

**ՀՀ ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԳԻՏՈՒԹՅԱՆ ՆԱԽԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆ
ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ
ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ**

Սահակյան Լաուրա Գագիկի

**ԽՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ՍՐՏԱՅԻՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՄԲ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ
ՍՐՏԱՄԿԱՆԻ ՌԵՄՈՂԵԼԱՎՈՐՄԱՆ ՑՈՑԱՆԻՇՆԵՐԻ
ՓՈԽԿԱՊԱԿՑՎԱԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀՈՄՈՐԱԼ ՄԱՐԿԵՐՆԵՐԻ ՀԵՏ**

**Ատենախոսություն
ԺԴ.00.04 Սրտաբանություն
մասնագիտությամբ**

**բժշկական գիտությունների
թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման**

Գիտական ղեկավար՝ բ.գ.դ. պրոֆեսոր Հ.Ս. Սիսակյան

Երևան 2016

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ.....	5
ԳԼՈՒԽ 1. ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆ.....	13
1.1. Նեյրոհումորալ գերակտիվացման դերը սրտային անբավարարության և սրտի ռեմոդելավորման հարաճման գործընթացում.....	13
1.1.1. Էնդոթելին 1-ի նշանակությունը ԽՍԱ զարգացման գործընթացում	15
1.1.2. Ազոտի օքսիդի նշանակությունը ԽՍԱ զարգացման գործընթացում ...	19
1.1.3. 1-ին տիպի պրոկոլագենային պրոպեպտիդի նշանակությունը ԽՍԱ զարգացման գործընթացում.....	22
1.1.4. Ուռուցքի նեկրոզի ալֆա-գործոնի նշանակությունը ԽՍԱ զարգացման գործընթացում.....	25
1.2. Փորոքների ռեմոդելավորման ախտաֆիզիոլոգիան.....	30
1.3. ԽՍԱ ախտաֆիզիոլոգիայի սեռային տարբերությունները.....	35
1.4. ԽՍԱ հիվանդների ֆունկցիոնալ կարողությունների որոշումը.....	37
ԳԼՈՒԽ 2. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ.....	40
2.1. Հետազոտության նյութը.....	40
2.2. Գործիքային և լաբորատոր հետազոտությունների բնութագիրը.....	42
2.3. Տվյալների վիճակագրական վերլուծությունը.....	43
ԳԼՈՒԽ 3. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ.....	44
3.1. Հիվանդների և հսկիչ խմբի էխոսրտագրագան և լաբորատոր տվյալների վերլուծությունը.....	44
3.2. Սեռերի համեմատական վերլուծությունը հիվանդների խմբում.....	47
3.3. Կենսամարկերների համեմատական վերլուծությունը.....	49
ԳԼՈՒԽ 4. ԿԵՆՍԱՄԱՐԿԵՐՆԵՐԻ ՀԱՄԱԴՐԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՐԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ԷԽՈՍԳ և 6 ՐՈՊԵ ՔԱՅԼՔԻ ԹԵՍՏԻ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՀԵՏ.....	53
4.1. Էնդոթելին 1-ի փոխկապակցվածությունը ԷխոՍԳ և ֆիզիկական տանելիության ցուցանիշների հետ.....	53

4.2. P1NP կենսամարկերի հարաբերակցությունը ռեմոդելավորման ԷխսՍԳ ցուցանիշների և ֆիզիկական տանելիության հետ.....	57
4.3. Աջ փորոքի ռեմոդելավորման փոխկապակցվածությունը ազոտի օքսիդի և ՈւՆԳ-ալֆայի հետ.....	62
4.4. ԱՕ և ՈւՆԳ-ալֆայի փոխկապակցվածությունը ՁՓ ռեմոդելավորման և 6ՐՔԹ ցուցանիշների հետ.....	64
4.5. Արտամզման ֆրակցիայի հարաբերակցությունը էխոսրտագրական ցուցանիշների, կենսամարկերների և ֆիզիկական տանելիության հետ.....	70
4.6. Ձախ փորոքի արտամզման ֆրակցիայի կանխորոշիչ նշանակությունը ԽՍԱ հիվանդների մոտ.....	71
ԳԼՈՒԽ 5. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄ.....	72
ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ.....	85
ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ.....	86
ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ.....	87

ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐԻ ՑԱՆԿ

6 ՐՔԹ	6 թույլ տևողությամբ քայլքի թեստ
P1NP	N-տերմինալ 1-ին տիպի պրոկոլագենային պրոպեպտիդ
PIP	I տիպի պրոկոլագեն
ԱԵՖ	ադենոզինեոֆոսֆատ
ԱՓ ԱՀԶ	աջ փորոքի առաջահետին չափ
ԱՓՖ	անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտ
ԱՕ	ազոտի օքսիդ
ԱՖ	արտամղման ֆրակցիա
ԳԵՖ	գուանոզինեոֆոսֆատ
ԴԿՄՊ	դիլատացիոն կարդիոմիոպաթիա
ԴՍԱ	դիաստոլիկ սրտային անբավարարություն
ԷԱՕՍ	էնդոթելիալ ազոտի օքսիդի սինթազա
Էթ-1	էնդոթելին 1
ԷխոՍԳ	էխոսրտագրություն
ԻԱՕՍ	ինդուկցվող ազոտի օքսիդի սինթազա
ԻԼ-1	ինտերլեյկին 1
ԻԿՄՊ	իշեմիկ կարդիոմիոպաթիա
ԽՍԱ	խրոնիկական սրտային անբավարարություն
ՁՓ ՎԴԶ	ձախ փորոքի վերջնադիաստոլիկ չափ
ՆԱՕՍ	նեյրոնային ազոտի օքսիդի սինթազա
ՍԱ	սրտային անբավարարություն
ՍԻՀ	սրտի իշեմիկ հիվանդություն
ՑԱՄՖ	ցիկլիկ ադենոզին մոնոֆոսֆատ
ՑԳՄՖ	ցիկլիկ գուանոզին մոնոֆոսֆատ
ՈւՆԳ-ալֆա	ուռուցքի նեկրոզի ալֆա-գործոն
ՖԴ	ֆունկցիոնալ դաս

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Թեմայի արդիականությունը

Սրտային անբավարարությունը բարդ կլինիկական համախտանիշ է, որն առաջանում է փորոքների արյունալեցման կամ արտամղման կառուցվածքային կամ ֆունկցիոնալ բնույթի խանգարումների հետևանքով [183]: Չնայած վերջին քսանամյակի դեղորայքային բուժման ձեռքբերումներին, խրոնիկական սրտային անբավարարությունը օժտված է բարձր մահացությամբ [147]: Չարգացած երկրների հասուն բնակչության մոտավորապես 1-2% տառապում է սրտային անբավարարությամբ, իսկ 70-ից բարձր տարիքային խմբում առկա է դրա տարածվածության աճ $\geq 10\%$ [121]: Չնայած սրտային անբավարարության ապրելիությունը բարելավվել է, ախտորոշումը հաստատելուց 5 տարի անց մահացության բացարձակ ցուցանիշը կազմում է 50% [105, 148]: Գոյություն չունի սրտային անբավարարության ախտորոշման եզակի մեթոդ, քանի որ կլինիկական ախտորոշումը հիմնականում հիմնված է մանրամասն անամնեզի, ֆիզիկալ լաբորատոր և գործիքային հետազոտության մեթոդների վրա [183]:

Նեյրոհումորալ գերակտիվացումը զգալի ախտաֆիզիոլոգիական դեր է կատարում սրտամկանի ռեմոդելավորման, ֆիբրոզի, ինչպես նաև խրոնիկական սրտային անբավարարության հարաճման գործընթացում [12, 93]: Ըստ Ամերիկյան սրտաբանների ասոցիացիայի ուղեցույցերի (2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure) [183] հետևյալ առկայությամբ ամբուլատոր հիվանդների մոտ ուղեղային նատրիումուրետիկ պեպտիդի (BNP) կամ N-տերմինալ նախա-B-տիպի նատրիումուրետիկ պեպտիդի (NT-proBNP) գնահատումը [41, 103] օգտակար է ՍԱ ախտորոշմանը վերաբերող կլինիկական որոշումներ կայացնելու համար [69, 126] հատկապես կլինիկական անորոշության պայմաններում (I դաս, ապացուցողական մակարդակ A) [145, 164, 171]: Ըստ վերոնշյալ ուղեցույցերի այլ կլինիկորեն հասանելի թեստերի կատարումը, ինչպիսիք են սրտամկանի վնասման [79, 81] կամ ֆիբրոզի [16,

107] կենսամարկերների որոշումը, կարող է կիրառվել ԽՍԱ հիվանդների ռիսկի աստիճանի գնահատման նպատակով (IIb դաս, ապացուցողական մակարդակ B) [155, 166]:

Խրոնիկական սրտային անբավարարությունն իրենից ներկայացնում է հարաճուն հիվանդություն, իսկ նեյրոհումորալ գերակտիվացումը կարևոր դեր է կատարում ԽՍԱ պաթոգենեզում: Սրտային անբավարարությունը հետևանք է ոչ միայն սրտամկանի գերբեռնվածության կամ վնասման, այլ նաև իրենից ներկայացնում է նեյրոհումորալ, բորբոքային և կենսաքիմիական փոփոխությունների բարդ փոխազդեցություն, որը ներգործում է ինչպես սրտամկանի բջիջների վրա, այնպես էլ սրտամկանի ինտերստիցիալ հյուսվածքի վրա [22]: Բազմաթիվ հետազոտություններում ցույց է տրված, որ ԽՍԱ հարաճման ընթացքում տեղի է ունենում ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոնային և սիմպաթիկ համակարգերի գերակտիվացում, որը վերջին տարիներին զարգացրեց նեյրոհումորալ գերակտիվության ընկճման ֆարմակոթերապևտիկ մոտեցումը ԽՍԱ բուժման գործընթացում [23, 66, 95]:

Բազմաթիվ ռանդոմիզացված կլինիկական հետազոտություններ ցույց տվեցին, որ բետա-ադրենապաշարիչներով, անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտի ներհակորդներով, անգիոտենզինային ընկալիչների անտագոնիստներով, միներալոկորտիկոիդային ընկալիչների բլոկատորներով տևական բուժումը նվազեցնում է սրտանոթային մահացությունը և բարելավում է սրտային անբավարարության կլինիկական ընթացքը [23, 38, 67]:

Բացի վերոնշյալ նեյրոհումորալ գերակտիվացումից ԽՍԱ ժամանակ նկատվում է նաև տեղային հումորալ գործոնների գերակտիվացում, բորբոքային և հակաբորբոքային ցիտոկինների ֆիզիոլոգիական փոխհարաբերության խանգարում, այլ անոթասեղմիչ գործոնների գերակտիվացում: Բազմաթիվ ֆերմենտներ, հորմոններ, կենսաբանական նյութեր, սրտամկանի սթրեսի և թերֆունկցիայի, ինչպես նաև վնասման մարկերներ, որոնց կարելի է միասին անվանել կենսամարկերներ, աճող կլինիկական նշանակություն են ձեռք բերում

վերջին տարիներին: Ներկայումս էնդոգեն անոթաակտիվ գործոնների կլինիկական նշանակությունը ենթարկվում է լայնածավալ ուսումնասիրությունների [51]:

Վերջին երկու տասնամյակների հետազոտությունները հստակորեն ցույց են տվել բորբոքային գերակտիվության կարևոր պաթոգենետիկ նշանակությունը ԽՍԱ հարաճման գործընթացում [165]: Կան որոշակի կլինիկական տվյալներ, որոնք ցույց են տալիս որոշ ցիտոկինների բարձր խտության առկայությունը արյան պլազմայում ԽՍԱ հիվանդների մոտ, սակայն ցիտոկինների գերակտիվության ընկճմանն ուղղված ֆարմակոթերապևտիկ միջամտությունները առ այսօր կատարված կլինիկական հետազոտություններում չեն դրսևորվել հիվանդության կլինիկական ընթացքի և կանխատեսման լավացմամբ [67, 96]: Մի շարք հետազոտություններում ցույց է տրված էնդոթելի, ազոտի օքսիդի, ուռուցքի նեկրոզի ալֆա-գործոնի ակտիվության բարձրացումը ԽՍԱ ժամանակ [6, 17, 42]:

Ուշադրության է արժանի դիաստոլիկ սրտային անբավարարության զարգացման գործընթացում սրտամկանի կոլագենի վերարտադրողության խանգարումների դերը, որը կարող է նպաստել դիաստոլիկ ռեֆրակտիվ խանգարմանը: Առկա են տվյալներ, որ պրոկոլագեն 1-ի և պրոկոլագեն 3-ի ամինոտերմինալ պրոպեպտիդների խտությունը բարձր է դիաստոլիկ սրտային անբավարարությամբ հիվանդների արյան պլազմայում [115]: Ինչպես ցույց են տալիս հետազոտությունները, պրոկոլագենի արտահայտված սինթեզ, ուստի նաև սրտամկանի ֆիբրոզ նկատվում է ինչպես ձախ փորոքի պահպանված սիստոլիկ ֆունկցիայով սրտային անբավարարության դեպքում, այնպես էլ նվազած սիստոլիկ ֆունկցիայի դեպքում [85]: Ներկայումս, սակայն մնում է չպարզաբանված պրոկոլագենի տարբեր տեսակների սինթեզի ակտիվացման դերը սիստոլիկ սրտային անբավարարության հարաճման գործընթացում և սրտամկանի ռեմոդելավորման պաթոգենեզում: Կարելի է ենթադրել, որ ռեմոդելավորման հարաճման ընթացքում տեղի է ունենում պրոկոլագենի

տարբեր տեսակների սինթեզի և քայքայման գործընթացների փոփոխություններ, որոնք նպաստում են ֆիբրոզի զարգացմանը: ԽՍԱ հիվանդների մոտ պրոկոլագենային պրոպեպտիդների ակտիվության և ռեմոդելավորման ցուցանիշների հետ նրանց փոխկապակցվածության գնահատումը հնարավոր նոր պարզաբանումներ կարող է մտցնել ԽՍԱ պաթոգենեզի ուսումնասիրման մեջ, ինչպես նաև կարող է նպաստել նոր ֆարմակոլոգիական մոտեցումների զարգացմանը:

Անոթային էնդոթելը կարևոր դեր է կատարում անոթային ֆունկցիայի կարգավորման մեջ՝ արտազատելով բազմաթիվ կենսաբանորեն ակտիվ նյութեր, որոնք մասնակցում են անոթային տոնուսի, բջիջների աճի, բորբոքման, թրոմբոզի և հեմոստազի կարգավորմանը:

Անոթային էնդոթելի դիսֆունկցիան նպաստում է մի շարք սրտանոթային հիվանդությունների հարաճման գործընթացին և սերտորեն կապված է խրոնիկական սրտային անբավարարության կլինիկական դրսևորումների հետ աթերոսկլերոզով և զարկերակային հիպերտենզիայով հիվանդների մոտ: Ուստի շատ կարևոր է էնդոթելիալ դիսֆունկցիայի մեխանիզմների բացահայտումը և էնդոթել-պաշտպանիչ ազդեցությամբ նոր դեղորայքային միջամտությունների մշակումը:

Բազմաթիվ կենսամարկերներ կարող են կարևոր տեղեկատվություն տրամադրել սրտային անբավարարության պաթոգենեզի կամ ՍԱ բարձր ռիսկ ունեցող անձանց հայտնաբերման կամ ռիսկի գնահատման վերաբերյալ, ինչպես նաև ՍԱ ախտորոշման կամ բուժման արդյունավետության գնահատման վերաբերյալ: Կենսամարկերները կարող են նաև իրենց հերթին հանդես գալ որպես ռիսկի գործոն, ուստի նաև որպես ԽՍԱ բուժման թիրախ հանդիսանալ:

Համալիր գրականության վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ ներկայումս դեռ ոչ լիարժեք ուսումնասիրված է մնում մի շարք հումորալ անոթաակտիվ գործոնների դերը և կլինիկական նշանակությունը խրոնիկական սրտային անբավարարության հարաճման գործընթացում:

Հետազոտության նպատակը՝

Ուսումնասիրել որոշ անոթաակտիվ, ցիտոկինային, կախեկտիկ հումորալ գործոնների փոխկապակցվածությունը սրտամկանի կառուցվածքային ձևախախտման հետ խրոնիկական սրտային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ և այդ գործոնների ախտածին նշանակությունը սրտի ռեմոդելավորման հարաճման գործընթացում:

Վերոնշյալ նպատակն իրականացնելու համար մեր կողմից առաջադրվել են հետևյալ խնդիրները՝

1. Ուսումնասիրել էնդոթելին 1-ի, ազոտի օքսիդի, N-տերմինալ 1-ին տիպի պրոկոլագենային պրոպեպտիդի, ուռուցքի նեկրոզի ալֆա-գործոնի մակարդակը խրոնիկական սրտային անբավարարությամբ հիվանդների արյան պլազմայում:
2. Ուսումնասիրել վերոնշյալ գործոնների մակարդակի բարձրացման սեռային տարբերությունները խրոնիկական սրտային անբավարարության դեպքում:
3. Ուսումնասիրել վերոնշյալ գործոնների փոխկապակցվածությունը սրտի ռեմոդելավորման հետևյալ ցուցանիշների՝ ձախ փորոքի վերջնադիաստոլիկ չափի, ձախ փորոքի արտամղման ֆրակցիայի, աջ փորոքի առաջահետին չափի հետ կորելյացիոն վերլուծության միջոցով:
4. Ուսումնասիրել վերոնշյալ գործոնների փոխկապակցվածությունը 6 ռոպե տևողությամբ քայլքի թեստի հետ:

Նյութատեխնիկական բազա՝

- Համալսարանական թիվ 1 հիվանդանոցային համալիրի ընդհանուր և ինվազիվ սրտաբանության կլինիկայում ԽՍԱ հիվանդների և հսկիչ խմբի կլինիկական և գործիքային հետազոտություններ (էխոսրտագրություն)

- Համալսարանական «Մուրացան» հիվանդանոցի լաբորատորիա՝ իմունաֆերմենտային հետազոտություններ:

Աշխատանքի գիտական նորույթը

- Ցույց է տրված ազոտի օքսիդի և N-տերմինալ 1-ին տիպի պրոկոլազենային պրոպեպտիդի զգալի բարձրացումը խրոնիկական սրտային անբավարարության ժամանակ:
- Ուսումնասիրվել և պարզաբանվել է որոշ նեյրոհումորալ կենսամարկերների գերակտիվացման փոխկապակցվածությունը սրտամկանի ռեմոդելավորման ցուցանիշների հետ: Ապացուցվել է ուռուցքի նեկրոզի ալֆա-գործոնի և ազոտի օքսիդի դերը աջ փորոքի ռեմոդելավորման գործընթացում:
- Հայտնաբերվել է, որ արտամղման ֆրակցիայի իջեցման աստիճանը փոխկապակցված չէ էնդոթելին 1-ի, ազոտի օքսիդի, N-տերմինալ 1-ին տիպի պրոկոլազենային պրոպեպտիդի, ուռուցքի նեկրոզի ալֆա-գործոնի մակարդակի հետ:
- Ցույց է տրված, որ խրոնիկական սրտային անբավարարությամբ կանանց մոտ առկա է էնդոթելին 1-ի և N-տերմինալ 1-ին տիպի պրոկոլազենային պրոպեպտիդի ավելի բարձր մակարդակ տղամարդկանց համեմատ, այսինքն առկա են վերոնշյալ հումորալ մարկերների բարձրացման սեռային տարբերություններ:

Գործնական նշանակությունը

- Ստացված արդյունքների տվյալները կարող են կիրառվել գործնական սրտաբանության մեջ ԽՍԱ հիվանդների սրտամկանի ռեմոդելավորումը կանխատեսող նոր հումորալ մարկերների գնահատմամբ:

- Ստացված արդյունքների տվյալները կարող են կիրառվել խրոնիկական սրտային անբավարարությամբ հիվանդների սրտի ռեմոդելավորումը կանխող բուժական նոր մոտեցումների զարգացման նպատակով:
- Սրտային անբավարարության բուժման արդյունավետությունը կարող է գնահատվել ուսումնասիրված կենսամարկերների կոնցենտրացիայի փոփոխության հսկողության միջոցով:
- Հումորալ մարկերների մակարդակի բարձրացման և ռեմոդելավորման ցուցանիշների սեռային տարբերությունները պետք է հաշվի առնվեն սրտային անբավարարության բուժման մոտեցումներում՝ ելնելով անոթային տոնուսի կարգավորման, ֆիբրոզի և ռեմոդելավորման գործընթացների առանձնահատկություններից կանանց և տղամարդկանց մոտ:

Ատենախոսության նախնական փորձաքննություն

Ատենախոսության հիմնական դրույթները ներկայացվել և քննարկվել են՝

- Սրտաբանների Եվրոպական Միության «Սրտային անբավարարություն» 2013թ. (HEART FAILURE congress 2013 Լիսաբոն, Պորտուգալիա) և 2014թ. (HEART FAILURE congress 2014 Աթենք, Հունաստան) համաժողովներին:
- Հայաստանի սրտաբանների X վեհաժողովին, 15-17 ապրիլ, 2015թ, որի արդյունքում աշխատանքը ճանաչվել է հաղթող «Երիտասարդ գիտնականների» մրցույթում:

Հրապարակումներ

Ատենախոսության թեմայով հայրենական և միջազգային պարբերականներում տպագրվել է 9 գիտական աշխատանք՝ 7 գիտական հոդված, որից 3-ը առանց համահեղինակների և 2 թեզիս:

Ատենախոսության հիմնական դրույթները

- Խրոնիկական սրտային անբավարարության ժամանակ էնդոթելին 1-ի, ազոտի օքսիդի, N-տերմինալ 1-ին տիպի պրոկոլագենային պրոպեպտիդի, ուռուցքի նեկրոզի ալֆա-գործոնի մակարդակի բարձրացման գնահատումը
- Վերոնշյալ կենսամարկերների մակարդակի գնահատումը սեռերի համեմատական վերլուծությամբ հիվանդների խմբում
- Կենսամարկերների և սրտի ռեմոդելավորման էխոսրտագրական ցուցանիշների համադրական վերլուծության գնահատումը
- Կենսամարկերների և 6 թույն տևողությամբ քայլքի թեստի համեմատական վերլուծության գնահատումը
- Ձախ փորոքի արտամղման ֆրակցիայի իջեցման համեմատական վերլուծության գնահատումը կենսամարկերների մակարդակի բարձրացման աստիճանի հետ

ԳԼՈՒԽ 1

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆ

1.1. Նեյրոհումորալ գերակտիվացման դերը սրտային անբավարարության և սրտի ռեմոդելավորման հարաճման գործընթացում

