.Ru.* 2019; 10 (165): 16–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-16-22 (in Russ.).]
43. Жолбаева А.З., Табина А.Е., Голухова Е.З. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске «идеального» маркера. *Креативная кардиология.* 2015; 2: 40–53. DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.04 [Zholbaeva A.Z., Tabina A.E., Golukhova E.Z. Molecular mechanisms of atrial fibrillation: “ideal” marker searching. *Creative Cardiology.* 2015; 2: 40–53. DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.04 (in Russ.).]
44. Dun W., Boyden P.A. Aged atria: Electrical remodeling conducive to atrial fibrillation. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2009; 25: 9–18. DOI: 10.1007/s10840-008-9358-3
45. Бокерия Л.А., Шенгелия Л.Д. Изменения в сердце при фибрилляции предсердий: новые дилеммы и старые проблемы. *Анналы аритмологии.* 2016; 13 (3): 138–47. DOI: 10.15275/annaritm.2016.3.2 [Bockeria L.A., Shengeliya L.D. Changes in the heart associated with atrial fibrillation. Part I. Cardiopathy of atrial fibrillation: new dilemmas and old problems. *Annals of Arrhythmology.* 2016; 13 (3): 138–47. DOI: 10.15275/annaritm.2016.3.2 (in Russ.).]
46. Packer M., McMurray J.J.V. Importance of endogenous compensatory vasoactive peptides in broadening the effects of inhibitors of the renin-angiotensin system for the treatment of heart failure. *Lancet.* 2017; 389 (10081): 1831–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30969-2
47. Pfeffer M.A., Claggett B., Assmann S.F., Boineau R., Anand I.S., Clausell N. et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation.* 2015; 131 (1): 34–42. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255
48. Solomon S.D., Zile M., Pieske B., Voors A., Shah A., Kraigher-Krainer E. et al.; Prospective comparison of ARNI with ARB on Management of heart failure with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: A phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380 (9851): 1387–95. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6
49. Butler J., Hamo C.E., Filippatos G., Pocock S.J., Bernstein R.A., Brueckmann M. et al.; EMPEROR Trials Program. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur. J. Heart. Fail.* 2017; 19 (11): 1390–400. DOI: 10.1002/ejhf.933
50. Dekkers C.C.J., Sjöström C.D., Greasley P.J., Cain V., Boulton D.W., Heerspink H.J.L. Effects of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor dapagliflozin on estimated plasma volume in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21 (12): 2667–73. DOI: 10.1111/dom.13855

Reviews

51. Matsutani D., Sakamoto M., Kayama Y., Takeda N., Horiuchi R., Utsunomiya K. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018; 17 (1): 73. DOI: 10.1186/s12933-018-0717-9
52. Mudaliar S., Alloju S., Henry R.R. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care.* 2016; 39 (7): 1115–22. DOI: 10.2337/dc16-0542
53. Crawford P.A. Refueling the Failing Heart: A Case for Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Cardiac Energy Homeostasis. *JACC Basic Transl. Sci.* 2018; 3 (5): 588–90. DOI: 10.1016/j.jacbts.2018.08.002
54. Packer M. SGLT2 Inhibitors Produce Cardiorenal Benefits by Promoting Adaptive Cellular Reprogramming to Induce a State of Fasting Mimicry: A Paradigm Shift in Understanding Their Mechanism of Action. *Diabetes Care.* 2020; 43 (3): 508–11. DOI: 10.2337/dci19-0074. PMID: 32079684
55. Shigiyama F., Kumashiro N., Miyagi M., Ikehara K., Kanda E, Uchino H., Hirose T. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017; 16 (1): 84. DOI: 10.1186/s12933-017-0564-0
56. Lambadiari V., Pavlidis G., Kousathana F, Maratou E., Georgiou D., Andreadou I. et al. Effects of different antidiabetic medications on endothelial glycocalyx, myocardial function, and vascular function in type 2 diabetic patients: One year follow-up study. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (7): 983. DOI: 10.3390/jcm8070983
57. Lee T.M., Chang N.C., Lin S.Z. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic. Biol. Med.* 2017; 104: 298–310. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035
58. Habibi J., Aroor A.R., Sowers J.R., Jia G., Hayden M.R., Garro M. et al. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017; 16 (1): 9. DOI: 10.1186/s12933-016-0489-z