Բազմաթիվ հետազոտություններում ցույց է տրված, որ ԽՍԱ հարաճման ընթացքում տեղի է ունենում ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոնային և սիմպաթիկ համակարգերի գերակտիվացում, որը վերջին տարիներին զարգացրեց նեյրոհումորալ գերակտիվության ընկճման ֆարմակոթերապևտիկ մոտեցումը ԽՍԱ բուժման մեջ [67, 95]:

Բացի վերոնշյալ նեյրոհումորալ գերակտիվացումից ԽՍԱ ժամանակ նկատվում է նաև տեղային հումորալ գործոնների գերակտիվացում [10, 40] բորբոքային և հակաբորբոքային ցիտոկինների ֆիզիոլոգիական փոխհարաբերության խանգարում, այլ անոթասեղմիչ գործոնների գերակտիվացում [65]: Այդ կենսամարկերների ակտիվացումը կարող է արտացոլել ՍԱ տարբեր ախտաֆիզիոլոգիական գործընթացներ, ինչպիսիք են սրտամկանի պատի լարվածությունը, հեմոդինամիկ խանգարումները, բորբոքումը, միոցիտների վնասումը, նեյրոհումորալ վերակարգավորումը և սրտամկանի ռեմոդելավորումը: Վերջին երկու տասնամյակների հետազոտությունները հստակորեն ցույց են տվել բորբոքային գերակտիվության կարևոր պաթոգենետիկ նշանակությունը ԽՍԱ հարաճման գործում:

Կան որոշակի կլինիկական տվյալներ, որոնք ցույց են տալիս որոշ անոթաակտիվ նյութերի և ցիտոկինների բարձր կոնցենտրացիան արյան պլազմայում ԽՍԱ հիվանդների մոտ, սակայն դրանց գերակտիվության ընկճմանն ուղղված ֆարմակոթերապևտիկ միջամտությունները առ այսօր կատարված կլինիկական հետազոտություններում հուսահատող են [17, 67, 96]: Առկա են նաև մի շարք հետազոտություններ, որոնք ուսումնասիրում են նախաբորբոքային ցիտոկինների և անոթաակտիվ նյութերի (էնդոթելին 1,

ազոտի օքսիդ, ուռուցքի նեկրոզի ալֆա-գործոն, պրոկոլագեն) դերը ԽՍՀ զարգացման և հարաճման գործընթացում [85, 160]:

Նեյրոհումորալ ակտիվացումը համարվում է հարմարողական գործընթաց, որն ակտիվանում է սրտի արտամղման իջեցման հետևանքով [165]: Դրա նպատակն է կենսական կարևոր օրգանների արյունամատակարարման պահպանումը և ծայրամասային արյունամատակարարման ապահովումը: Այդ ակտիվացած մեխանիզմն ունի կարճաժամկետ հարմարողական նշանակություն, սակայն թերհարմարողական է երկարաժամկետ գործընթացներում:

Գոյություն ունեն մի շարք կարգավորող սպիտակուցներ և հորմոններ, որոնց ակտիվացումը ԽՍՀ ժամանակ բերում է անոթների սեղմման, ջրի պահման և բջիջների աճին և պրոլիֆերացիային: Կան նաև հակակարգավորող սպիտակուցներ, որոնց արտադրությունը փորձում է կոմպենսացնել թերհարմարողական ազդեցությունները: Նրանց ազդեցությունը բերում է անոթների լայնացման, հեղուկների պահման նվազեցման և բջիջների աճի և պրոլիֆերացիայի իջեցման: Չնայած վերոնշյալ երկու հակառակ ազդեցությամբ սպիտակուցների և հորմոնների հավասարակշռությունը հանգեցնում է ԽՍՀ կայունացմանը, դեռևս չկան ուղղակի ապացույցներ, որ նեյրոհումորալ ակտիվացումն անմիջական դեր ունի ԽՍՀ հարաճման գործընթացում [149]:

Անոթային էնդոթելը կարևոր դեր է կատարում անոթային ֆունկցիայի կարգավորման մեջ՝ արտազատելով մեծ քանակի կենսաբանորեն ակտիվ նյութեր, որոնք մասնակցում են անոթային տոնուսի, բջիջների աճի, բորբոքման, թրոմբոզի և հեմոստազի կարգավորմանը [165, 182]: Անոթային էնդոթելի դիսֆունկցիան մասնակցում է սրտանոթային հիվանդությունների զարգացման գործընթացում և սերտորեն կապված է ԽՍՀ կլինիկական դրսևորումների հետ աթերոսկլերոզով և զարկերակային հիպերտենզիայով հիվանդների մոտ: Ուստի մի շարք հետազոտողների կարծիքով շատ կարևոր է էնդոթելիալ դիսֆունկցիայի մեխանիզմների բացահայտումը և նոր դեղորայքային միջամտությունների մշակումը:

Էնդոթելիալ ֆունկցիայի և օրգանիզմում հարմարողական անոթային կարգավորման գործընթացում կարևոր դեր են կատարում անոթաակտիվ գործոնները:

1.1.1. Էնդոթելին 1-ի նշանակությունը ԽՍԱ զարգացման գործընթացում

Էնդոթելին 1-ը ամինաթթու է, որն արտադրվում է անոթի էնդոթելի կողմից Էնդոթելին փոխարկող ֆերմենտի կողմից, որը հայտնաբերվում է Էնդոթելիալ բջջի թաղանթի վրա [1]: Էթ-1 առաջացումը և արտազատումը խթանվում է անգիոտենզին II, հակամիզամուղ հորմոնի, թրոմբինի, ցիտոկինների կողմից: Էթ-1 արտազատումը արգելակվում է պրոստացիկլինի և ազոտի օքսիդի կողմից [17]: Արտազատվելով Էնդոթելիալ բջջի կողմից՝ Էթ-1 կապվում է թիրախ հյուսվածքների ընկալիչների հետ (անոթի հարթ մկաններ) [102]: Գոյություն ունեն երկու տեսակի Էթ-1 ընկալիչներ՝ Էթ-A և Էթ-B: Բնականոն պայմաններում անոթներում գերիշխում են Էթ-A ընկալիչները, որոնք Էթ-1 ազդեցությամբ բերում են անոթների կծկման: Բացի անոթի հարթ մկաններում առկա Էթ-A և Էթ-B ընկալիչների՝ Էթ-B ընկալիչները հայտնաբերվում են նաև Էնդոթելի վրա: Էթ-1, արտազատումից հետո, կարող է կապվել անոթի հարթ մկանների Էթ-A և Էթ-B ընկալիչների հետ և պարակրին մեխանիզմով ատաջացնել անոթակծկանք [101]: Սակայն Էթ-1 կապվելով Էնդոթելիալ Էթ-B ընկալիչների հետ՝ բերում է ազոտի օքսիդի արտազատման խթանման: Ուստի աուտոկրին մեխանիզմով հարթ մկանների ընկալիչների խթանման բացակայության դեպքում առաջանում է անոթի լայնացում:

Էթ-1 մակարդակը արյան պլազմայում բարձրանում է տարբեր ախտաֆիզիոլոգիական վիճակներում, ինչպիսիք են զարկերակային հիպերտենզիան, աթերոսկլերոզը, սրտամկանի ինֆարկտը և կանգային սրտային անբավարարությունը [76]: Էթ-1 ազդեցությունը ԽՍԱ ժամանակ լայնորեն ուսումնասիրվել է տարբեր հետազոտություններում [11, 182]: Որոշ փորձարարական հետազոտություններ ցույց են տվել, որ ԽՍԱ ժամանակ Էթ-1

մակարդակի բարձրացումը կապված է ԽՍԱ ֆունկցիոնալ դասի և հեմոդինամիկ փոփոխությունների հետ [77, 177]: Ինչպես ցույց է տվել Y.Iwanaga և համահեղինակների հետազոտությունը սրտային անբավարարությամբ առնետների մոդելի վրա, Էթ-1 մակարդակը բարձրանում է արյան պլազմայում և սրտամկանում ձախ փորոքի սիստոլիկ ֆունկցիայի իջեցման հարաճմանը զուգընթաց [84]: Այս հետազոտությունը ցույց է տվել, որ Էթ-1 առաջացումն արագանում է ձախ փորոքի հիպերտրոֆիայից դեպի սրտային անբավարարության անցման ժամանակ: Հարց է առաջանում, թե ինչպես է Էթ-1 տեղային ազդեցությունը վատթարացնում սրտի ֆունկցիան:

Առկա են մի շարք հետազոտություններ, որոնք ցույց են տալիս, որ բետա-ադրեներգիկ համակարգի ակտիվացումը և ընկճող G սպիտակուցի ավելացումը տեղի է ունենում սրտային անբավարարությանն անցման փուլում կենդանիների մոդելի վրա [82, 90]: Սրտանոթային համակարգում առկա է ազդանշան փոխակերպող մի քանի մեխանիզմ: Կարևոր տեղ է զբաղեցնում սրտում առկա G սպիտակուց միջնորդավորված ուղին [90]: G սպիտակուցները կապված են ադենիլատցիկլազա ֆերմենտի հետ, որն ապաֆոսֆորիլացնում է ադենոզինեոֆոսֆատը՝ ձևավորելով ցիկլիկ ադենոզին մոնոֆոսֆատ: G խթանող սպիտակուցի ակտիվացումը բետա-ադրենալնկալիչների միջոցով ավելացնում է ՅԱՄՖ-ը՝ խթանելով ադենիլատցիկլազան, որն ակտիվացնում է պրոտեին-կինազան և առաջացնում է կալցիումի ներթափանցման ավելացում դեպի բջիջ L տիպի կալցիումական անցուղիները ֆոսֆորիլացնելու և ակտիվացնելու միջոցով: Բարձրանում է նաև կալցիումի արտազատումը սրտամկանի բջիջներում սարկոպլազմային ցանցի կողմից: Այսպիսով, այս մեխանիզմի շնորհիվ բարձրանում է սրտի կծկողականությունը, կծկման հաճախականությունը, հաղորդականությունը և թուլացման արագությունը:

Ընկճող G սպիտակուցի ակտիվացումը ընկճելով ադենիլատցիկլազան՝ իջեցնում է ՅԱՄՖ մակարդակը և կալցիումի մուտքը դեպի բջիջ, որը բերում է կծկողականության իջեցման [57]:

Ի հակադրություն այն տվյալների, որ բնականոն վիճակում Էթ-1 ունի դրական ինոտրոպ ազդեցություն սրտամկանի վրա [88], K. Ono և համահեղինակները ցույց ցույց են տվել, որ բետա-ադրեներգիկ դրոման պայմաններում, ինչը տեղի է ունենում ԽՍԱ ժամանակ, Էթ-1 ցուցաբերել է ընկճող G սպիտակուց միջնորդավորված բացասական ինոտրոպ ազդեցություն սրտամկանի բջիջների վրա [128]: Սրտային հիվանդությունների ժամանակ տեղի է ունենում բետա-ադրենալնկալիչների զգայնության իջեցում, ուստի նաև իջնում է սիմպաթիկ ազդեցության հանդեպ ինոտրոպ պատասխանը: Բետա-ադրենալնկալիչների և խթանող G սպիտակուցների տարանջատումը բերում է ադենիլատցիկլազայի ակտիվացման խանգարման: Ընդ որում սրտային Էթ-1 ազդեցությունը ձախ փորոքի սիստոլիկ դիսֆունկցիայի առաջացման գործընթացում առավել արտահայտված է, քան արյան պլազմայի Էթ-1 ազդեցությունը:

Բացի անոթասեղմիչ և սրտախթանիչ ազդեցություններից՝ Էթ-1 ունի նաև անուղղակի ազդեցություն սրտանոթային համակարգի վրա: Այն խթանում է ալդոստերոնի և նախասրտային նատրիուրետիկ պեպտիդի արտազատումը, նվազեցնում երիկամային արյունահոսքը և կծիկային ֆիլտրացիայի արագությունը [11]:

Էթ-1 մասնակցում է զարկերակային հիպերտենզիայի, պսակային անոթակծկանքի և սրտային անբավարարության պաթոգենեզում: Վերջինիս դեպքում այն արտազատվում է թուլացող սրտամկանի կողմից և բերում կալցիումով գերբեռնվածության և հիպերտրոֆիայի [96]:

A. Agapitov և համահեղինակների կողմից կատարված աշխատանքում վերլուծության է ենթարկվել էնդոթելինային համակարգի, անոթասեղմիչ գործոնների և վազոպրեսինի նշանակությունը ԽՍԱ հարաճման գործընթացում [1]: Ելնելով մի շարք հետազոտությունների տվյալներից՝ հեղինակը գալիս է այն եզրակացության, որ էնդոթելինային ընկալիչների անտագոնիստները կարող են բարենպաստ դեր խաղալ ԽՍԱ հարաճման կանխման գործընթացում:

Էնդոթելինային ընկալիչների անտագոնիստները իջեցնում են մահացությունը և բարելավում հեմոդինամիկան սրտային անբավարարության փորձարարական մոդելներում [33, 122]: 1996թ. և հետագա հետազոտություններում ԽՍԱ նախակլինիկական մոդելի վրա ցույց տրվեց, որ Էնդոթելինային ընկալիչների ընկճումը բերում է սրտապաշտպան ազդեցության [154, 181]:

Չնայած նախակլինիկական համոզիչ տվյալների՝ Էնդոթելինային ընկալիչների ընկճումը ցույց չտվեց բարենպաստ ազդեցություն ԽՍԱ կլինիկական հետազոտություններում [38]: Ի հակառակ կենդանիների մասնակցությամբ հետազոտությունների, ԽՍԱ կլինիկական հետազոտություններում հիվանդները սովորաբար ստանում են բուժում նաև այլ ԽՍԱ դեղամիջոցներով (անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտի պաշարիչներ, ադրենալնկալիչների պաշարիչներ), որոնք հնարավոր փոխազդեցություն են ունենում Էթ-Ա ընկալիչների ներհակորդների հետ [4]: Ի հայտ եկան նաև հակասական տվյալներ նաև սրտի վրա արտասրտային Էթ-Ա ընկալիչների ազդեցության վերաբերյալ: Էթ-Ա ընկալիչներ հայտնաբերվում են նաև սիմպաթիկ նեյրոններում, որոնք նյարդավորում են սիրտը և արտազատում են նորադրենալին [83, 102]: L. Lehmann և համահեղինակների հետազոտությունը մկների մոդելի վրա ցույց տվեց, որ սիմպաթիկ նեյրոնների, այլ ոչ սրտային Էթ-Ա ընկալիչներն են նպաստում սրտի ռեմոդելավորմանը [101]: Ընդ որում Էթ-Ա ընկալիչներն ավելի մեծ քանակությամբ հայտնաբերվում են սիմպաթիկ նեյրոններում, քան սրտամկանի բջիջներում: Առկա են հետազոտություններ, որտեղ հիվանդների միայն 56%-ն է ստացել բուժում բետա-ադրենապաշարիչներով, ավելի են օգտվել Էթ-Ա ներհակորդներից [123]:

Այսպիսով, այն կլինիկական հետազոտություններում, որտեղ ավելի մեծ քանակությամբ հիվանդներ են ստացել բուժում բետա-ադրենապաշարիչներով, Էթ-Ա ներհակորդների օգտակար ազդեցությունը բացակայել է, ինչը նշանակում է, որ բետա-ադրենապաշարիչները թուլացնում են Էթ-Ա ներհակորդների ազդեցությունը: Ուստի ըստ L. Lehmann-ի և համահեղինակների, Էթ-Ա

ներհակորդների ազդեցությունը ավելի նպաստավոր կլինի այն հիվանդների համար, որոնք ունեն անհատական անտանելիություն բետա-ադրենա-պաշարիչների հանդեպ:

Այսպիսով, չնայած մեծաքանակ հետազոտությունների էթ-1 ազդեցության և հակաէնդոթելինային բուժման վերաբերյալ ստացվել են հակասական տվյալներ: Ուստի անհրաժեշտ են ավելի լայնածավալ հետազոտություններ, որոնք ավելի խորությամբ կգնահատեն դրա նշանակությունը ԽՍԱ հարաճման գործընթացում:

1.1.2.Ազոտի օքսիդի նշանակությունը ԽՍԱ զարգացման գործընթացում

Ազոտի օքսիդը արտադրվում է օրգանիզմի բազմաթիվ բջիջների կողմից: Այն անոթաակտիվ էնդոթելիալ գործոն է, որն օժտված է անոթալայնիչ և անոթապաշտպան ազդեցությամբ [54]: ԱՕ վերաբերյալ առկա են բավականին մեծ քանակությամբ գիտական հետազոտություններ, իսկ 1998թ. կենսաբանության և բժշկության բնագավառում Նոբելյան մրցանակը շնորհվել է այն գիտական աշխատանքի համար, որը բնութագրել է ԱՕ ազդեցությունը սրտանոթային համակարգի վրա [42]: Մինչդեռ էնդոթելիալ ծագման ԱՕ ազդեցությունները լավ ուսումնասիրված են, վերջին տասնամյակում է դարձել ակնհայտ, որ սրտային էնդոթելիալ բջիջներից արտազատված կամ սրտամկանի բջիջներում առաջացած ԱՕ նույնպես կարևոր ազդեցություններ ունի սրտամկանի գործունեության վրա [159]:

ԱՕ արտադրվում է L-արգինին ամինաթթվից ԱՕ սինթազայի ազդեցությամբ [159]: Տարբերում են ԱՕ սինթազայի երեք տարատեսակ: Երեքն էլ կարող են հայտնաբերվել սրտում: ԱՕ սինթազայի էնդոթելիալ տեսակը շարունակաբար հայտնաբերվում է էնդոթելիալ և էնդոկարդիալ բջիջներում, ավելի քիչ խտությամբ՝ սրտամկանի բջիջներում: Նեյրոնային ԱՕ սինթազան հայտնաբերվում է նյարդային թելիկներում, ինչպես նաև՝ սրտամկանի բջիջներում: Ֆիտոկինների կողմից համապատասխան դրդման դեպքում

տարատեսակ բջիջների կողմից (էնդոթելիալ բջիջներ, բորբոքային բջիջներ, սրտամկանի բջիջներ) մեծ քանակությամբ ինդուկցվել ԱՕ սինթազա է հայտնաբերվում [8]: ԱՕ կարևոր կարգավորող ազդեցություններ ունի սրտամկանի վրա ֆիզիոլոգիական պայմաններում, բարելավելով և նրբորեն կարգավորելով սրտի ֆունկցիաները՝ կծկողականությունը, գրգռում-կծկում զուգակցումը, դիաստոլիկ ֆունկցիան, սրտի զարկերի հաճախականությունը և բետա-ադրենալնկալիչ զգայնությունը: ԷԱՕՍ և ԻԱՕՍ ակտիվությունը սրտամկանում և դրանց կողմից առաջացած ԱՕ կենսաբանական ակտիվությունը փոխվում է սրտային անբավարարության ժամանակ [172]: ԷԱՕՍ ակտիվության իջեցման վնասակար ազդեցության և ԻԱՕՍ ակտիվության բարձրացման վերաբերյալ հետազոտությունները դեռ չեն բերել վերջնական եզրակացության:

Կարևոր է նաև հետազոտել հյուսվածքների օքսիդացում-վերականգնման վիճակը, քանի որ օքսիդատիվ սթրեսը վերափոխում է ԱՕ օգտակար ազդեցությունները դեպի վնասակարին [75]: ԷԱՕՍ կողմից արտադրված ԱՕ առաջացնում է անոթալայնիչ ազդեցություն, ընկճում է թրոմբոցիտների ագրեգացիան և հարթ մկանաբջիջների պրոլիֆերացիան [20]:

Էնդոթելիալ բջիջներում ԱՕ արտազատման իջեցումը համարվում է էնդոթելիալ դիսֆունկցիայի հիմնական պատճառներից մեկը, ինչը դեր է կատարում դիսլիպիդեմիաների, շաքարային դիաբետի, զարկերակային հիպերտենզիայի, սրտային անբավարարության և այլ ախտաբանական վիճակներում [54, 92]:

Բջիջներում, որտեղ արտադրվում են ԷԱՕՍ և ՆԱՕՍ ԱՕ արտազատվում է համեմատաբար քիչ քանակությամբ կարճ ժամանակահատվածում և առաջացնում է դրական կենսաբանական ազդեցություն: ԻԱՕՍ ցուցաբերում է իր ակտիվությունը բջջի վրա արտաքին ազդեցությունից 2-8 ժամ անց՝ արտազատելով առավել մեծ քանակությամբ ԱՕ: Ընդ որում ԱՕ արտադրությունը պահպանվում է ավելի երկար ժամանակ բավականին բարձր

մակարդակի վրա, ինչը բերում է պերօքսինիտրիտի առաջացման և ախտածին ազդեցության սրտանոթային համակարգի բջիջների վրա [114]: Այսպիսով, ԱՕ ֆիզիոլոգիական կամ տոքսիկ ազդեցությունները պայմանավորված են ԱՕ սինթազայի տարբեր տարատեսակների ակտիվությամբ [173]:

Բնականոն պայմաններում ԻԱՕՍ ակտիվությունը ցածր է և խթանվում է բորբոքման ժամանակ բակտերիալ էնդոտոքսինների (լիպոպոլիսախարիդ), ցիտոկինների (ՈւՆԳ-ալֆա) և ինտերլեյկինների կողմից [156]: ԱՕ ներթափանցում է անոթների հարթ մկանաբջիջներ, որտեղ կապվելով գուանիլցիկլազային՝ ակտիվացնում է այն: Այն մասնակցում է ԳԵՖ ապաֆոսֆորիլացմանը և ՅԳՄՖ առաջացմանը, որն իր հերթին նպաստում է հարթ մկանների թուլացմանը [173]: ՅԳՄՖ բերում է հարթ մկանների թուլացման մի շարք մեխանիզմներով՝ ներբջջային ՅԳՄՖ բարձր պարունակությունը արգելակում է կալցիումի մուտքը դեպի բջիջ և նվազեցնում նրա ներբջջային պարունակությունը, ակտիվացնում է կալիումական անցուղիները, որը բերում է գերբևեռացման և անոթի թուլացման:

Այսպիսով, ԱՕ առաջացնում է հետևյալ ազդեցությունները.

- ուղղակի անոթալայնացում (հոսք կախյալ և ընկալիչ միջնորդավորված),
- անուղղակի անոթալայնացում անոթասեղմիչ ազդեցությունները ընկճելու միջոցով (ընկճում է անգիոտենզին II-ի և սիմպաթիկ անոթասեղմումը),
- հակամակարդիչ ազդեցություն՝ ընկճում է թրոմբոցիտների ադիեզիան անոթի էնդոթելի վրա,
- հակաբորբոքային ազդեցություն՝ ընկճում է լեյկոցիտների ադիեզիան անոթի էնդոթելի վրա,
- հակապրոլիֆերատիվ ազդեցություն՝ ընկճում է հարթ մկանների հիպերպլազիան:

ԱՕ արտազատման կամ կենսազգայնության խանգարման դեպքում դիտվում է անոթասեղմում, թրոմբոզ, բորբոքում, անոթային հիպերտրոֆիա և ստենոզ, որոնք բերում են հետևյալ հիվանդությունների զարգացման՝ զարկերակային

հիպերտենզիա, ճարպակալում, դիսլիպիդեմիա, շաքարային դիաբետ, սրտային անբավարարություն, աթերոսկլերոզ [159]: Այսպիսով, ԱՕ օժտված է ինչպես անոթապաշտպան հատկություններով, այնպես էլ կարող է մասնակցել մի շարք ախտաբանական գործընթացներում: Ուստի հետագա հետազոտությունները թույլ կտան ավելի լավ պատկերացնել դրա դերը սրտային անբավարարության պարզեցնելում:

1.1.3. 1-ին տիպի պրոկոլագենային պրոպեպտիդի նշանակությունը ԽՍԱ զարգացման գործընթացում

1-ին տիպի պրոկոլագենային պրոպեպտիդը առաջանում է 1-ին տիպի կոլագենից: Այն պարունակում է N և C տերմինալ վերջավորություններ, որոնք անջատվում են հատուկ պրոտեազներով՝ պրոկոլագենից կոլագեն վերափոխմամբ [70]: Հակա-P1NP հակամարմինները կիրառվում են P1NP եռաչափ կառուցվածքը հայտնաբերելու նպատակով ELISA կամ ռադիոիմուն անալիզի միջոցով: P1NP չափումը զգայուն մարկեր է հանդիսանում ոսկրի ստեղծման արագության և օստեոպորոզի հայտնաբերման համար [157]:

Ձախ փորոքի սիստոլիկ դիսֆունկցիայի առկայությամբ կամ բացակայությամբ սրտային անբավարարության ժամանակ կոլագենի մետաբոլիզմի վերաբերյալ սակավաթիվ հետազոտություններ են կատարված [163]:

Կոլագենի սինթեզը փոփոխվում է նախաբեռնվածության կամ հետբեռնվածության ազդեցությամբ, նեյրոհումորալ, այսինքն ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոնային և սիմպաթիկ նյարդային համակարգերի գերակտիվացմամբ, աճի գործոնների ազդեցությամբ: Կոլագենի քայքայումը կարգավորվում է պրոտեոլիտիկ ֆերմենտների ազդեցությամբ, որոնցից են ցինկ-կախյալ ֆերմենտները և մատրիքսային մետալոպրոտեինազները [124, 162]:

Առողջ սրտամկանում կոլագենի սինթեզը և քայքայումը շարունակական հավասարակշռված գործընթաց է, որը կարող է խանգարվել որոշակի

կլինիկական վիճակներում, ինչպես հիպերտենզիվ ծագման կամ հետինֆարկտային շրջանի փորոքի հիպերտրոֆիան [85, 163]: Առկա են հետազոտություններ, որոնք ցույց են տվել կապը սրտամկանի հիպերտենզիվ ծագման ֆիբրոզի հյուսվածաբանական ախտորոշման և սրտամկանի ֆիբրոզի բիոքիմիական մարկերների միջև, ինչպիսին է I տիպի պրոկոլագենը [48, 142]: PIP որոշիչ նշանակություն ունի ոսկրի բնորոշ կառուցվածքի համար [157]: PIP հասուն տեսակի սինթեզը իրագործվում է պրոկոլագենի նախասպիտակուցների և տրոպոկոլագենի միջոցով: Կոլագենի սինթեզի ժամանակ հատուկ պրոտեազների միջոցով անջատվում են PIP նախասպիտակուցի N և C տերմինալ հավելումները: Այդ հավելումները նշվում են որպես PIP N և C տիպի պրոկոլագեն՝ P1CP և P1NP [113]: P1CP և P1NP հայտնաբերվում են որպես ինքնուրույն սպիտակուցներ իրենց անջատումից հետո, ընդ որում P1CP վերարտադրվում է P1NP քայքայումից հետո [9]:

Առկա են բազմաթիվ հետազոտություններ, որոնք ցույց են տալիս, որ կոմպենսատոր հիպերտրոֆիայի անցումը սրտային անբավարարության կապված է հետևյալ բջջային և հյուսվածքային փոփոխությունների հետ՝ կարդիոմիոցիտների քանակի նվազում ապոպտոզի և նեկրոզի հետևանքով, արտաբջջային մատրիքսի նյութափոխանակության խանգարումներով, որը բերում է սրտամկանի ֆիբրոզի [47]: Ճնշումային գերբեռնվածությամբ կամ իշեմիայով պայմանավորված կենսամեխանիկական լարվածության հետևանքով դրդվում են սրտային ֆիբրոբլաստները, ինչը բերում է I և III տիպի կոլագենի նախասպիտակուցների առաջացման, որի արդյունքում առաջանում է ֆիբրոզ [48]: Վերջինս ավելի է արտահայտվում կոլագենի քայքայման նվազմամբ, ինչը պայմանավորված է սրտամկանի կոլագենազների ընկճմամբ: Փաստորեն ֆիբրոզի առաջացումը տեղի է ունենում պրոկոլագենի սինթեզի և կոլագենի քայքայման հավասարակշռության խախտման հետևանքով: Այսպես, դիլատացիոն կարդիոմիոպաթիայով հիվանդների սրտի բիոպսիան հայտնաբերել է PIP ավելի արտահայտված սինթեզ ձախ փորոքի

դիսֆունկցիայի պայմաններում, քան դրա բացակայության դեպքում [140]: Ընդ որում, ինչպես ցույց են տալիս հետազոտությունները, PIP արտահայտված սինթեզ, ուստի նաև սրտամկանի ֆիբրոզ նկատվում է ինչպես ծախ փորոքի պահպանված սիստոլիկ ֆունկցիայով սրտային անբավարարության դեպքում, այնպես էլ նվազած սիստոլիկ ֆունկցիայի դեպքում [85]:

Վերոնշյալ հետազոտությունները կատարվել են հիմնականում PICP վերաբերյալ, սակայն ըստ P.Crofton և համահեղինակների, երեխաների մոտ PINP կոլագենի սինթեզի ավելի զգայուն մարկեր է, քան PICP [43]:

PINP բարձր մակարդակ է հայտնաբերվում դիաստոլիկ սրտային անբավարարության պաթոգենեզում [115]: Ուշադրության է արժանի դիաստոլիկ սրտային անբավարարության զարգացման գործընթացում սրտամկանի կոլագենի վերարտադրողության խանգարումների դերը, որը կարող է նպաստել դիաստոլիկ ռելաքսացիայի խանգարմանը [116]:

Դիաստոլիկ սրտային անբավարարությունը (ԴՍԱ) կարևոր տեղ է զբաղեցնում սրտային անբավարարության համախտանիշում և գրանցվում է ԽՍԱ հիվանդների 20-50% դեպքերում [112, 158]: ԴՍԱ հիմնական փոփոխությունները ներառում են սրտամկանի թուլացման և փորոքի էլաստիկության (compliance) խանգարումները [127]: ԴՍԱ հիմնական պատճառը սրտի հիպերտենզիվ ախտահարումն է, որը բնութագրվում է որպես սրտի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ խանգարումների համախտանիշ հիպերտենզիվ գործընթացի հետևանքով [78]: Փորձարարական և կլինիկական տվյալները բացահայտել են սրտի հիպերտենզիվ ախտահարման ժամանակ սրտամկանի ֆիբրոզի շճաբանական փոփոխությունները [24, 48, 49, 141]: Այդ հետազոտությունները ուղղակիորեն կապված են եղել դիաստոլիկ ֆունկցիայի խանգարումների և սրտամկանի կարծրության (ռիգիդության) հետ [141]: Ավելին, փորոքների ֆիբրոզի ընկճման դեմ ուղղված դեղորայքային բուժումը բարելավել է դիաստոլիկ ֆունկցիան [23, 49]: Այս դիտարկումները ցույց են տալիս, որ սրտամկանի արտաբջջային մատրիքսի փոփոխությունները պայմանավորված

կոլագենային հյուսվածքի ձևավորման ավելացմամբ, բերում են դիաստոլիկ ֆունկցիայի վատացման՝ հանգեցնելով ԴՍԱ:

Այսպիսով, եթե ժամանակին սրտամկանում կոլագենի ինտերստիցիալ պարունակությունը որոշվում էր էնդոմիոկարդիալ բիոպսիայի միջոցով, ապա այժմ կարող է գնահատվել կոլագենի քայքայման արգասիքների (I և III տիպի կոլագեն) շճաբանական հետազոտությամբ [108, 110]: Դրանց մակարդակի բարձրացումը և PINP աճի հանդեպ միտումը ցույց են տալիս ԴՍԱ ժամանակ կոլագենի սինթեզի ավելացումը:

R. Martos և համահեղինակների կողմից կատարված հետազոտության մեջ ցույց է տրված, որ պրոկոլագեն 1-ի և պրոկոլագեն 3-ի ամինոտերմինալ պրոպեպտիդների կոնցենտրացիան բարձր է դիաստոլիկ սրտային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ [115]: Բացի այդ, որքան կոլագենի շրջանառությունը ավելի արտահայտված է, ավելի ծանր է դիաստոլիկ անբավարարության փուլը, ինչը ցույց է տալիս դիաստոլիկ անբավարարության և կոլագենի ավելցուկի միջև առկա կապը:

Այսպիսով, կոլագենի սինթեզի շրջանառող կենսամարկերների հետազոտումն ասիրությունը կարող է սրտամկանի ֆիբրոզի ախտորոշման լրացուցիչ հնարավորություններ ստեղծել այլ մեթոդների հետ մեկտեղ կամ նույնիսկ այդ մեթոդների փոխարեն (օր. էնդոմիոկարդիալ բիոպսիա, սրտի մագնիսա-ռեզոնանսային տոմոգրաֆիա):

1.1.4. Ուռուցքի նեկրոզի ալֆա-գործոնի նշանակությունը ԽՍԱ զարգացման գործընթացում

Ուռուցքի նեկրոզի ալֆա-գործոնը ցիտոկին է, որն արտազատվում է ի պատասխան ֆիզիոլոգիական սթրես-գործոնների և վնասված հյուսվածքների [61]: Այն արտազատվում է ուռուցքների, կախեքսիայի, ինֆեկցիաների, ճարպակալման ժամանակ, պատասխանատու է էնդոթելի բազմաթիվ պաթոլոգիական մեխանիզմների առաջացման համար: ՈւՆԳ-ալֆան ընկճում է

հակամակարդիչ մեխանիզմները և խթանում է մակարդման պրոցեսները: Ուստի այն մեծ դեր է կատարում երակային թրոմբոզների, արտերիոսկլերոզի, վասկուլիտների և տարածուն ներանոթային մակարդման գործընթացում: Այն հանդիսանում է մարդու դիպլոիդ ֆիբրոբլաստների աճի գործոն և խթանում է կոլագենազայի և պրոստագլանդին E2 սինթեզը ֆիբրոբլաստներում [170]: Այն խթանում է ԻԼ-1 սինթեզը, ակտիվացնում է օստեոկլաստները և բերում ոսկրի ռեզորբցիայի:

Որպես նախաբորբոքային ցիտոկին, ՈւԼԳ-ալֆան մասնակցում է սրտային անբավարարության, սրտամկանի սուր ինֆարկտի, աթերոսկլերոզի, միոկարդիտի պաթոգենեզում [63]: Այն բերում է սրտային անբավարարության հարաճման և սրտային կախեքսիայի առաջացման: ՈւԼԳ-ալֆան մարդու մոնոցիտներում հանդիսանում է կարևոր խթանիչ ԱՕ սինթազայի ակտիվացման համար [156]: Հումորալ գործոնների և ցիտոկինների հավասարակշռության խախտումը մի շարք հետազոտություններով կարող է դեր խաղալ սրտային կախեքսիայի զարգացման գործընթացում սրտային անբավարարության վերջնական փուլում [104]:

1975թ. E. Carswell և համահեղինակների կողմից առաջին անգամ բացահայտվեց ՈւԼԳ-ալֆան, որպես գործոն, որն առաջացնում էր ուռուցքների նեկրոզ [29]: Մեկ տասնամյակ հետո հայտնաբերվեց կախեկտին անունով մի սպիտակուց, որը կարևոր դեր էր կատարում կախեքսիայի մոլեկուլյար մեխանիզմներում [14, 61]: Այնուհետև բացահայտվեց, որ վերոնշյալ գործոնները ճիշտ նույնն են [28, 132]: Դրանից հետո բազմաթիվ հետազոտությունների արդյունքում բացահայտվեց ՈւԼԳ-ալֆայի ազդեցությունները օրգանիզմի տարբեր գործընթացներում: Բացահայտվեց, որ ցածր խտության դեպքում ՈւԼԳ-ալֆան իրականացնում է լեյկոցիտների և էնդոթելիալ բջիջների պարակրին և աուտոկրին կարգավորումները և հանդիսանում է որպես բորբոքային պատասխանի կարևոր կարգավորիչ [133]: ՈւԼԳ-ալֆան բարձրացնում է մակրոֆագերի և նեյտրոֆիլների քեմոտաքսիսը, ֆագոցիտ և

ցիտոտոքսիկ ակտիվությունը և նպաստում է լեյկոստագին [52]: Ավելի բարձր խտությամբ ՈւՆԳ-ալֆայի արտադրությունը գերակշռում է համապատասխան ընկալիչների քանակը, որը բերում է ՈւՆԳ-ալֆայի արտազատման դեպի արյան շրջանառություն: Դրանից հետո ՈւՆԳ-ալֆան թողարկում է էնդոկրին կամ էկզոկրին ազդեցություններ ներառյալ նյութափոխանակային վատնումը, միկրոանոթային մակարդումը, հիպոտենզիան և տենդը [50, 98]: ՈւՆԳ-ալֆան խթանում է ֆիբրոբլաստների և մեզենքիմալ բջիջների բազմացումը և աճի գործոնների կենսասինթեզը: Ի հակառակ դրան, ՈւՆԳ-ալֆան օժտված է ուղղակի ցիտոտոքսիկ ազդեցությամբ էնդոթելիալ բջիջների վրա և կարող է առաջացնել կոլագենազների, պրոտեազների արտադրություն [170]:

ԽՍԱ զարգացման գործընթացում ՈւՆԳ-ալֆայի վերաբերյալ առաջին տվյալները ի հայտ եկան 1990թ., երբ B. Levine և համահեղինակները ցույց տվեցին, որ ՈւՆԳ-ալֆայի մակարդակի բարձրացումը նկատվում է ԽՍԱ վերջին փուլերում և կախեքսիայի ընթացքում [104]: ԽՍԱ հիվանդների մոտ շրջանառող ՈւՆԳ-ալֆայի ավելացումը կապված է սրտամկանում ՈւՆԳ-ալֆայի ընկալիչների քանակի նվազմամբ [169]: Կարևոր նշանակություն ունեցավ 1996թ. G. Torre-Amione և համահեղինակների կողմից կատարված բացահայտումը, որ առողջ սրտամկանում չի հայտնաբերվում ՈւՆԳ-ալֆան, մինչդեռ ԽՍԱ վերջին փուլերում հայտնաբերվում է այդ սպիտակուցի խիստ մեծ քանակություն [169]:

Սրտի Ֆրեմինգհեմյան հետազոտության ընթացքում (Framingham Heart Study) ուսումնասիրվող C ռեակտիվ սպիտակուցը և ՈւՆԳ-ալֆան կիրառվել են ԽՍԱ զարգացման բարձր ռիսկ ունեցող տարեց անձանց բացահայտելու նպատակով [172]:

Կարևոր է հասկանալ, թե ինչ մեխանիզմներով է ազդում ՈւՆԳ-ալֆան սրտամկանի վրա: Առաջին հերթին հետազոտությունները ցույց տվեցին դրա բացասական ինոտրոպ ազդեցությունը, որը լիովին դարձելի է այդ ցիտոկինի հեռացման պայմաններում [56, 73]: Այն նաև տարանջատում է բետա-ադրենալնեկալիչները ադենիլատցիկլազայից ընկճող G սպիտակուցի միջոցով

[34, 106]: Բացի այդ ՈւՆԳ-ալֆան ակտիվացնում է մետալոպրոտեինազները, որը բերում է արտաբջջային մատրիքսի ռեմոդելավորման [21]: Չնայած նախնական հետազոտությունների տվյալները ենթադրում էին, որ ՈւՆԳ-ալֆայի բացասական ինոտրոպ հատկությունները պայմանավորված են ԻԱՕՍ արտադրության խթանմամբ, հետագա հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ սրտամկանի բջիջներում կալցիումական հավասարակշռության խանգարումները կարևոր դեր են կատարում այդ գործընթացում [97]: ՈւՆԳ-ալֆայի շարունակական ներարկումը առաջացնում է դարձելի դիլատացիոն կարդիոմիոպաթիա առնետների մոդելի վրա առանց միոցիտների ակնհայտ նեկրոզի և բորբոքային ինֆիլտրացիայի [21]: Սրտային անբավարարության առաջացումը տեղի է ունենում հետևյալ մեխանիզմներով՝ սրտի խոռոչների լայնացում, միոցիտների գերաճ, ինտերստիցիալ ինֆիլտրացիա, արտաբջջային մատրիքսի ռեմոդելավորում ֆիբրոզի առաջացմամբ, բետա-ադրեներգիկ զգայնության իջեցում [97]:

В. Bozkurt և համահեղինակների հետազոտությունը ԽՍԱ փորձարարական մոդելի վրա ցույց տվեց, որ ՈւՆԳ-ալֆայի շարունակական ներարկումը առաջացնում է ձախ փորոքի կառուցվածքի և ֆունկցիայի վատթարացում՝ բերելով դրա լայնացման և ռեմոդելավորման [21]: Այս մեխանիզմը տեղի է ունենում ձախ փորոքի պատի հաստության իջեցմամբ, ՈւՆԳ-կախյալ կոլագենային մատրիքսի քայքայմամբ, կարդիոմիոցիտների ապոպտոզի խթանմամբ և դրանց քանակի նվազմամբ: Այս հետազոտությունը ցույց է տալիս, որ ՈւՆԳ-ալֆայի որոշակի մակարդակը բավարար է ԽՍԱ զարգացման համար սրտային անբավարարության փորձարարական և կլինիկական մոդելներում:

Ըստ M.Rauchhaus և համահեղինակների հետազոտության արդյունքների ՈւՆԳ-ալֆայի խտության բարձրացումը արյան պլազմայում կանխատեսում է ԽՍԱ հիվանդների ապրելիության իջեցումը [143]: Ելնելով այս հետազոտության արդյունքներից ՈւՆԳ-ալֆան կարող է նաև հանդիսանալ որպես ԽՍԱ հիվանդների մահացության պրոգնոստիկ ցուցանիշ:

Վերոնշյալ հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ բորբոքային ակտիվացումը կարևոր դեր է կատարում ձախ փորոքային սրտային անբավարարության պաթոգենեզում և հարաճման գործընթացում: Ավելին, ակտիվացած շրջանառող ցիտոկինների (ՈւՆԳ-ալֆա, Ինտերլեյկին-6 և այլն) մակարդակը ուղղակիորեն կապված է ՁՓ ախտահարման ծանրության հետ [6, 168]:

Ինչ վերաբերում է աջ փորոքային սրտային անբավարարությանը, առկա են ավելի քիչ տվյալներ և հետազոտություններ: Այնուամենայնիվ աջ փորոքային սրտային անբավարարության մեխանիզմները տարբերվում են ձախ փորոքային անբավարարությունից, ուստի դրա վերաբերյալ հետազոտությունները կարող է կարևոր նշանակություն ունենալ հիվանդների բուժումն իրականացնելու աշխատանքում [175]:

M. Campian և համահեղինակների հետազոտության նպատակն է հանդիսացել գնահատել բորբոքման նշանակությունը աջ փորոքային անբավարարության գործընթացում ԽՍԱ առնետների մոդելի վրա [27]: Ըստ հետազոտության արդյունքների հայտնաբերվել է ակնհայտ կապ բորբոքային ակտիվության և աջ փորոքի ախտահարման հարաճման միջև: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ բորբոքումը և բջջային մահը մեխանիզմներ են, որոնք ակտիվանում են աջ փորոքի ախտահարման վաղ փուլում, իսկ ֆիբրոզը տեղի է ունենում հետագա փուլերում: Բորբոքային մարկերների մակարդակը, այդ թվում՝ ՈւՆԳ-ալֆայի մակարդակն աճել է աջ փորոքի ախտահարման վաղ փուլում (աջ փորոքի հիպերտրոֆիա), հասնելով իր գագաթնակետին աջ փորոքի լայնացման փուլում, և մնացել է բարձր հիվանդության առաջընթացի ժամանակ մինչև աջ փորոքային անբավարարության ձևավորումը [27]: Ուստի նոր բուժական մոտեցումները պետք է ուղղված լինեն ընկճելու բորբոքումը և ապոպտոզը, այսինքն պետք է կիրառվեն աջ փորոքի ախտահարման վաղ փուլերում:

ԽՍԱ պաթոգենեզում ՈւՆԳ-ալֆայի դերի վերաբերյալ գիտական և կլինիկական հետազոտությունների վրա հիմնվելով՝ կատարվել են բազմաթիվ

հետազոտություններ հակացիտոկինային միջամտությունների կիրառմամբ: Ցիտոկինների ներհակորդների կիրառմամբ ռանդոմիզացված հետազոտությունների նախնական արդյունքները հուսադրող չեն և նույնիսկ ենթադրում են, որ այդ նյութերի կիրառումը կարող է հանգեցնել ԽՍԱ հիվանդների վիճակի վատթարացման [39]:

Համալիր գրականության վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ ներկայումս դեռ ոչ լիարժեք ուսումնասիրված են մնում մի շարք հումորալ անոթաակտիվ գործոնների դերը և կլինիկական նշանակությունը ԽՍԱ հարաճման գործընթացում:

1.2. Փորոքների ռեմոդելավորման ախտաֆիզիոլոգիան

Փորոքի ռեմոդելավորում տերմինը վերաբերում է փորոքի կառուցվածքի ձևախախտմանը, որը զուգակցվում է խոռոչի մեծացած ծավալով և փոփոխված ուրվապատկերով, և հյուսվածաբանական մակարդակով իրենից ներկայացնում է մկանաբջջիչների ախտաբանական գերաճի, մկանաբջջիչների ապոպտոզի, միոֆիբրոբլաստների բազմացման և ինտերստիցիալ ֆիբրոզի զուգակցում [60, 117]: Չնայած ի սկզբանե փորոքի ռեմոդելավորումը նկարագրվել է սրտամկանի ինֆարկտից հետո, սակայն այն կարող է զարգանալ ի պատասխան սրտամկանի վնասման տարբեր ձևերի և պատի լարվածության բարձրացման [129, 130]:

Առկա են բազմաթիվ հետազոտություններ ձախ փորոքի վնասման մակերեսի և ռեմոդելավորման աստիճանի միջև փոխկապվածության վերաբերյալ [32, 68, 117]: Ձախ փորոքի ծավալի մեծացումը երբեմն դիտարկվում է որպես հարմարողական պատասխան նորմալ սրտային արտամղումը ապահովելու նպատակով [35]: Այնուամենայնիվ այդ նախնական փուլից հետո ռեմոդելավորման գործընթացը առավելապես տեղի է ունենում ոչ ինֆարկտային գոտու մկանաբջջիչների գերաճային երկարացմամբ, ինչը հանգեցնում է պատի զանգվածի մեծացման, խոռոչի լայնացման և էլիպսաձև ձևի վերափոխման

ավելի գնդաձև տեսքի [53, 120, 152]: Այս գործընթացին ի վերջո միանում է ինտերստիցիալ ֆիբրոզը՝ հանգեցնելով ձախ փորոքի ծավալների մեծացման և հարաճող անբավարարության [53, 66, 95]:

Ձախ փորոքի ախտաբանական ռեմոդելավորումը սերտորեն կապված է նեյրոէնդոկրին գործոնների հետ, որոնք ավելի մեծ քանակությամբ են արտադրվում սրտամկանի վնասումից և պատի լարվածության մեծացումից հետո [130]: Այդ գործոններին են վերաբերում՝ ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոնային համակարգը, սիմպաթիկ նյարդային համակարգը, օքսիդատիվ սթրեսի ավելացումը, նախաբորբոքային ցիտոկինները և էնդոթելինը [94]:

Ձախ փորոքի ռեմոդելավորումը գնահատելու նպատակով ներկայումս էխոսրտագրությունը համարվում է գերիշխող կլինիկորեն կիրառելի ոչ ինվազիվ հետազոտություն՝ հաշվի առնելով դրա մատչելիությունը, արժեքը [60]: Մինչդեռ այլ հետազոտություններ, ինչպես ռադիոնուկլիդային վենտրիկուլոգրաֆիան և սրտի մագնիսառեզոնանսային տոմոգրաֆիան, նույնպես կարևոր դեր են կատարում [94]:

Առկա են բազմաթիվ հետազոտություններ ռեմոդելավորման ցուցանիշների և հիվանդների պրոգնոզի փոխկապվածության վերաբերյալ: Այդ հետազոտությունները հիմնականում նկարագրում են ձախ փորոքի ծավալների փոփոխությունները որպես պրոգնոստիկ ցուցանիշ: T. Lee և համահեղինակների հետազոտությունը հայտնաբերել է, որ ձախ փորոքի վերջնադիաստոլիկ տրամագծի ինդեքսը ապրելիության ինքնուրույն կանխատեսող ցուցանիշ է հանդիսանում սիմպտոմատիկ սրտային անբավարարությամբ հիվանդների շրջանում [100]:

Այսպիսով, կարելի է եզրակացնել, որ փորոքի ռեմոդելավորման մեխանիզմը հիմնված է փորձարարական տվյալների վրա: Պատի լարվածության աճի և միոցիտների վնասման հետևանքով բարձրանում է ԱՓՖ էքսպրեսիան, ինչը բերում է անգիոտենզին II և ալդոստերոնի տեղային

արտադրության [130]: Ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոնային համակարգի տեղային ակտիվացումը բերում է աճի գործոնների ակտիվացման, ապոպոտոզի գենի էքսպրեսիայի: Այդ միջնորդանյութերի ակտիվացումը կարևոր դեր է կատարում հիպերտրոֆիայի և ֆիբրոզի առաջացման գործընթացում: Առկա է նաև ցիտոկինների արտազատում, ինչը ակտիվացնում է ինդուկցվող ԱՕ սինթազան, որը բերում է ԱՕ արտազատման [21]: Վերջինս ավելացնում է օքսիդատիվ սթրեսը, որն առաջացնում է միոցիտների վնասում: ԱՓՖ, անգիոտենզինը, քիմազան և այլ ֆերմենտներ նույնպես բարձրացնում են մետալոպրոտեինազների ակտիվացումը ի օգուտ արտաբջջային մատրիքսի կոլագենի քայքայման, որը բերում է փորոքի լայնացման:

ԽՍԱ հիվանդների բուժման ընթացքում կարևոր նշանակություն ունի վստահելի **կանխորոշիչ գործոնների** կիրառումը: Անբարենպաստ կանխատեսման հետ փոխկապակցված գործոնների ուսումնասիրումը կարող է նպաստել նոր բուժական ուղղությունների մշակմանը: Սրտամկանի ռեմոդելավորման որոշ գործոնների կիրառումը կարող է նպաստել այդ գործընթացին: Բազմաթիվ կլինիկական և էխոսրտագրական ցուցանիշներ ունեն կանխորոշիչ նշանակություն ծախս փորոքի դիսֆունկցիայի առկայության պայմաններում [3]: Նկարագրվում է մի շարք կանխորոշիչ գործոնների նշանակությունը: Դրանց մեջ կարելի է առանձնացնել՝ սրտային անբավարարության ֆունկցիոնալ դասը, էթիոլոգիան, նեյրոհումորալ գործոնները, ծախս փորոքի և ծախս նախասրտի չափերը, արտամղման ֆրակցիան, դիաստոլիկ ֆունկցիայի ցուցանիշները, աջ փորոքի չափը, իսկ վերջին տարիներին նաև 6 րոպե քայլքի թեստը [146, 178]: Հատկապես կարևոր նշանակություն է ձեռք բերել ծախս փորոքի արտամղման ֆրակցիան: Չնայած արտամղման ֆրակցիան և ծախս փորոքի չափը փոխկապակցված չեն սրտային անբավարարության ախտանիշների հետ, ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության տանելիությունը և վերոնշյալ գործոններն ունեն կարևոր կանխորոշիչ նշանակություն [36]: Բազմակենտրոն հետազոտություններում ապացուցվել է,

որ արտամղման ֆրակցիան սերտորեն կապված է արտային անբավարարության մահացության և հիվանդացության հետ [72, 180]: J. Curtis և համահեղինակների հետազոտությունը ցույց է տվել, որ ձախ փորոքի արտամղման ֆրակցիայի և մահացության փոխկապակցվածությունը էապես փոխվում է արտամղման ֆրակցիայի ցուցանիշների փոփոխության ընթացքում, ինչը հաստատում է այն փաստը, որ արտամղման ֆրակցիան կարող է կիրառվել որպես կանխորոշիչ գործոն [44]: C. Berry և համահեղինակների հետազոտությունը ցույց է տվել, որ մահացության ռիսկը խիստ բարձրանում է ԱՖ <40% իջեցման պայմաններում [13]: Էխոսրտագրությունը համարվում է ամենահասանելի, էժան, ոչ ինվազիվ, հաճախակի կիրառվող մեթոդը: Ձախ փորոքի արտամղման ֆրակցիան հավանաբար դեռևս ամենահաճախակի կիրառվող ցուցանիշն է, որն ունի կանխորոշիչ նշանակություն [58]: Չնայած նրան, որ վերջին տարիներին բազմիցս քննարկվում է ձախ փորոքի չափի և այլ էխոսրտագրական և նեյրոհումորալ ցուցանիշների կանխորոշիչ նշանակությունը, անհրաժեշտ են ավելի մեծ հետազոտություններ սրտային անբավարարությամբ ավելի բազմաքանակ հիվանդների ընդգրկմամբ:

Աջ փորոքի ռեմոդելավորումը նույնպես ունի կարևոր նշանակություն սրտային անբավարարության պաթոգենեզում: Աջ փորոքի ֆունկցիան կարող է խաթարվել թոքային հիպերտենզիայի, սրտի բնածին արատների, փականային հիվանդությունների, սրտի իշեմիկ հիվանդության և ձախ փորոքային սրտային անբավարարության հետևանքով [46]: Վերջին տարիներին բազմաթիվ հետազոտություններ ցույց են տվել աջ փորոքի պրոգնոստիկ նշանակությունը սրտանոթային հիվանդությունների ժամանակ: Այնուամենայնիվ, անցյալում աջ փորոքի ֆունկցիան թերագնահատվում էր: 2006թ. «National Heart, Lung, and Blood Institute» կողմից աջ փորոքի ֆիզիոլոգիան որոշվեց որպես առաջնային խնդիր սրտանոթային հետազոտություններում [175]:

Աջ փորոքի դիսֆունկցիան սկսվում է սրտամկանի նախնական վնասումից կամ ձգվածությունից և կարող է հարաճել սրտի նոր ճանաչելի վնասման

բացակայության պայմաններում [175]: Աջ փորոքի դիսֆունկցիայի ամենահաճախակի պատճառը խրոնիկ ծախս փորոքային սրտային անբավարարությունն է: Թոքային հիպերտենզիան աջ փորոքի դիսֆունկցիայի կարևոր պատճառներից է [89]:

Աջ փորոքի հարմարողական հատկությունները հիվանդության հանդեպ բավականին բարդ են և կախված են տարբեր գործոններից: Ամենակարևոր գործոններն են սրտամկանի վնասման տեսակը և ծանրությունը, հիվանդության հարաճման արագությունը և տևողությունը: Այլ կարևոր գործոններ են՝ նեյրոհումորալ ակտիվացումը, գենի փոխված էքսպրեսիան և փորոքի ռեմոդելավորումը [175]: Բազմաթիվ հետազոտություններ նկարագրում են ինքնավար նյարդային համակարգի, ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոնային համակարգի, նատրիուրետիկ պեպտիդների, էնդոթելինի համակարգի և ցիտոկինների դերը աջ փորոքային անբավարարության պաթոգենեզում [89, 123, 125]: Արտահայտված սիմպաթիկ ակտիվությունը կարող է բացասաբար ազդել փորոքի ռեմոդելավորման և ապրելիության վրա [19, 62]: Ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոնային համակարգը կարևոր դեր է կատարում ծախս փորոքային սրտային անբավարարության պաթոգենեզում [176]: Բազմաթիվ հետազոտություններ նկարագրում են նաև դրա դերը աջ փորոքային անբավարարության ընթացքում: Էնդոթելինի ակտիվացումը կարող է ունենալ կարևոր նշանակություն թոքային անոթային դիմադրության և աջ փորոքային անբավարարության պաթոգենեզում [19]:

Աջ փորոքային անբավարարությունը ապրելիության և ֆիզիկական կարողությունների կարևոր կանխորոշիչ է սիրտ-թոքային հիվանդությունների ժամանակ [46]: Այսպիսով, նոր հետազոտությունները հնարավորություն կտան ավելի լավ պատկերացնելու աջ փորոքային անբավարարության մոլեկուլյար, գենային, նեյրոհումորալ մեխանիզմները, ինչը կնպաստի դրա բուժման արդյունավետության բարձրացմանը:

Բազմաթիվ փորձարարական և կլինիկական հետազոտությունների վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ սրտամկանի երկրաչափական ձևախախտումը

հաճախ նախորդում է սրտամկանի կծկողական ֆունկցիայի խանգարմանը: Այս հանգամանքը վկայում է, որ սրտամկանի ձևախախտումը համարվում է վաղ ախտածին մեխանիզմ, որը սկիզբ է տալիս և նպաստում է սրտային անբավարարության զարգացմանը:

Տեղային և համակարգային գործոնների ախտածին նշանակության որոշումը սրտամկանի ռեմոդելավորման զարգացման մեջ կարող է նպաստել նոր ֆարմակոթերապևտիկ մոտեցումների մշակմանը:

1.3. ԽՍԱ ախտաֆիզիոլոգիայի սեռային տարբերությունները

Սրտային անբավարարությունը կլինիկական համախտանիշ է, որը հանդիպում է թե կանանց, թե տղամարդկանց մոտ: Չնայած այն հանգամանքին, որ սրտային անբավարարությամբ կանանց և տղամարդկանց թիվը համարժեք է, կանայք ավելի քիչ են ընդգրկվում կլինիկական հետազոտություններում [118]: Դա նշանակում է, որ ԽՍԱ էթիոլոգիայի, ախտաֆիզիոլոգիայի, կլինիկական դրսևորման, բուժման և ելքերի վերաբերյալ տվյալները առավելապես հիմնված են տղամարդկանց հետազոտությունների վրա [80]: Սեռային տարբերությունները գնահատող ԽՍԱ հետազոտությունները սակավաթիվ են:

S. Meyer և համահեղինակները կատարել են սեռային առանձնահատկությունները գնահատող հետազոտություն, որը հիմնված է ԽՍԱ հիվանդների կլինիկական հատկանիշների, կլինիկական ելքերի, բորբոքման, օքսիդատիվ սթրեսի, ռեմոդելավորման և սրտամկանի ձգման կենսամարկերների տարբերակիչ վերլուծության վրա [119]: Ըստ վերոնշյալ հետազոտության արդյուքների բորբոքման և սրտամկանի ռեմոդելավորման կենսամարկերների մակարդակը նշանակալիորեն ավելի ցածր է եղել կանանց մոտ, ինչը կարող է արտացոլել սրտամկանի ռեմոդելավորման սեռային տարբերությունները, սեռով պայմանավորված ՍԱ տարբեր պատճառները և

ուղեկցող հիվանդությունների առկայությունը, որոնք էլ իրենց հերթին բերում են կենսամարկերների մակարդակի բնորոշ բարձրացմանը:

Սրտանոթային հիվանդությունների և սրտային անբավարարության նախակլինիկական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ կենսաբանորեն սեռային տարբերությունները ամենայն հավանականությամբ պայմանավորված են էստրոգենների ազդեցությամբ [55]: Ըստ պատճառների ԽՍԱ սեռային տարբերությունները պայմանավորված են սրտամկանի ինֆարկտի և սրտի իշեմիկ հիվանդության գերակշռող առկայությամբ տղամարդկանց մոտ: Բորբոքումը հանդիսանում է սրտամկանի վնասման և հետինֆարկտային ռեմոդելավորման հիմքում ընկած առանցքային գործընթաց, ինչը կարող է բացատրել արական սեռի մոտ ավելի արտահայտված բորբոքային գործընթացի ակտիվացման առկայությունը: Այնուամենայնիվ հայտնի է իգական սեռի և էստրոգենների փոխկապվածությունը ռեմոդելավորման գործընթացի և ՍԱ հարաճման հետ [64]: Իգական սեռը կապված է սրտամկանի բացասական ռեմոդելավորման դանդաղ ընթացքի հետ, ինչն ապացուցվել է տարբեր նախակլինիկական և կլինիկական հետազոտություններում [30]: Ուստի կարելի է համարել, որ կանանց մոտ բորբոքման և սրտամկանի ռեմոդելավորման կենսամարկերների ցածր խտությունը պայմանավորում է սպիացման և բացասական ռեմոդելավորման նվազեցումը: Սա նշանակում է, որ կանանց մոտ սրտամկանի վնասման հանդեպ տեղի ունեցող պատասխանը տարբերվում է տղամարդկանց մոտ տեղի ունեցող պատասխանից: Արական սեռի մոտ առկա է հակվածություն ծախս փորոքի լայնացման և ֆիբրոզի առկայությամբ սրտամկանի ռեմոդելավորման հանդեպ, մինչդեռ իգական սեռի մոտ ռեմոդելավորումը հիմնականում ընթանում է կոնցենտրիկ գերաճով և ծախս փորոքի խոռոչի ծավալի նվազմամբ [137]: ԽՍԱ իգական սեռի հիվանդների մոտ առկա է այլ կլինիկական դրսևորումներ և ավելի բարենպաստ ելքեր արական սեռի հիվանդների համամեծ:

Այսպիսով, սրտամկանի մեխանիկական հարմարողականությունը և ԽՍԱ կենսաբանական վիճակը տարբերվում է կանանց և տղամարդկանց մոտ: Սա

փաստում է այն մասին, որ անհրաժեշտ են հետազոտություններ, որոնք կբացահայտեն ԽՍԱ ժամանակ տեղի ունեցող ախտաֆիզիոլոգիական գործընթացների սեռային տարբերությունները:

1.4. ԽՍԱ հիվանդների ֆունկցիոնալ կարողությունների որոշումը

Ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության հանդեպ անտանելիությունը համարվում է խրոնիկական դիաստոլիկ սրտային անբավարարության հիմնական ախտանիշը և կապված է նրա ախտաֆիզիոլոգիայի հետ [91]: Ավելին, ծանրաբեռնվածության անտանելիությունը ազդում է սրտային անբավարարության ախտորոշման և պրոգնոզի վրա: Դրա մեխանիզմների բացահայտումը կարող է հանգեցնել ԽՍԱ հիմնավորված բուժման զարգացման:

Ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության հանդեպ անտանելիությունը կարող է օբյեկտիվորեն գնահատվել հարձուփորձի միջոցով (ըստ Նյու Յորքյան սրտաբանների ասոցիացիայի դասակարգման (NYHA)) և որոշ մեթոդների միջոցով, ինչպես օր. քայլքի թեստերը (6 րոպե քայլքի թեստ) և ծանրաբեռնվածության տրեդմիլ կամ վելոդրոմետրիկ թեստերը [7]:

Որոշ հետազոտություններ ցույց են տալիս, որ ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության հանդեպ տանելիության սուբյեկտիվ և օբյեկտիվ գնահատման մեթոդները կարող են հանդիսանալ ապրելիության կանխորոշիչ ցուցանիշներ [18, 86]: Ըստ D. Kitzman-ի և համահեղինակների հետազոտության, 6 րոպե քայլքի հեռավորությունը նշանակալիորեն իջնում է ԴՍԱ տարեցների մոտ [91]:

ԴՍԱ ժամանակ ծանրաբեռնվածության տանելիության իջեցման ախտաֆիզիոլոգիան լիարժեք պարզված չէ: Ներկայիս տվյալները ենթադրում են, որ ԴՍԱ ընթացքում մասնակցում է ձախ փորոքի դիաստոլիկ ճկունության իջեցումը, աորտայի ձգողունակության իջեցումը, ծանրաբեռնվածության ժամանակ սիստոլիկ ճնշման արտահայտված բարձրացումը և այլն:

Ֆունկցիոնալ կարողությունները (functional capacity) հանդիսանում է հզոր պրոգնոստիկ ցուցանիշ սրտային անբավարարությամբ հիվանդների համար [37, 136]: 1960-ական թթ. B. Balke-ն զարգացրեց ֆունկցիոնալ կարողությունները գնահատելու մի պարզ թեստ՝ չափելով քայլքի հեռավորությունը որոշակի ժամանակահատվածում [7]: Տարբեր ժամանակահատվածներ են առաջարկվել թեստի իրականացման համար, սակայն առաջարկվել է կատարել թեստը 6 րոպեի ընթացքում, քանի որ այդ ժամանակահատվածը եղել է բավարար թեստի արդյունքների վերարտադրելիության համար [25]: 6 րոպե քայլքի թեստն առաջարկվել է որպես պարզ, անվտանգ և ոչ թանկարժեք այլընտրանք թթվածնի առավելագույն ծախսը (PvO_2) գնահատող սիրտ-թոքային ծանրաբեռնվածության թեստի փոխարեն [74]:

6 րոպե քայլքի թեստն իրականացվում է համաձայն համապատասխան ուղեցույցերի (American Thoracic Society) [5]: Թեստը գնահատում է հիվանդի կողմից հարթ, կոշտ մակերեսով անցած հեռավորությունը 6 րոպեի ընթացքում: Դրա հիմնական ցուցումն է հանդիսանում բուժական միջամտությունների արդյունավետության գնահատումը չափավոր և ծանր սրտային կամ թոքային հիվանդություններով տառապող հիվանդների մոտ [131, 186]: Այն կիրառվում է որպես հիվանդների ֆունկցիոնալ վիճակը գնահատող թեստ, ինչպես նաև որպես մահացության պրոգնոստիկ ցուցանիշ [15,26]: Այս թեստի իրականացման բացարձակ հակացուցումներն են՝ անկայուն ստենոկարդիան և սրտամկանի ինֆարկտը վերջին մեկ ամսվա ընթացքում: Հարաբերական հակացուցումներն են՝ հանգստի սրտի զարկերի հաճախականությունը ավելի քան 120 զ/ր, սիստոլիկ ճնշման բարձրացումը 180 մմ ս.ս. ավելի և դիաստոլիկ ճնշման բարձրացումը 100 մմ ս.ս. ավելի: Թեստի դադարեցման ցուցումներն են՝ ցավը կրծքավանդակում, անտանելի շնչարգելությունը, ստորին վերջույթների ցավերը, առատ քրտնարտադրությունը և հիվանդի գունատությունը: Թեստի իրականացման համար անհրաժեշտ է 30 մ երկարություն ունեցող հարթ մակերևույթով տարածք (օր. հիվանդանոցի միջանցքը):

Առկա են հետազոտություններ, որոնք ցույց են տվել, որ ԽՍԱ հիվանդների համար 6 թույե քայլքի հեռավորության նվազումը ≤ 300 մ սրտային մահվան պարզ և օգտակար պրոգնոստիկ ցուցանիշ է հանդիսանում [150, 151]:

Այսպիսով, ՃԲԲԹ կարող է կիրառվել որպես պարզ և մատչելի մեթոդ ԽՍԱ հիվանդների շրջանում ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության հանդեպ անտանելիությունը գնահատելու նպատակով:

ԳԼՈՒԽ 2

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ և ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

2.1. Հետազոտության նյութը

Հետազոտության մեջ ընդգրկվել է կոմպենսացված ԽՍԱ II-IV ֆ- (NYHA) 80 հիվանդ, ովքեր ստացել են ստացիոնար կամ ամբուլատոր բուժում ԵՊԲՀ թիվ 1 համալսարանական հիվանդանոցի սրտաբանական կլինիկայում 2009-2011թթ.: Հետազոտության մեջ հիվանդներն ընդգրկվել են՝ հաշվի առնելով ներառման և բացառման չափանիշները:

Հետազոտության մեջ ներառման չափանիշներն են՝

- 18 տարեկանից բարձր տարիք
- փաստագրված ստացիոնար բուժում վերջին 12 ամիսների ընթացքում ԽՍԱ ախտորոշմամբ
- ծախս փորոքի արտամղման ֆրակցիա <45%
- ԽՍԱ համապատասխան դեղորայքային բուժում առնվազն վերջին երկու ամիսների ընթացքում

Հետազոտությունից բացառման չափանիշներն են՝

- սրտանոթային հիվանդությունների սրացման շրջան
- կլինիկորեն նշանակալի խրոնիկական երիկամային անբավարարություն
- սուր բորբոքային հիվանդության առկայություն
- օնկոլոգիական հիվանդության առկայություն

Հիվանդները ստացել են ԽՍԱ ստանդարտ դեղորայքային բուժում համաձայն ԽՍԱ բուժման համաշխարհային ուղեցույցերի [183]:

Հիվանդների միջին տարիքը կազմել է 67 ± 10 տ., որոնցից 33%՝ իգական սեռի: Էխոսրտագրական և լաբորատոր տվյալների համեմատական վերլուծության նպատակով հետազոտության մեջ ներառվել է հսկիչ խումբ: Հսկիչ խումբը կազմել է 21 առողջ անձ՝ համադրելի ԽՍԱ հիվանդների հետ սեռային և տարիքային ցուցանիշներով: Հսկիչ խմբի միջին տարիքը կազմել է

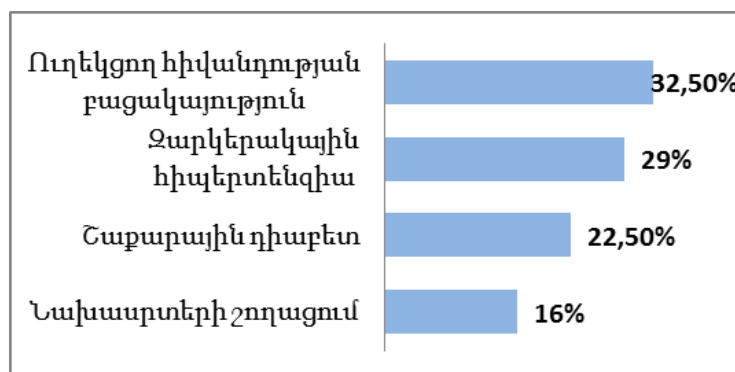
59±12, որոնցից 7-ը, այսինքն 33%՝ իգական սեռի: Հիվանդների և հսկիչ խմբի տվյալները ներկայացված են աղյուսակում:

Աղյուսակ 1

ԽՍԱ հիվանդների և հսկիչ խմբի ցուցանիշները

Բնութագիր	ԽՍԱ հիվանդներ	Հսկիչ խումբ	բ-արժեք
Սեռ (իգական)	26/80 (33%)	7/21 (33%)	ոչ հավաստի
Տարիք	67±10	59±12	ոչ հավաստի

Բոլոր հիվանդները ենթարկվել են մանրամասն կլինիկական զննման և գործիքային հետազոտությունների, որոնց հիման վրա հաստատվել է ԽՍԱ ախտորոշումը: Ըստ ԽՍԱ ֆունկցիոնալ դասի հիվանդները բաշխվել են հետևյալ կերպ՝ ԽՍԱ II ֆԴ 42 հիվանդ (52,5%), ԽՍԱ III ֆԴ 34 հիվանդ (42,5%), ԽՍԱ IV ֆԴ 4 հիվանդ (5%): ԽՍԱ առաջացման հիմքում ընկած են եղել հետևյալ հիվանդությունները՝ սրտի իշեմիկ հիվանդություն 73 (91,25%) դեպքերում, որից 54% (40 հիվանդ) կազմել է իշեմիկ կարդիոմիոպաթիան, իսկ դիլատացիոն կարդիոմիոպաթիան հայտնաբերվել է 7 հիվանդի մոտ (8,75%): Ըստ ուղեկցող հիվանդությունների հիվանդների խումբը բաշխվել է հետևյալ կերպ՝ զարկերակային հիպերտենզիա 23 հիվանդ (29%), նախասրտերի շողացում 13 հիվանդ (16%), շաքարային դիաբետ 18 հիվանդ (22,5%) (նկար 1):



Նկար 1. Հիվանդների բաշխումն ըստ ուղեկցող հիվանդությունների

2.2. Գործիքային և լաբորատոր հետազոտությունների բնութագիրը

Հետազոտության բոլոր մասնակիցները ենթարկվել են ԷխոՍԳ հետազոտության («HP 1000», ԱՄՆ): Կատարվել է ձախ փորոքի վերջնադիաստոլիկ չափի, արտամղման ֆրակցիայի ըստ Սիմպսոնի մեթոդի, աջ փորոքի առաջահետին չափի որոշում: ԷխոՍԳ չափումները կատարվել են համաձայն Ամերիկյան էխոսրտագրական ասոցիացիայի 2005թ. ուղեցույցերի [99]: Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են 45%-ից ցածր ԱՖ ունեցող հիվանդներ: Ձախ փորոքի լայնացում է համարվել ՁՓ ՎԴՉ արժեքի գերազանցումը 5,6սմ ավելի, իսկ աջ փորոքի դեպքում՝ ԱՓ ԱՀՉ 3,0սմ ավելի:

Կատարվել է նաև արյան պլազմայում հետևյալ հումորալ գործոնների որոշում՝ Էթ-1, ազոտի օքսիդ, ՈւՆԳ-ալֆա, պրոկոլագեն: Կենսամարկերների մակարդակը որոշվել է հետևյալ մեթոդներով՝

- ազոտի օքսիդի մետաբոլիտների (նիտրիտ իոն) որոշում միկրոդիֆուզիայի մեթոդով Գրիսսի ռեագենտի միջոցով Spekol սպեկտրոֆոտոմետրի միջոցով,
- P1NP որոշում քեմիլյումինեսցենտային մեթոդով «Elecsys-2010» անալիզատորի միջոցով (Roche Diagnostics),
- Էթ-1 որոշում իմունաֆերմենտային հետազոտությամբ (ELISA), «Stat Fax-3200» (Awareness Technology) պլանշետային իմունաֆերմենտային անալիզատորի միջոցով («БиохимМак» ընկերության ռեակտիվներ)
- ՈւՆԳ-ալֆա որոշում իմունաֆերմենտային հետազոտությամբ (ELISA) «Stat Fax-3200» (Awareness Technology) պլանշետային իմունաֆերմենտային անալիզատորի միջոցով («Вектор-Бест» ընկերության ռեակտիվներ):

Ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության նկատմամբ տանելիության որոշումը կատարվել է 6 րոպե քայլի թեստի միջոցով: Թեստն իրականացվել է հիվանդանոցի 30մ երկարություն ունեցող միջանցքում համաձայն 6ԲԲԹ ամերիկյան ուղեցույցերի [5]:

2.3.Տվյալների վիճակագրական վերլուծությունը

Հումորալ մարկերների փոխկապակցվածությունը սրտի ռեմոդելավորման էխոՍԳ ցուցանիշների հետ ուսումնասիրվել է Պիրսոնի կորելյացիոն վերլուծության և գծային ռեգրեսիայի մեթոդներով: Հիվանդների և հսկիչ խմբի ցուցանիշների տարբերակիչ վերլուծությունը կատարվել է Mann-Whitney U թեստի և անկախ նմուշների պարամետրիկ Ստյուդենտի T թեստի միջոցով: Արդյունքները ներկայացված են որպես միջին $\pm$ ստանդարտ շեղում: Վիճակագրական բոլոր վերլուծություններն իրականացվել են հավաստիության 95% միջակայքում: Արդյունքները գնահատվել են նշանակալի $p < 0,05$ մակարդակի դեպքում: Բոլոր վիճակագրական վերլուծությունները կատարվել են SPSS 20 ծրագրի միջոցով (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA):

ԳԼՈՒԽ 3 ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ

3.1. Հիվանդների և հսկիչ խմբի էխոսրտագրական և լաբորատոր տվյալների վերլուծությունը

Մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվեց էխոՍԳ ցուցանիշների հավաստի տարբերություն հիվանդների և հսկիչ խմբի միջև: Ըստ ցուցանիշների վերլուծության ԱՖ միջին արժեքը կազմել է $33,4 \pm 7,9\%$ հիվանդների խմբում և $56 \pm 2,8\%$ հսկիչ խմբում ($p < 0,001$), ՁՓ ՎԴՉ միջին չափը՝ $5,3 \pm 0,7$ սմ հիվանդների խմբում և $4,0 \pm 0,3$ սմ հսկիչ խմբում ($p < 0,001$): Ինչ վերաբերում է աջ փորոքի տվյալներին, ապա արդյունքները հետևյալն են՝ ԱՓ ԱՀՉ կազմել է $3,3 \pm 0,4$ սմ հիվանդների և $2,8 \pm 0,2$ սմ հսկիչ խմբում ($p < 0,001$) (աղյուսակ 2):

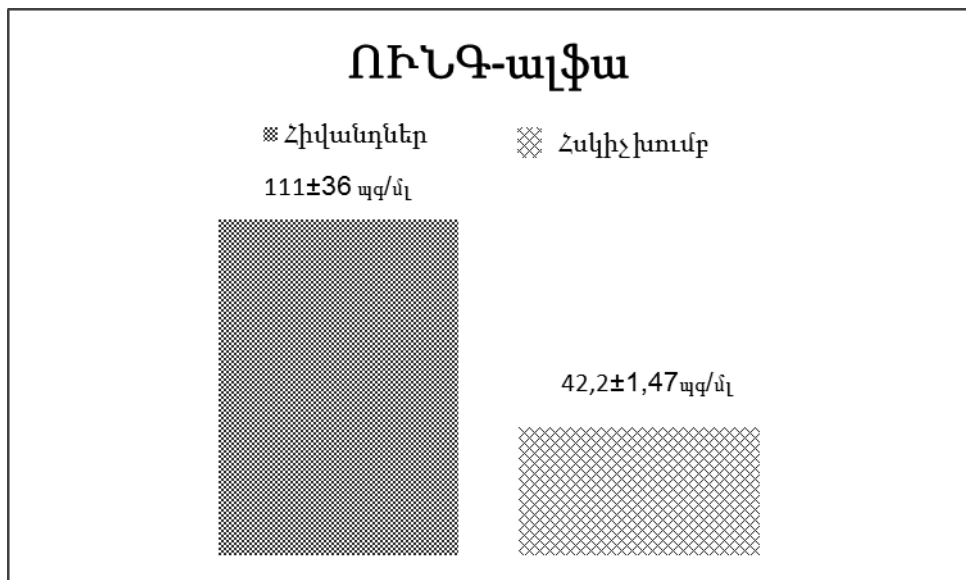
Աղյուսակ 2

ԽՍԱ հիվանդների և հսկիչ խմբի էխոՍԳ ցուցանիշների տարբերությունը

-	ԽՍԱ հիվանդներ	Հսկիչ խումբ	p-արժեք
ԱՖ (%)	$33,4 \pm 7,9$	$56 \pm 2,8$	$< 0,001$
ՁՓ ՎԴՉ (սմ)	$5,3 \pm 0,7$	$4,0 \pm 0,3$	$< 0,001$
Աջ փորոքի ԱՀՉ (սմ)	$3,3 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,2$	$< 0,001$

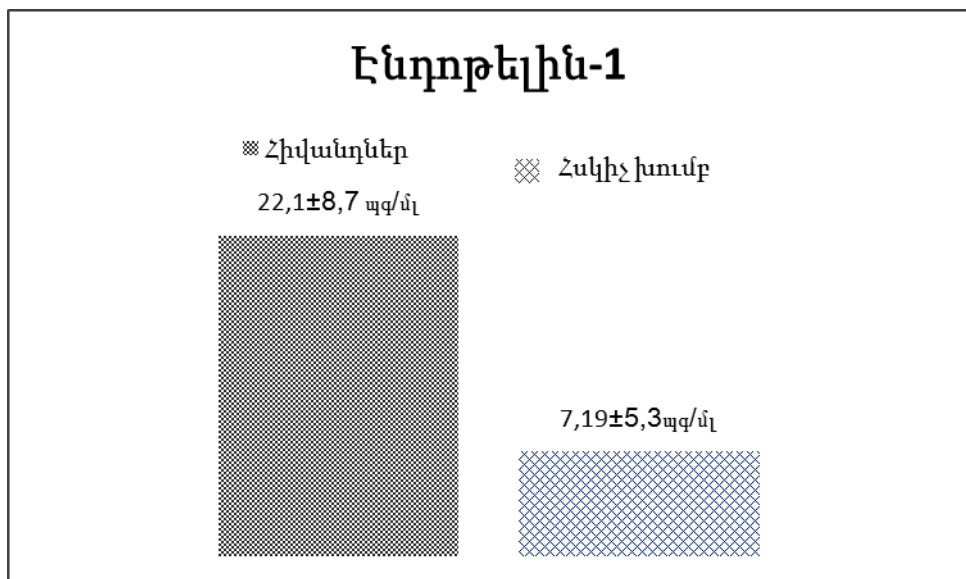
Մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվեց կենսամարկերների շիճուկային մակարդակների հավաստի տարբերություն հիվանդների և հսկիչ խմբերի միջև:

Ինչպես երևում է նկար 2-ից, ՈւՆԳ-ալֆայի միջին մակարդակը արյան պլազմայում կազմել է 111 ± 36 պգ/մլ հիվանդների խմբում և $42,2 \pm 1,47$ պգ/մլ հսկիչ խմբում ($p < 0,001$), այսինքն առկա է ՈւՆԳ-ալֆայի մակարդակի նշանակալի տարբերություն հիվանդների և հսկիչ խմբի միջև:



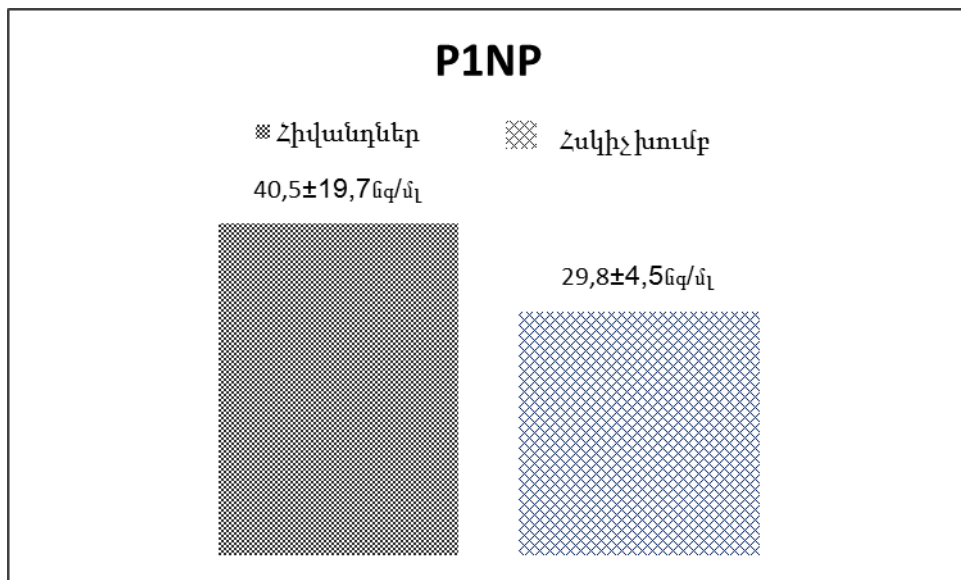
Նկար 2. ՈւնԳ-ալֆայի մակարդակի տարբերությունը ԽՍԱ հիվանդների և հսկիչ խմբի միջև

Էթ-1 միջին մակարդակը կազմել է $22,1 \pm 8,7$ պգ/մլ հիվանդների խմբում և $7,19 \pm 5,3$ պգ/մլ հսկիչ խմբում ($p < 0,001$) (նկար 3):



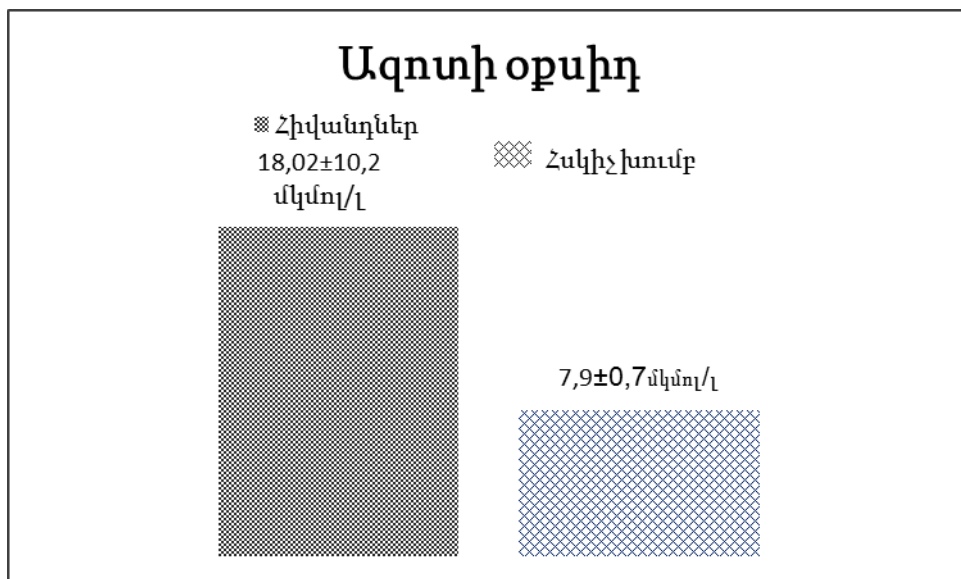
Նկար 3. Էթ-1 մակարդակի տարբերությունը ԽՍԱ հիվանդների և հսկիչ խմբի միջև

Հայտնաբերվել է նաև P1NP կենսամարկերի միջին շիճուկային մակարդակների հավաստի տարբերություն հիվանդների խմբում՝ կազմելով $40,5 \pm 19,7$ նգ/մլ, իսկ հսկիչ խմբում՝ $29,8 \pm 4,5$ նգ/մլ ($p = 0,004$) (նկար 4):



Նկար 4. P1NP կենսամարկերի մակարդակի տարբերությունը ԽՍԱ հիվանդների և հսկիչ խմբի միջև

Ինչ վերաբերում է ազոտի օքսիդին, ապա արդյունքները հետևյալն են՝ հիվանդների խմբում $18,02 \pm 10,2$ մկմոլ/լ և հսկիչ խմբում $7,9 \pm 0,7$ մկմոլ/լ ($p < 0,001$) (նկար 5):



Նկար 5. ԱՕ մակարդակի տարբերությունը ԽՍԱ հիվանդների և հսկիչ խմբի միջև

Այսպիսով, ինչպես ցույց տվեց հիվանդների և հսիչ խմբի համեմատական վերլուծությունը, ԽՍԱ ժամանակ տեղի է ունենում վերոնշյալ կենսամարկերների մակարդակի զգալի բարձրացում ի համեմատ առողջ անհատների:

3.2. Սեռերի համեմատական վերլուծությունը հիվանդների խմբում

Հիվանդների խմբում կանանց և տղամարդկանց լաբորատոր և կլինիկական ցուցանիշների համեմատական վերլուծությունը հայտնաբերել է նշանակալի տարբերություն էթ-1 ($p=0,047$), P1NP ($p=0,010$), ՁՓ ՎԴՉ ($p=0,003$), ԱՖ ($p=0,004$) և 6 ՐՔԹ ($p=0,008$) ցուցանիշների միջին տվյալների միջև: Մինչդեռ չի հայտնաբերվել վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն ՈւՆԳ-ալֆայի, ԱՕ, ԱՓ ԱՀՉ ցուցանիշների միջև (աղյուսակ 3): Այս արդյունքները փաստում են, որ ՈւՆԳ-ալֆայի և ԱՕ մակարդակի բարձրացումը տեղի է ունենում միևնույն չափով կանանց և տղամարդկանց խմբերում: Միևնույն ժամանակ առկա է հավաստի սեռային տարբերություն էթ-1 և P1NP մակարդակների միջև: Ընդ որում կանանց մոտ հայտնաբերվել է վերոնշյալ կենսամարկերների ավելի բարձր մակարդակ: Ինչ վերաբերում է ԷխՍԳ ցուցանիշներին, տղամարդկանց մոտ հայտնաբերվել են սրտի կառուցվածքի և ֆունկցիայի ավելի վատ ցուցանիշներ, սակայն ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության տանելիությունը տղամարդկանց մոտ եղել է ավելի բարձր ի հաշիվ 6 ՐՔԹ ավելի լավ ցուցանիշների (աղյուսակ 3):

Աղյուսակ 3

Կանանց և տղամարդկանց լաբորատոր և կլինիկական ցուցանիշների տարբերությունը

-	Տղամարդիկ	Կանայք	p-արժեք
Էթ-1	20,7±8,5	24,7±8,5	0,047
ՈւՆԳ-ալֆա	114,1±37,4	105,8±33,1	0,317
P1NP	36,4±14,7	48,1±25,3	0,010
ԱՕ	16,5±9,9	20,7±10,5	0,077
ՁՓ ՎԴՉ (սմ)	5.4±0,7	4,9±0,6	0,003
ԱՓ ԱՀՉ (սմ)	3,4±0,4	3,3±0,5	0,276
ԱՖ (%)	31,6±8,2	36,8±6,1	0,004
6 ՐՔԹ (մ)	233,4±114,3	166,1±91,4	0,008

Փաստորեն էնդոթելին 1-ի կարգավորիչ մեխանիզմները ենթարկվում են սեռական հորմոնների կարգավորիչ ազդեցությանը և կարող են տարբերվել սեռերի միջև: Հայտնի է, որ տղամարդկանց մոտ հայտնաբերվում է էթ-1 ավելի բարձր մակարդակ նախադաշտանադադարային փուլում գտնվող կանանց համեմատ: Մեր հետազոտության մեջ ընդգրկվել են դաշտանադադարի փուլում գտնվող կանայք, ուստի հայտնաբերվել է էթ-1 ավելի բարձր մակարդակ տղամարդկանց համեմատ: Ինչ վերաբերում է սրտամկանի ֆիբրոզի մարկեր P1NP կենսամարկերին, ապա մեր հետազոտության արդյունքները վկայում են կանանց մոտ ֆիբրոզի գործընթացի գերակշռումը տղամարդկանց համեմատ:

Ինչ վերաբերում է ՈՒՆԳ-ալֆայի և ազոտի օքսիդի սեռային տարբերություններին, ապա մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվել է ՈՒՆԳ-ալֆայի ոչ նշանակալի, բայց ավելի բարձր մակարդակ տղամարդկանց մոտ, իսկ ԱՕ դեպքում կանանց մոտ հայտնաբերվել է ոչ նշանակալի, սակայն ավելի բարձր մակարդակ տղամարդկանց համեմատ: Հաշվի առնելով ստացված արդյունքները՝ կարելի է եզրահանգել, որ անոթային տոնուսի կարգավորման, ֆիբրոզի առաջացման և սրտանոթային հիվանդությունների հակվածության և առաջացման գործընթացում առկա են սեռային տարբերություններ:

Ինչ վերաբերում է սրտի ռեմոդելավորման էխոՍԳ ցուցանիշներին, ապա մեր հետազոտության տվյալները ցույց են տալիս ՁՓ ՎԴՉ նշանակալի ավելի մեծ, ԱՓ ԱՀՉ ոչ նշանակալի, սակայն ավելի մեծ ցուցանիշներ, և արտամղման ֆրակցիայի նշանակալի ավելի ցածր ցուցանիշներ տղամարդկանց մոտ:

6 ռոպե քայլքի թեստի միջին հեռավորությունը տղամարդկանց մոտ գերեզանցում է կանանց ցուցանիշներին, ինչը փաստում է մեր հետազոտության մեջ ներառված տղամարդկանց ավելի բարձր ֆունկցիոնալ կարողությունների մասին:

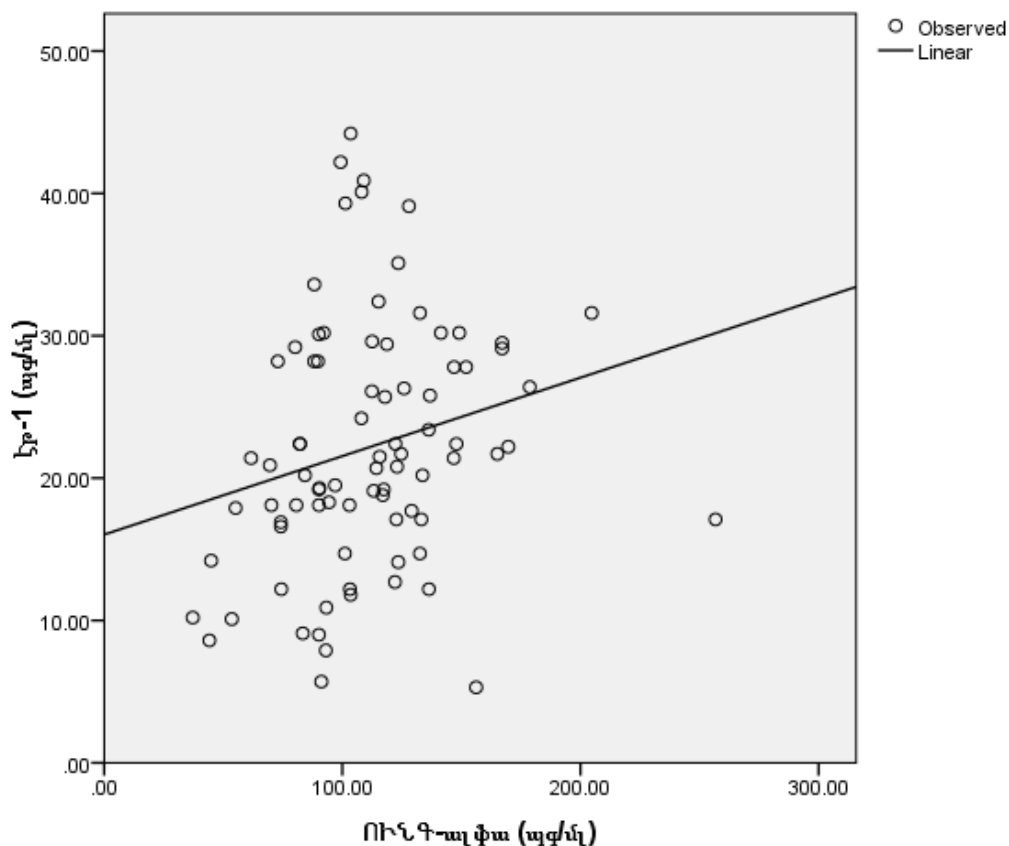
Այսպիսով, մեր հետազոտության ընթացքում կատարված երկու սեռերի լաբորատոր, էխոՍԳ և 6 ՌԲԹ ցուցանիշների տարբերակիչ վերլուծությունը

ցույց է տվել ԽՍԱ ժամանակ տեղի ունեցող մեխանիզմների, ԽՍԱ կլինիկական ընթացքի և հումորալ փոփոխությունների սեռային տարբերություններ, ինչը կարող է կարևոր նշանակություն ունենալ նաև ԽՍԱ բուժման ընթացքում:

3.3. Կենսամարկերների համեմատական վերլուծությունը

Կենսամարկերների համեմատական վերլուծությամբ հայտնաբերվել է հավաստի հարաբերակցություն հետևյալ կենսամարկերների միջին մակարդակների միջև՝ Էթ-1 և ՈւՆԳ-ալֆա ($R=0,227$, $p=0,039$), Էթ-1 և ԱՕ ($R=0,369$, $p=0,001$), ԱՕ և ՈւՆԳ-ալֆա ($R=-0,458$, $p<0,001$), P1NP և ԱՕ ($R=0,278$, $p=0,011$):

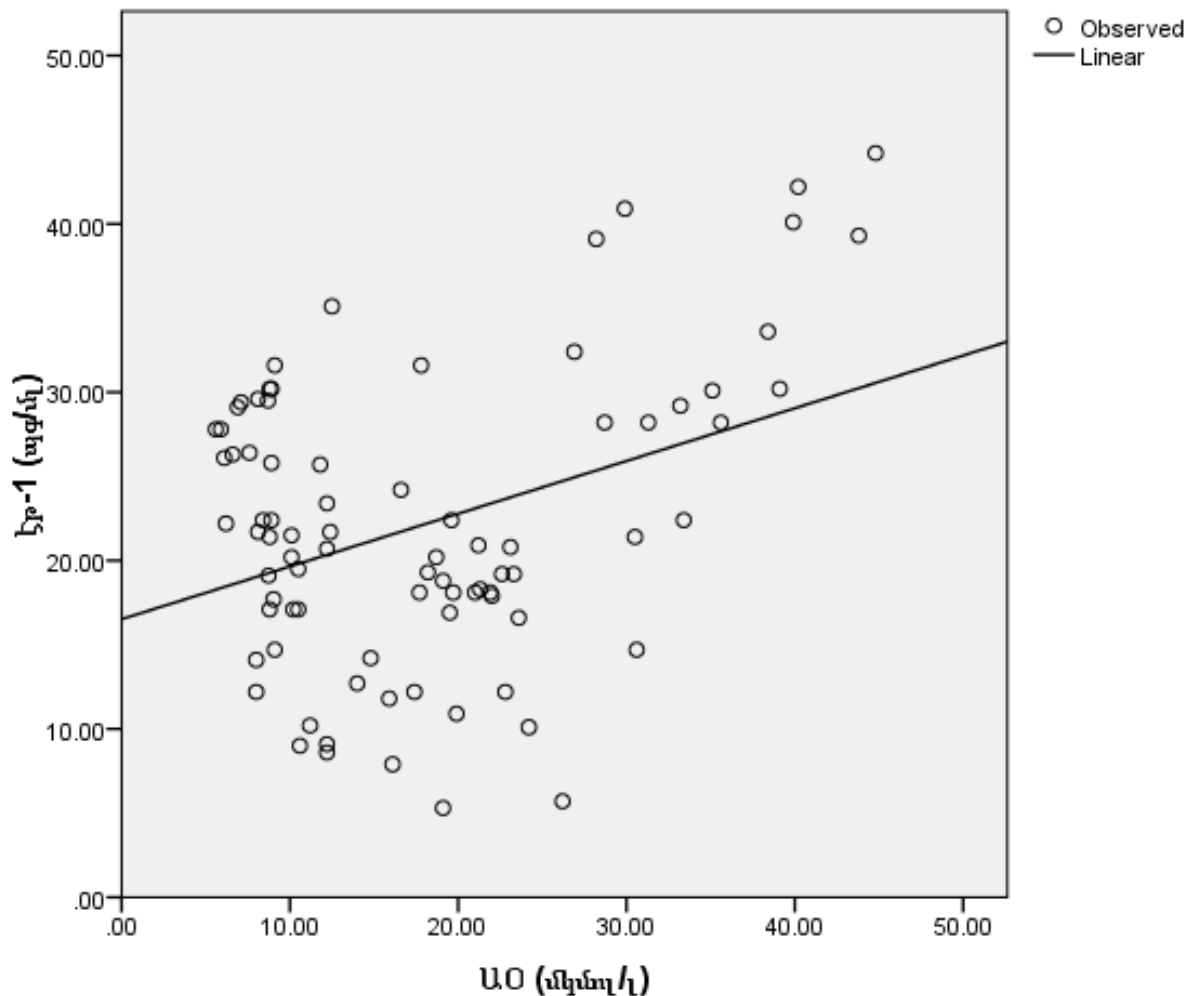
Այսպես, Էթ-1 մակարդակի բարձրացումը ուղիղ համեմատական է ՈւՆԳ-ալֆայի մակարդակի բարձրացմանը, ինչը փաստում է ԽՍԱ ժամանակ տեղի ունեցող նեյրոհումորալ փոփոխությունների բարդ ընթացքը (նկար 6):



Նկար 6. Էթ-1 և ՈւՆԳ-ալֆայի դրական հարաբերակցությունը ցուցադրող գծապատկեր

Ինչպես երևում է նկար 6-ի գծապատկերից, Էթ-1 և ՈւՆԳ-ալֆայի դրական փոխկապակցվածությունը հատկապես արտահայտված է Էթ-1 20-40 պգ/մլ և ՈւՆԳ-ալֆայի 100-200 պգ/մլ խտության դեպքում:

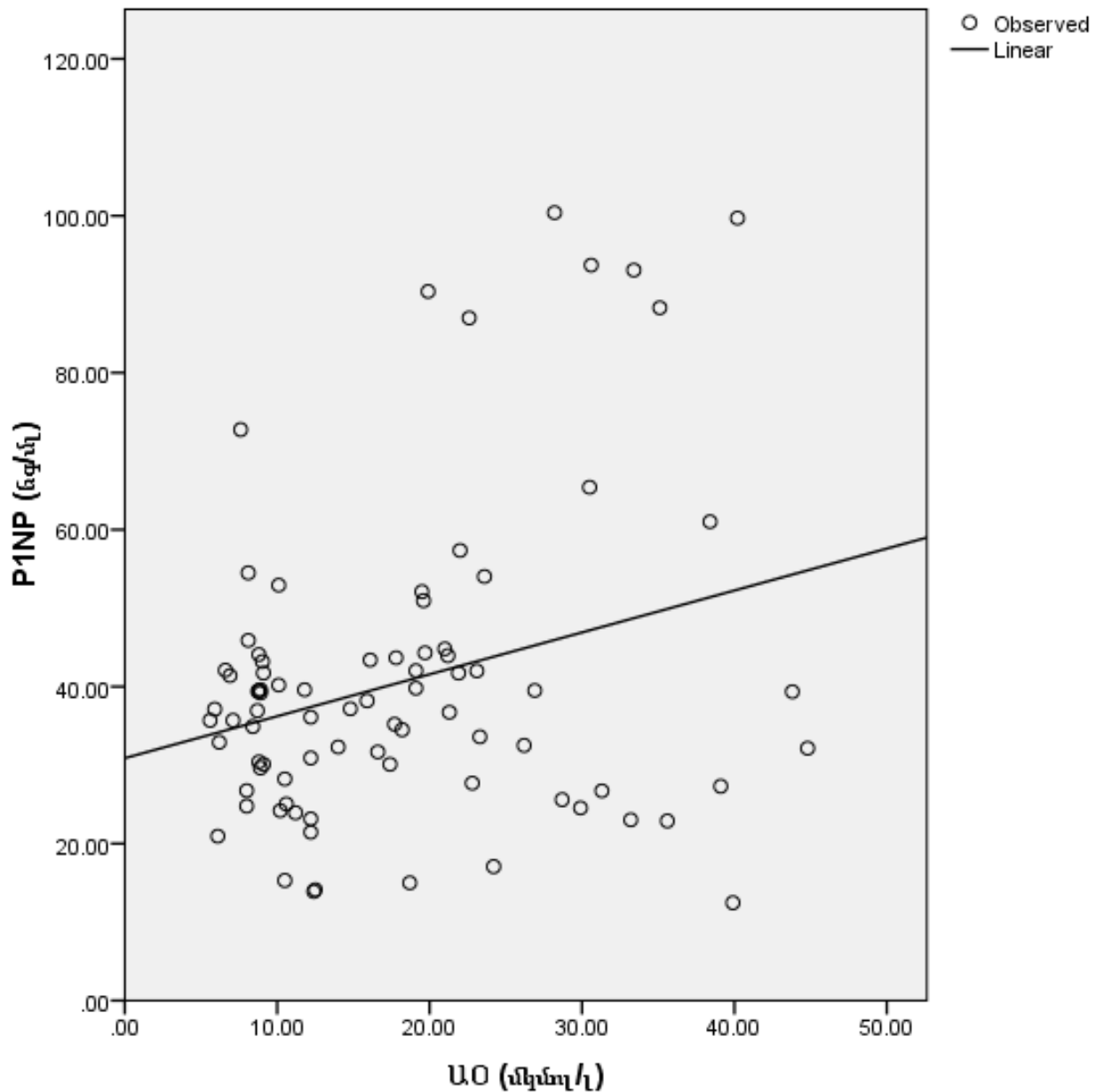
Էթ-1 մակարդակի բարձրացումը ուղիղ համեմատական է նաև ԱՕ մակարդակի բարձրացմանը (նկար 7):



Նկար 7. Էթ-1 և ԱՕ դրական հարաբերակցությունը ցուցադրող գծապատկեր

Ինչպես երևում է նկար 7-ից, Էթ-1 և ԱՕ փոխկապակցվածությունը հատկապես արտահայտված է Էթ-1 <30 պգ/մլ և ԱՕ 20-30 մկմոլ/լ խտության դեպքում, այսինքն այս հումորալ մարկերների փոխկապակցվածությունը հատկապես տեսանելի է նրանց մակարդակի միջին աստիճանի բարձրացման դեպքում:

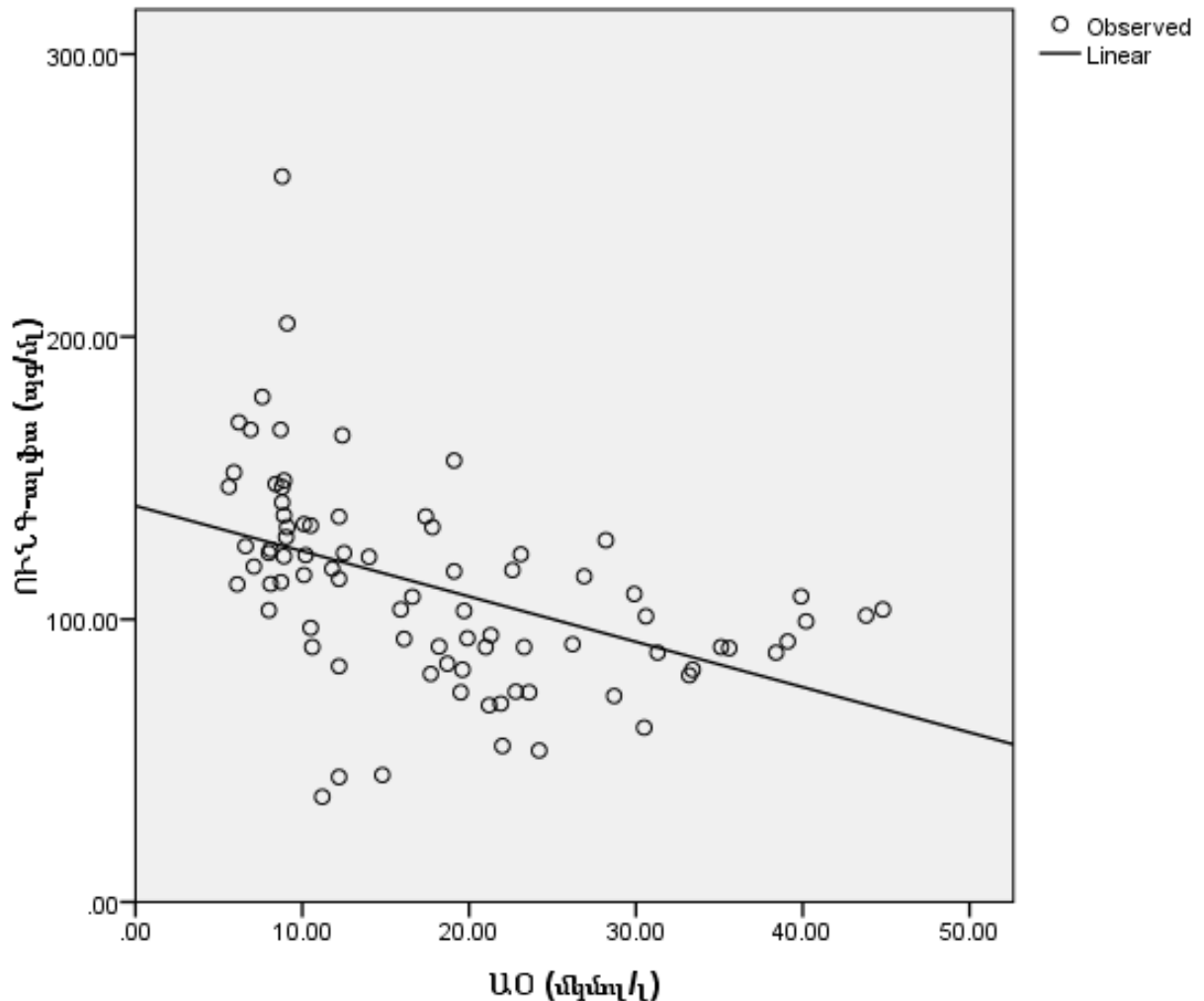
P1NP կենսամարկերի մակարդակի բարձրացումը ուղիղ համեմատական է ԱՕ մակարդակին (նկար 8):



Նկար 8. P1NP և ԱՕ դրական հարաբերակցությունը ցուցադրող գծապատկեր

Ինչպես երևում է նկար 8-ից, P1NP կենսամարկերի և ԱՕ փոխապակցվածությունը հատկապես տեսանելի է P1NP 20-40նգ/մլ և ԱՕ 10-20 մկմոլ/լ խտության դեպքում, այսինքն ԱՕ ավելի ցածր խտության ցուցանիշները փոխապակցված են P1NP միջին խտության ցուցանիշների հետ:

Սակայն հայտնաբերվել է հակադարձ հարաբերակցություն ԱՕ և ՈւՆԳ-ալֆայի մակարդակների միջև, այսինքն ՈւՆԳ-ալֆայի բարձր մակարդակի դեպքում հայտնաբերվում է ԱՕ ցածր մակարդակ (նկար 9):



Նկար 9. ԱՕ և ՈւՆԳ-ալֆայի հակադարձ հարաբերակցությունը ցուցադրող գծապատկեր

Ինչպես երևում է նկար 9-ից, ՈւՆԳ-ալֆայի առավել բարձր մակարդակ արյան պլազմայում հայտնաբերվում է ԱՕ 10-20 մկմոլ/լ խտության դեպքում, այսինքն ՈւՆԳ-ալֆայի խտության բարձրացմանը զուգընթաց տեղի է ունենում ԱՕ խտության իջեցում:

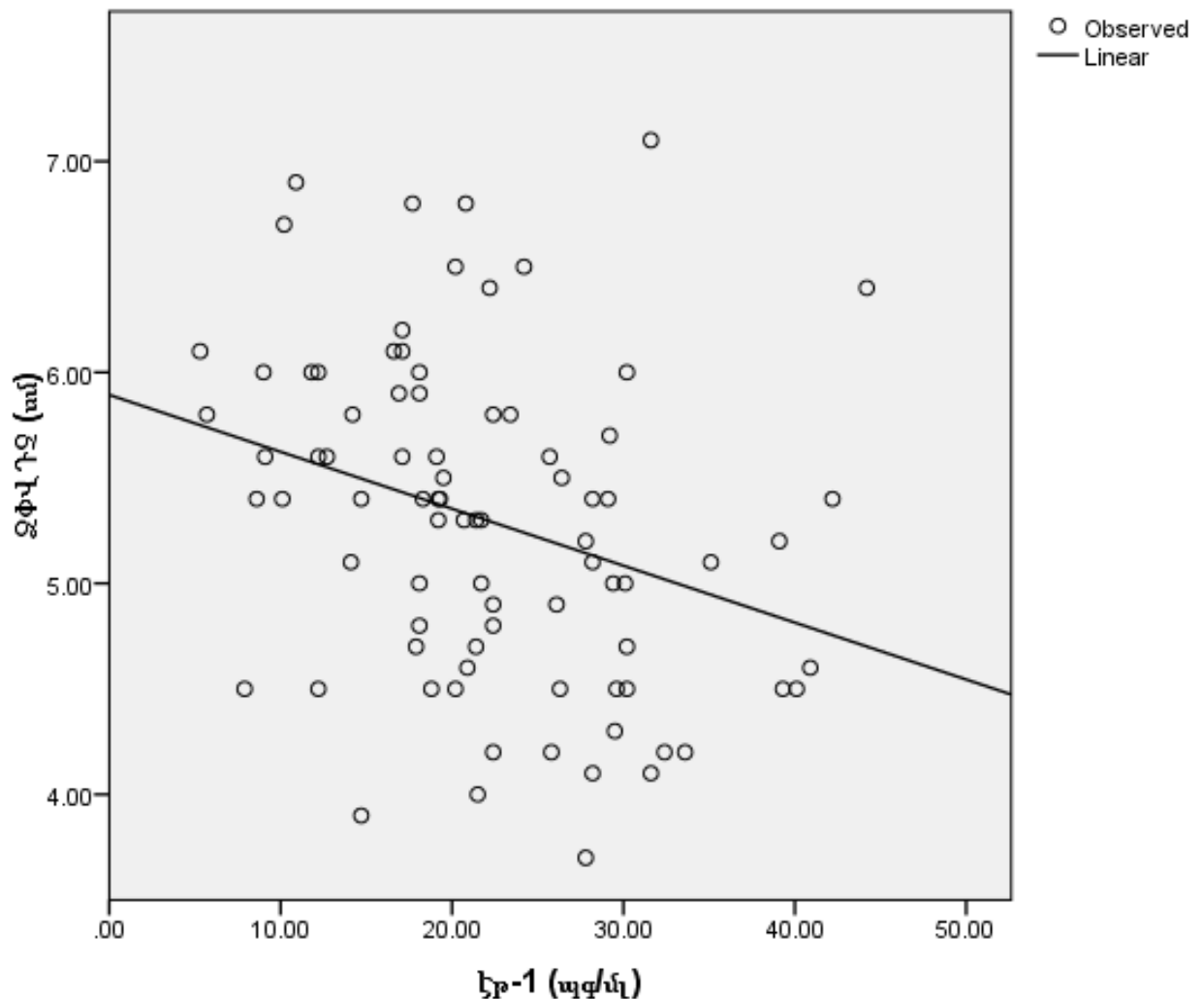
Հումորալ մարկերների նշված փոխկապակցվածությունները ցույց են տալիս ԽՍԱ ժամանակ տեղի ունեցող բարդ կարգավորիչ մեխանիզմները:

ԳԼՈՒԽ 4

ԿԵՆՍԱՄԱՐԿԵՐՆԵՐԻ ՀԱՄԱԴՐԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ԷԽՈՍԳ և 6 ՐՈՊԵ ՔԱՅԼՔԻ ԹԵՍՏԻ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՀԵՏ

4.1. Էնդոթելին 1-ի փոխկապակցվածությունը ԷխոՍԳ և ֆիզիկական տանելիության ցուցանիշների հետ

Մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվել է հավաստի հակադարձ հարաբերակցություն էթ-1 և ՁՓՎԴՉ ցուցանիշների միջև ($R=-0,295$, $p=0,008$) (նկար 10):

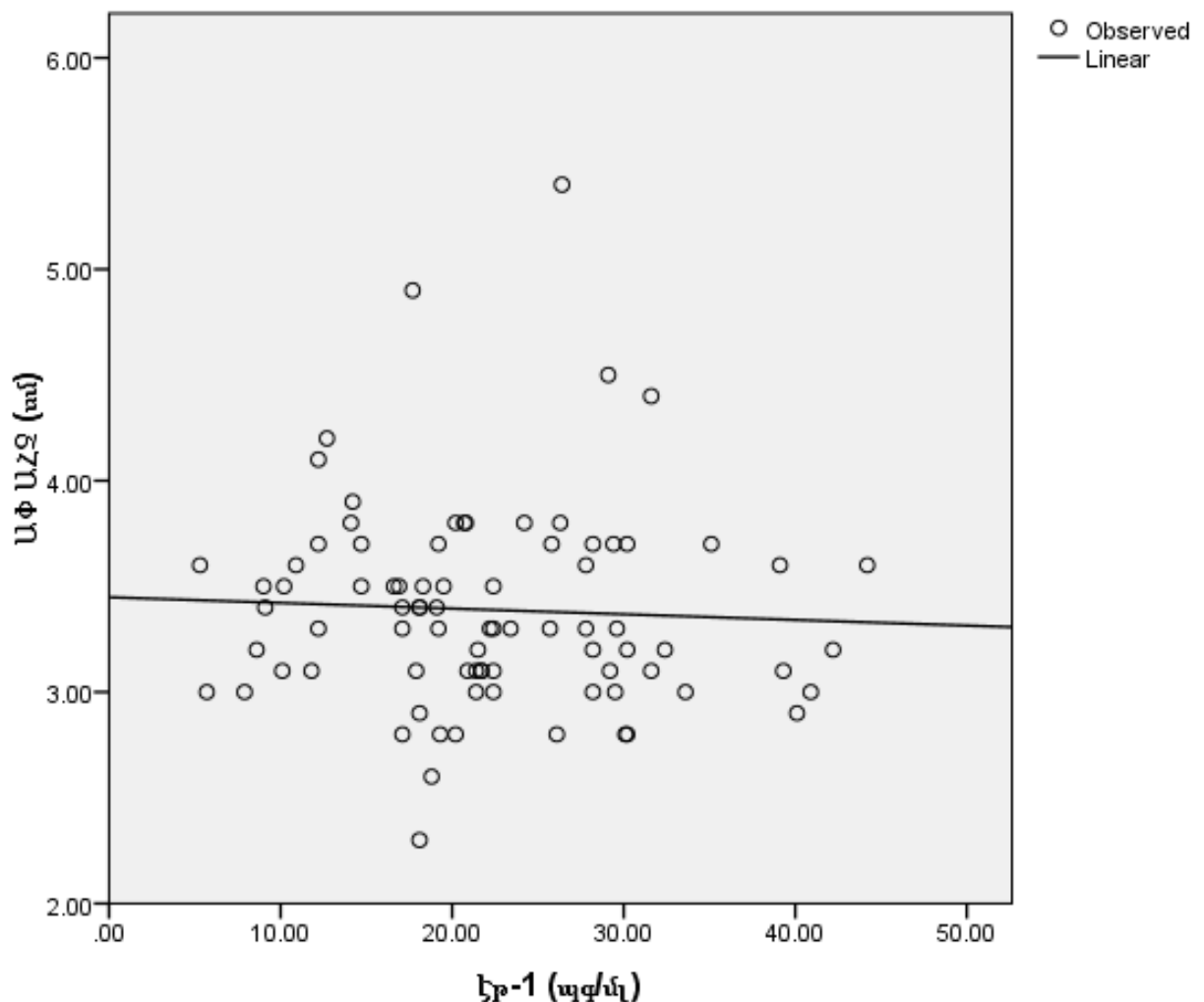


Նկար 10. Էթ-1 և ՁՓ ՎԴՉ հարաբերակցությունը ցուցադրող գծապատկեր

Ինչպես երևում է նկար 10-ից, ՁՓ ՎԴՉ լայնացումը նկատվում է էնդոթելինի բավականին ցածր մակարդակի դեպքում: Մինչդեռ էնդոթելինի

բարձր մակարդակը հիմնականում փոխկապված է ՁՓ նորմալ առաջահետին չափի հետ, ընդ որում դեպքերի վերաբաշխումը տեղի է ունենում հիմնականում Էթ-1 20-30 պգ/մլ մակարդակի դեպքում:

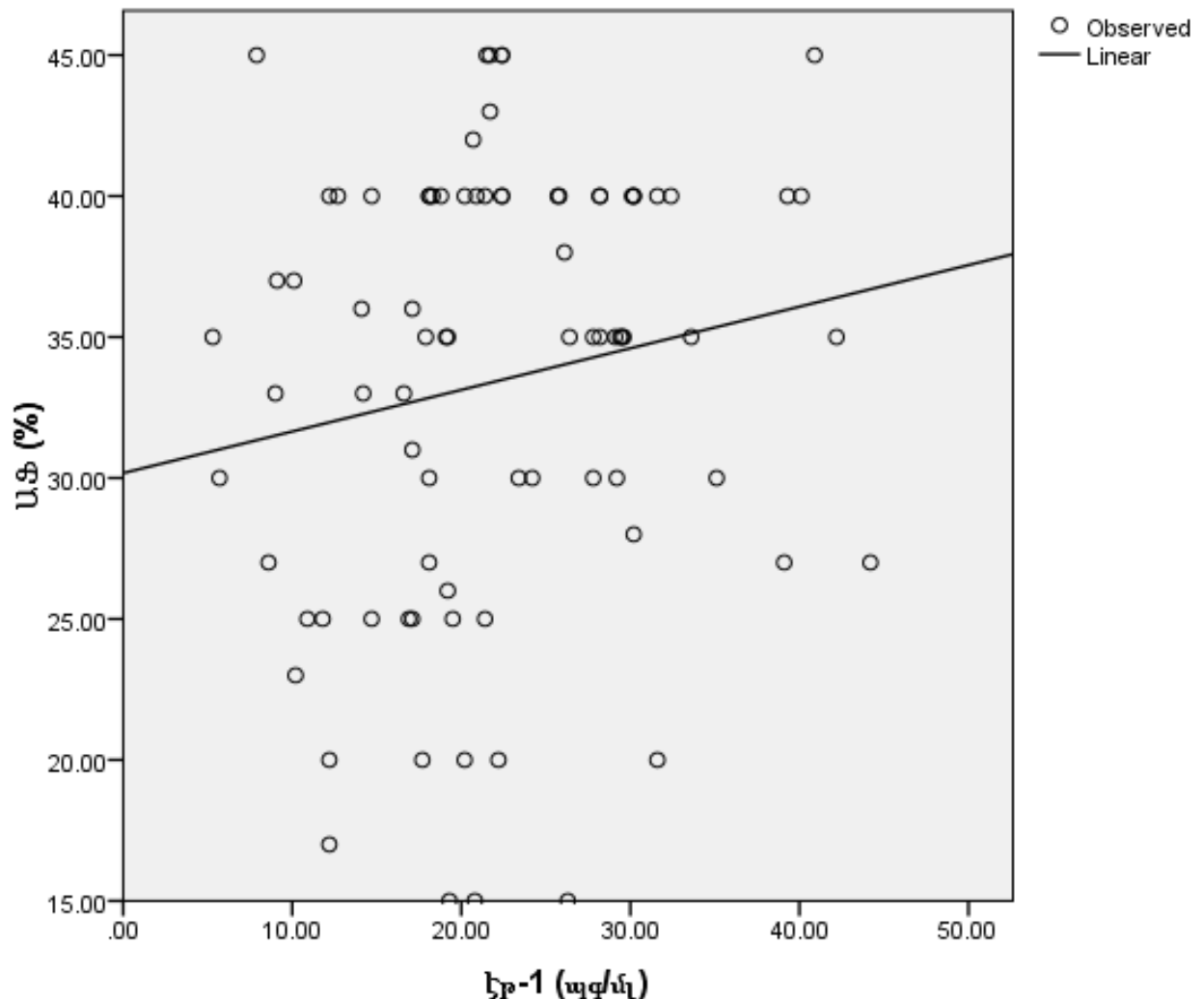
Միևնույն ժամանակ չի հայտնաբերվել հավաստի հարաբերակցություն Էթ-1 և աջ փորոքի ԱՀԶ, ԱՖ, 6 ռոպե քայքի թեստի արդյունքների միջև ($p=0,661$, $p=0,143$, $p=0,257$ համապատասխանաբար):



Նկար 11. Էթ-1 և աջ փորոքի ԱՀԶ հարաբերակցությունը ցուցադրող գծապատկեր

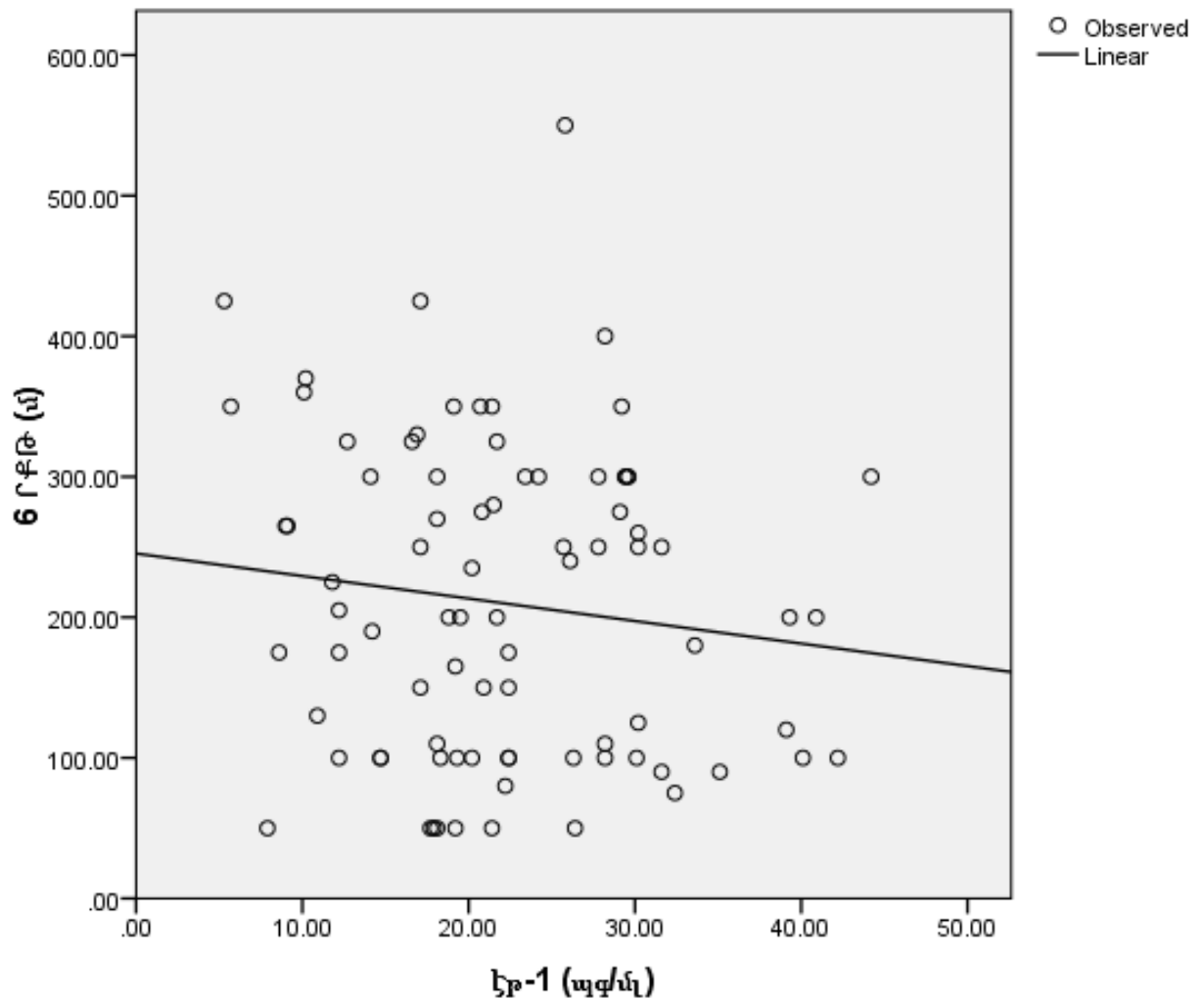
Ինչպես երևում է նկար 11-ից, Էթ-1 խտությունն արյան պլազմայում փոխկապակցված չէ աջ փորոքի չափի հետ: Նկարից կարելի է պատկերացնել, որ դեպքերի ավելի խիտ վերաբաշխումը նկատվում է ԱՓ 3,0-3,5 սմ և Էթ-1 15-

30 պգ/մլ մակարդակի միջև: Պետք է նշել, որ ԱՓ լայնացման դեպքում, որը հաճախ նկատվում է ԽՍԱ III-IV ֆունկցիոնալ դասերի դեպքում, Էթ-1 խտության բարձր ցուցանիշներ չեն նկատվում:



Նկար 12. Էթ-1 և ԱՖ հարաբերակցությունը ցուցադրող գծապատկեր

Նկար 12 գծապատկերից երևում է, որ Էթ-1 խտությունը կախված չէ ԱՖ ցուցանիշներից և դեպքերի բաշխումը տարբեր է և հավասարապես նկատվում է ինչպես 30% ցածր, այնպես էլ 30% բարձր ԱՖ դեպքում: Էթ-1 և ձախ փորոքի ԱՖ ոչ նշանակալի փոխկապակցվածությունը կարելի է բացատրել նրանով, որ Էթ-1 մակարդակի նշանակալի բարձրացում նկատվում է հիմնականում ԽՍԱ ավելի ուշ փուլերում, երբ առկա է ԱՖ իջեցում 30% ցածր, իսկ մեր ընտրանքում առկա են նաև 30% բարձր ԱՖ հիվանդներ:



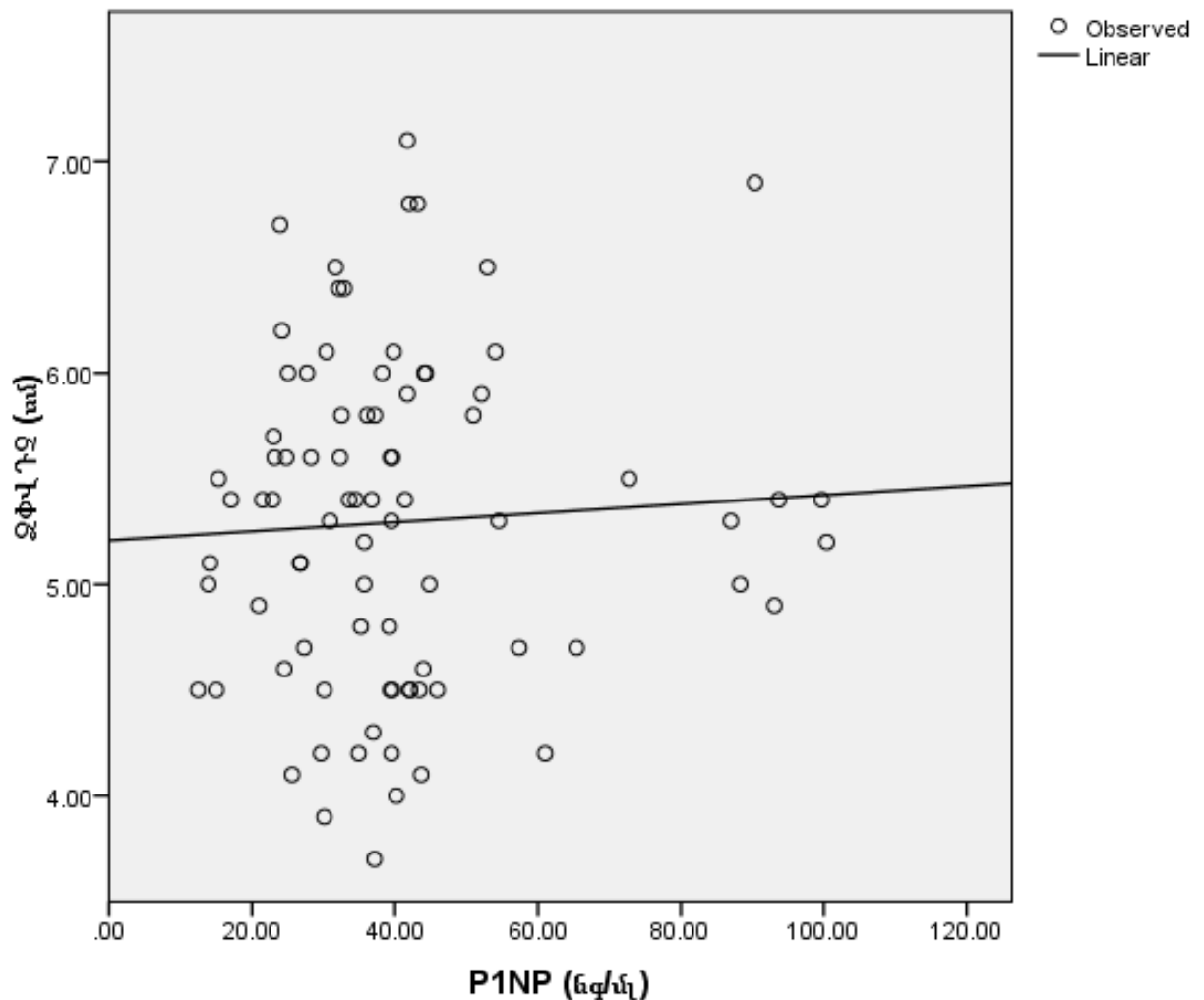
Նկար 13. Էթ-1 և 6 ռոպե քայլքի թեստի հարաբերակցությունը ցուցադրող գծապատկեր

Նկար 13-ից կարելի է եզրակացնել, որ Էթ-1 խտության բարձրացումը չի ազդում 6ՐՔԹ հեռավորության վրա, այսինքն Էթ-1 20-30 պգ/մլ խտության դեպքում 6ՐՔԹ հեռավորությունը կազմել է ինչպես 250մ ավելի, այնպես էլ՝ ցածր: Սա նշանակում է, որ ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության հանդեպ տանելիությունը կախված չէ Էթ-1 մակարդակից:

Այսպիսով, ելնելով մեր հետազոտության արդյունքներից, կարելի է եզրակացնել, որ Էթ-1 մակարդակի հակադարձ փոխկապակցվածությունը ծախս փորոքի լայնացման աստիճանի հետ փաստում է այս անոթաակտիվ գործոնի ախտածին նշանակությունը ՁՓ ռեմոդելավորման գործընթացում:

4.2. P1NP կենսամարկերի հարաբերակցությունը ռեմոդելավորման ԷխսՍԳ ցուցանիշների և ֆիզիկական տանելիության հետ

Մեր հետազոտությունների արդյունքում չի հայտնաբերվել վիճակագրորեն հավաստի հարաբերակցություն P1NP կենսամարկերի և ռեմոդելավորման ԷխսՍԳ ցուցանիշների՝ ՁՓ ՎԴՉ, ԱՓ ԱՀՉ և ԱՖ, հետ:



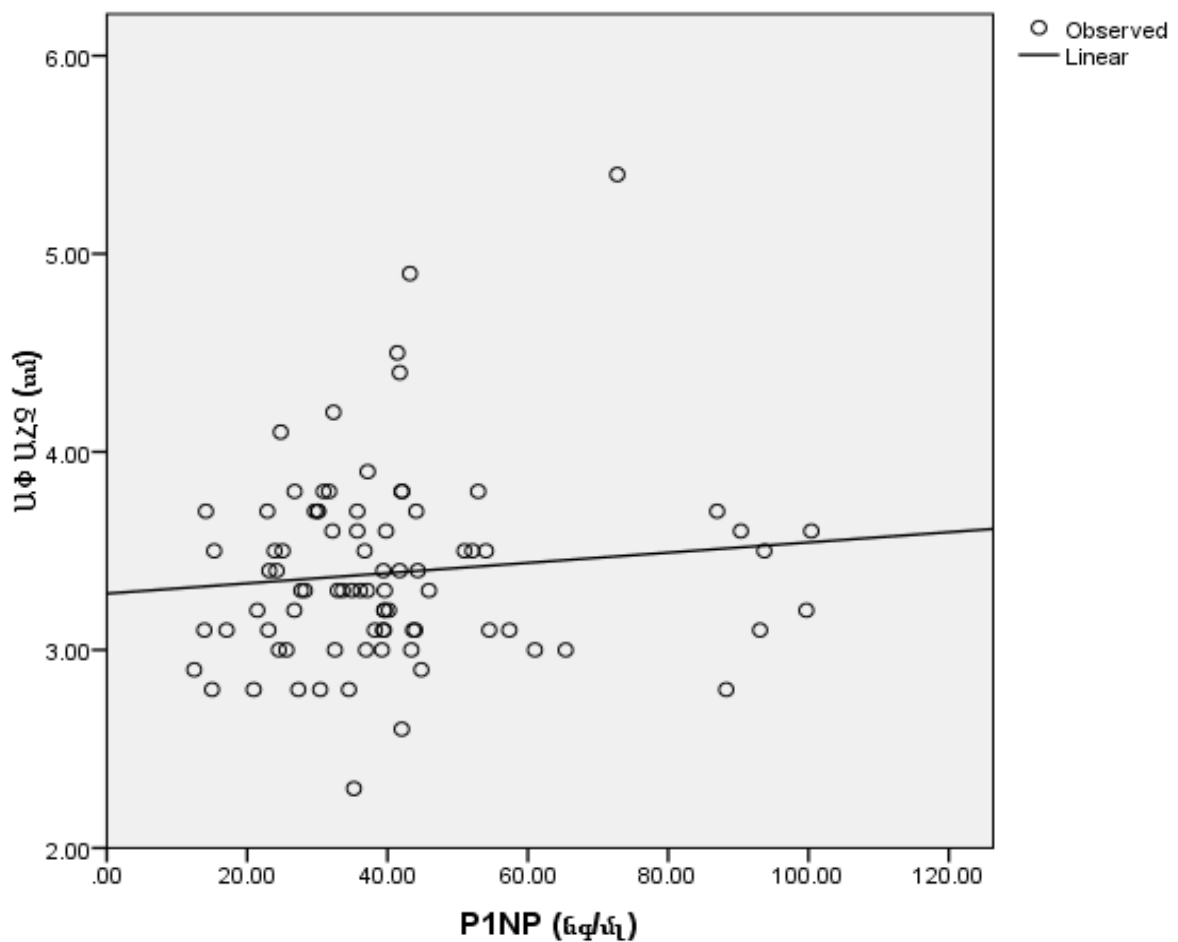
Նկար 14. P1NP և ՁՓ ՎԴՉ հարաբերակցությունը ցուցադրող գծապատկեր

Ինչպես երևում է նկար 14 գծապատկերից, չի հայտնաբերվել վիճակագրորեն հավաստի հարաբերակցություն P1NP կենսամարկերի և ՁՓ ՎԴՉ միջև ($p=0,624$): P1NP կենսամարկերի 80,0 նգ/մլ ցածր ցուցանիշներն են հիմնականում նկատվում այս խմբի հիվանդների մոտ և դեպքերի

վերաբաշխումը հավասարապես նկատվել է ինչպես ՁՓ նորմալ, այնպես էլ լայնացած չափերի միջև: Քանի որ P1NP կենսամարկերը համարվում է սրտամկանի ֆիբրոզի մարկեր, իսկ նրա մակարդակի բարձրացումը հիմնականում պայմանավորում է ձախ ֆորոքի դիաստոլիկ դիսֆունկցիան, ապա մեր հետազոտության ընթացքում ուսումնասիրվող էխոՍԳ ցուցանիշ՝ ձախ փորոքի վերջնադիաստոլիկ չափի մեծացումը կապված չէ պրոկոլագենի խտության բարձրացման հետ:

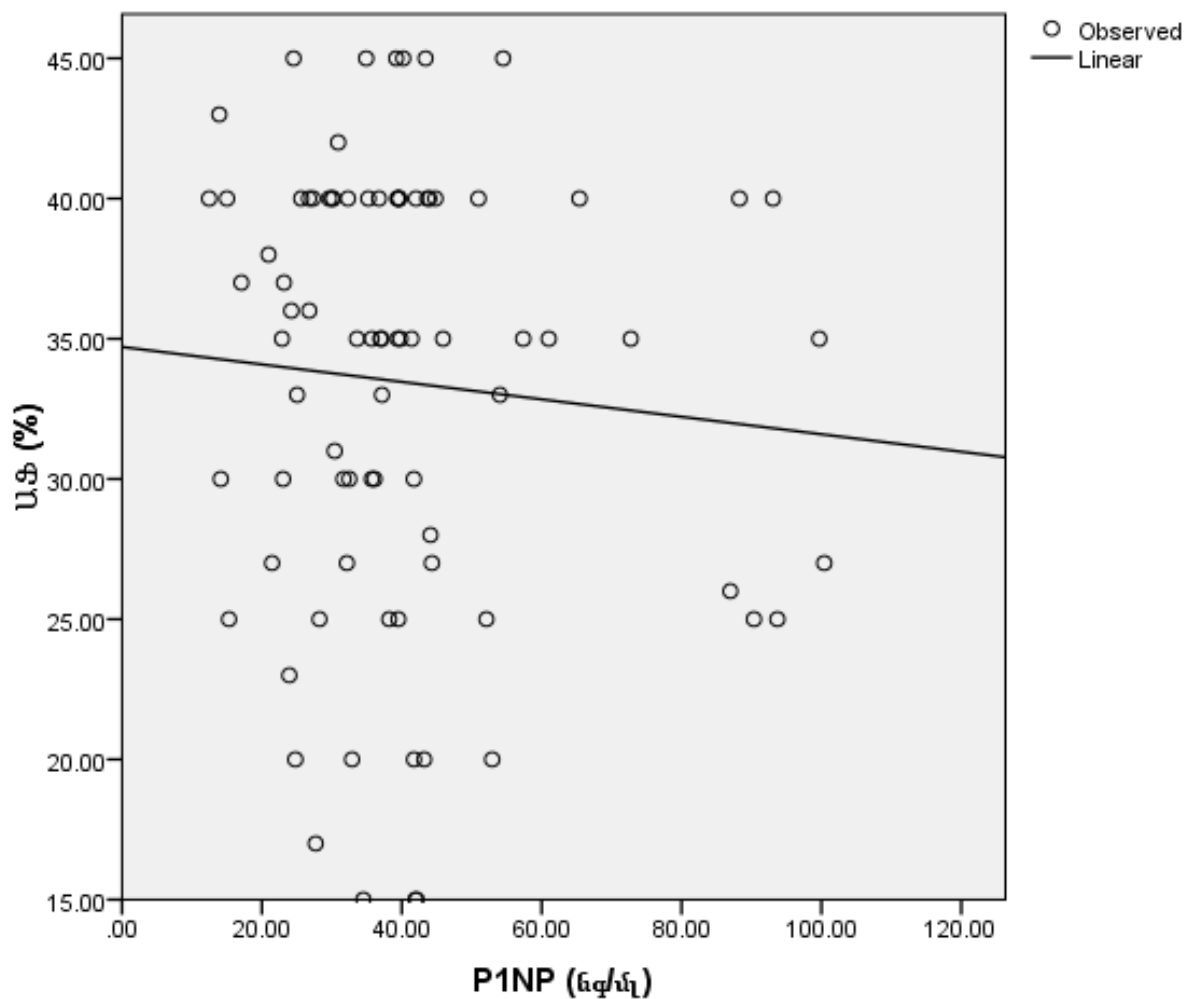
Չի հայտնաբերվել նաև հարաբերակցություն P1NP կենսամարկերի և էխոՍԳ այլ ցուցանիշների՝ աջ փորոքի ԱՀԶ և ԱՖ միջև ($p=0,338$, $p=0,487$ համապատասխանաբար):

Արդյունքները արտացոլված են գծապատկերներում (նկար 15, 16):



Նկար 15. P1NP և աջ փորոքի ԱՀԶ հարաբերակցությունը ցուցադրող գծապատկեր

Ինչպես երևում է նկար 15 գծապատկերից, դեպքերի վերաբաշխումը հիմնականում նկատվել է P1NP կենսամարկերի 60նգ/մլ ցածր խտության դեպքում, ընդ որում այդ վերաբաշխումը առկա է ինչպես ԱՓ ԱՀԶ բնականոն չափի, այնպես էլ՝ լայնացման դեպքում: Սա նշանակում է, որ աջ փորոքի լայնացման աստիճանը կախված չէ P1NP կենսամարկերի մակարդակի բարձրացման հետ ԽՍԱ ժամանակ:

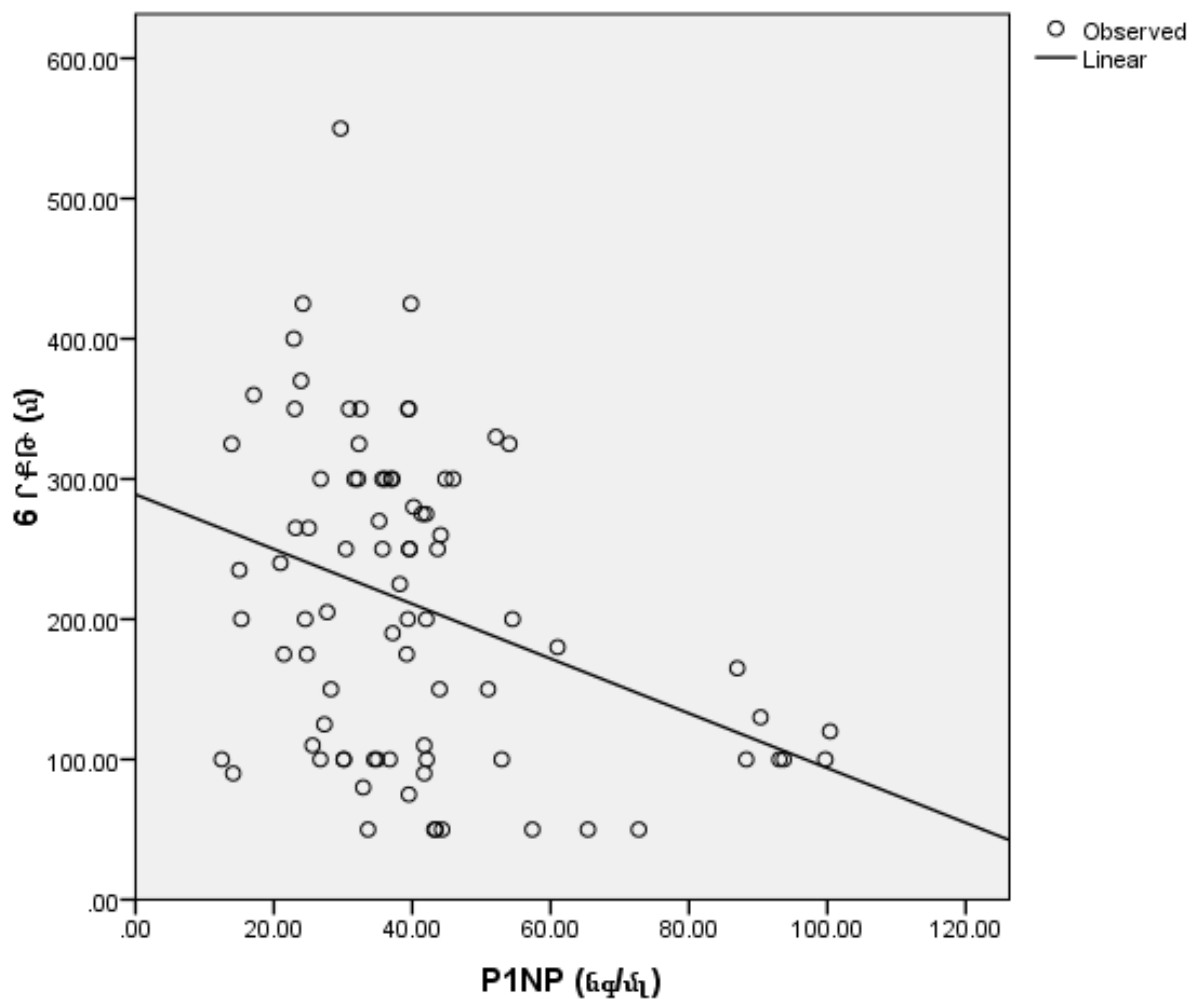


Նկար 16. P1NP և ԱՖ հարաբերակցությունը ցուցադրող գծապատկեր

Նկար 16-ից երևում է P1NP կենսամարկերի և ԱՖ միջև փոխկապակցվածության բացակայությունը: Քանի որ առկա է կապ P1NP կենսամարկերի մակարդակի բարձրացման և ձախ փորոքի դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի առաջացման միջև, որն իր հերթին հանդիպում է պահպանված արտամղման ֆրակցիայով սրտային անբավարարության ժամանակ, ապա ԱՖ

իջեցման և P1NP միջև փոխկապակցվածության բացակայությունը կարելի է բացատրել այդ կապի առկայությամբ:

Միևնույն ժամանակ հայտնաբերվել է հավաստի հակադարձ հարաբերակցություն P1NP կենսամարկերի և 6 թույլ քայքի թեստի արդյունքների միջև ($R=-0,356$, $p=0,001$): Այդ հարաբերակցությունը արտացոլված է գծապատկերում (նկար 17):



Նկար 17. P1NP և 6 թույլ քայքի թեստի հարաբերակցությունը ցուցադրող գծապատկեր

Ինչպես երևում է նկար 17 գծապատկերից, 6ՐՔԹ հեռավորությունը նվազում է P1NP կենսամարկերի խտության բարձրացմանը զուգընթաց, որն ավելի արտահայտված է P1NP կենսամարկերի 60նգ/մլ ավելի բարձր խտության պայմաններում:

Կատարվել է նաև համեմատական վերլուծություն P1NP և 6ՐՔԹ միջև՝ կախված վերջինիս հեռավորությունից: 6ՐՔԹ հեռավորությունը բաժանվել է 2 խմբի՝ <300 մ և >300 մ: Վերլուծությունը ցույց է տվել, որ P1NP մակարդակի առավել արտահայտված բարձրացում ($43,3 \pm 21,9$ նգ/մլ) նկատվում է ավելի ցածր ֆիզիկական տանելիության պայմաններում, այսինքն, որքան բարձր է P1NP մակարդակը, այնքան ցածր է 6ՐՔԹ հեռավորությունը ($p=0,037$) (նկար 18):



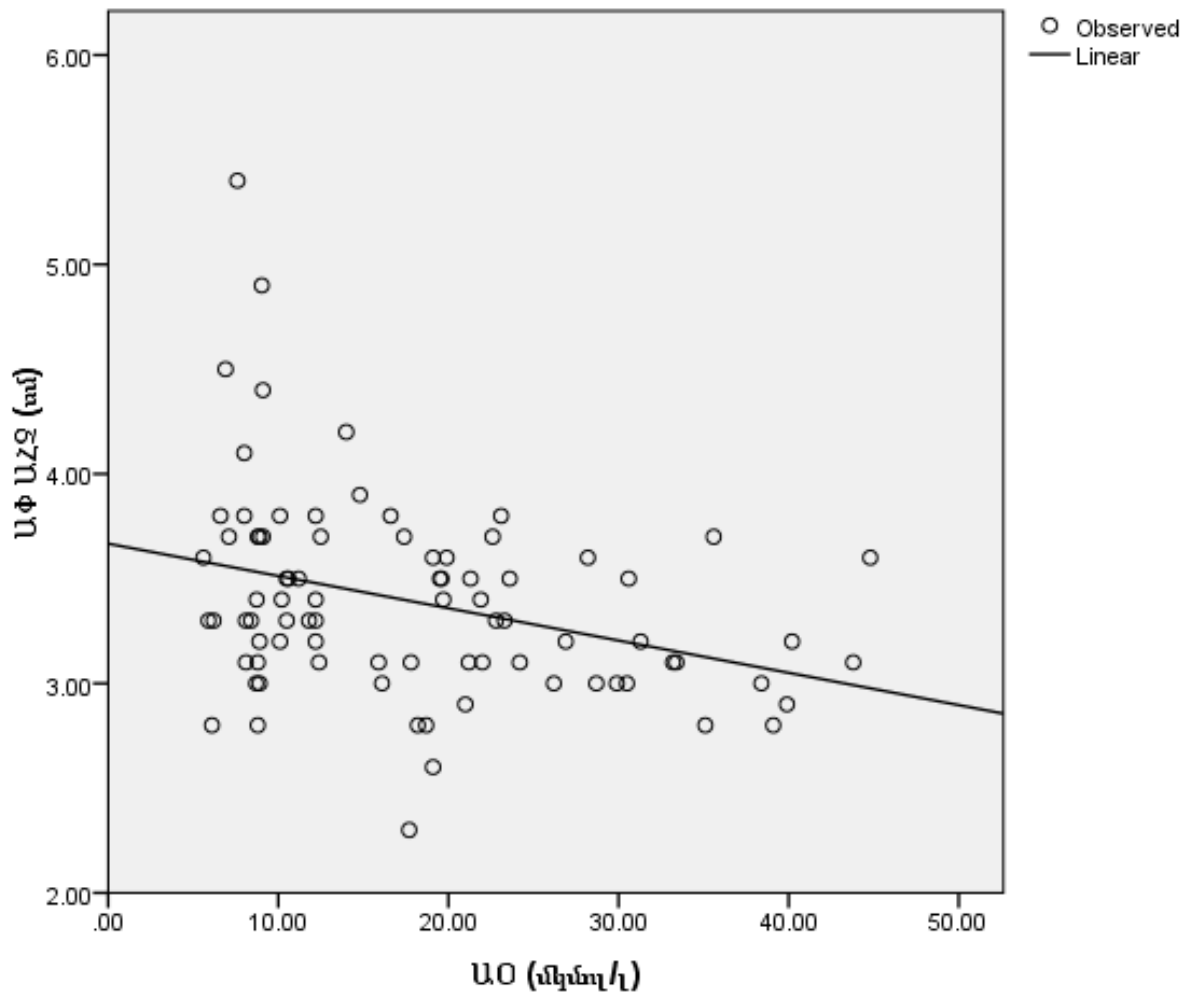
Նկար 18. P1NP մակարդակի բարձրացման հարաբերակցությունը 6 ՐՔԹ հեռավորության հետ

Այսպիսով, մեր հետազոտությունը ցույց է տալիս, որ սրտամկանի ֆիբրոզի մարկեր հանդիսացող P1NP կենսամարկերի խտության բարձրացումը չի բերում ԽՍԱ հիվանդների սրտամկանի ռեմոդելավորման ԷխոՍԳ ցուցանիշների փոփոխության:

Կարևոր է նշել, որ միևնույն ժամանակ մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվել է P1NP կենսամարկերի մակարդակի բարձրացման ուղիղ համեմատական կապ ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության հանդեպ տանելիության իջեցման հետ, որն ուսումնասիրվել է 6 ՐՔԹ միջոցով:

4.3. Աջ փորոքի ռեմոդելավորման փոխկապակցվածությունը ազոտի օքսիդի և ՈւՆԳ-ալֆայի հետ

Մեր հետազոտական ընտրանքում հայտնաբերվել է հակադարձ փոխկապակցվածություն ԱՕ և աջ փորոքի ԱՀԶ ցուցանիշների միջև ($R=-0,330$, $p=0,003$): Արդյունքները ներկայացված են գծապատկերներում (նկար 19, 20):

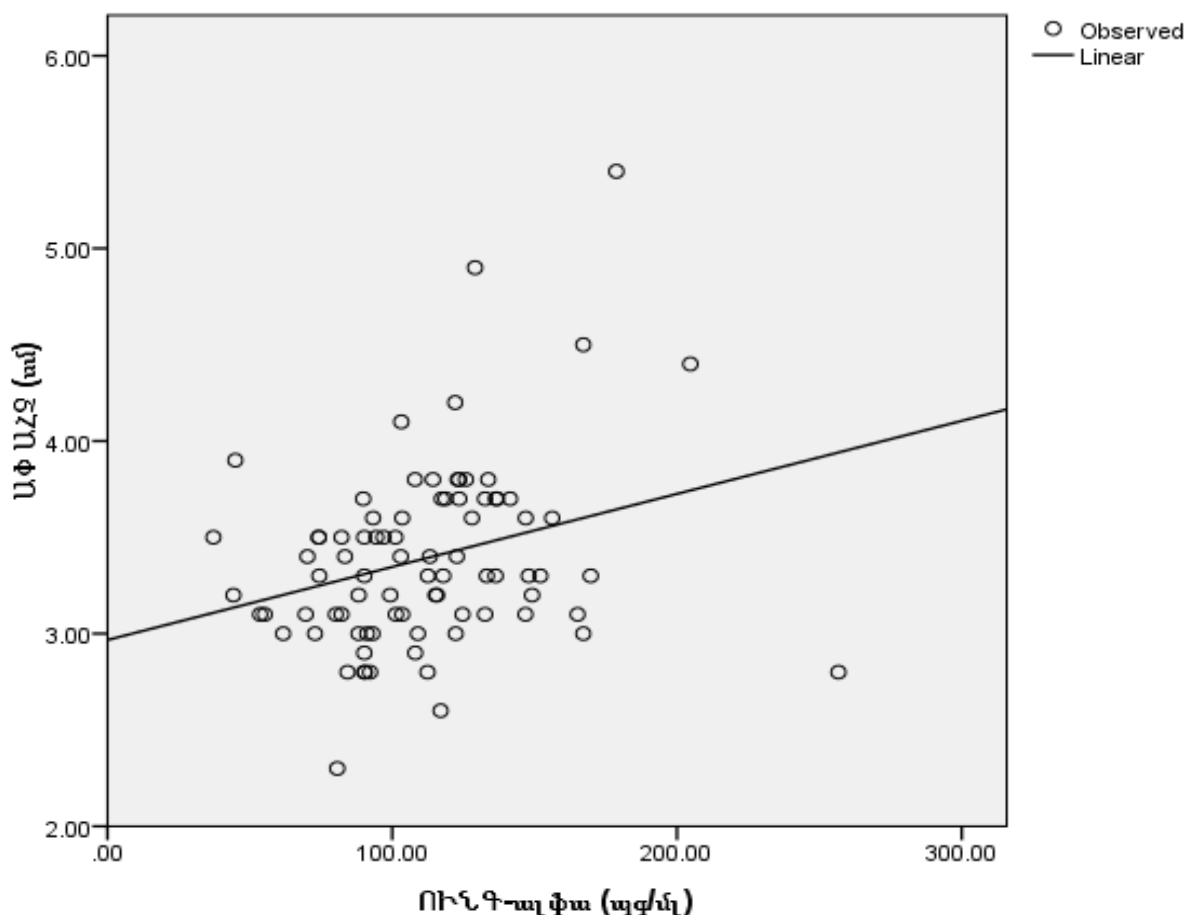


Նկար 19. ԱՕ և աջ փորոքի ԱՀԶ հարաբերակցությունը ցուցադրող գծապատկեր

Ինչպես երևում է նկար 19 գծապատկերից ԱՕ խտության իջեցումն ուղեկցվում է ԱՓ ԱՀԶ մեծացմամբ, ընդ որում ԱՕ մակարդակի բարձրացումը արյան պլազմայում փոխկապակցված է ԱՓ ԱՀԶ ավելի փոքր ցուցանիշների հետ: ԱՓ ԱՀԶ ավելի արտահայտված լայնացման առկայությամբ դեպքերի

վերաբաշխումը նկատվում է ԱՕ 10 մկմոլ/լ խտության դեպքում: Հայտնի է, որ ԱՕ օժտված է երկակի ազդեցությամբ ԽՍԱ հարաճման գործընթացում, այսինքն նրա ոչ բարձր խտությունն ունի պաշտպանողական և կարգավորող ազդեցություն սրտանոթային համակարգի վրա, սակայն նրա բարձր խտության առկայության և տևական ազդեցության պայմաններում դրսևորվում է ախտածին ազդեցությունը, ուստի ԽՍԱ հարաճման ընթացքում ԱՕ մակարդակի նախնական իջեցումը կարող է հանդիսանալ աջ փորոքի ռեմոդելավորման վաղ նշան:

Ինչ վերաբերում է ՈւՆԳ-ալֆային, հայտնաբերվել է հավաստի փոխկապակցվածություն ՈւՆԳ-ալֆայի և աջ փորոքի ԱՀՉ ցուցանիշների միջև ($R=0,283$, $p=0,011$):

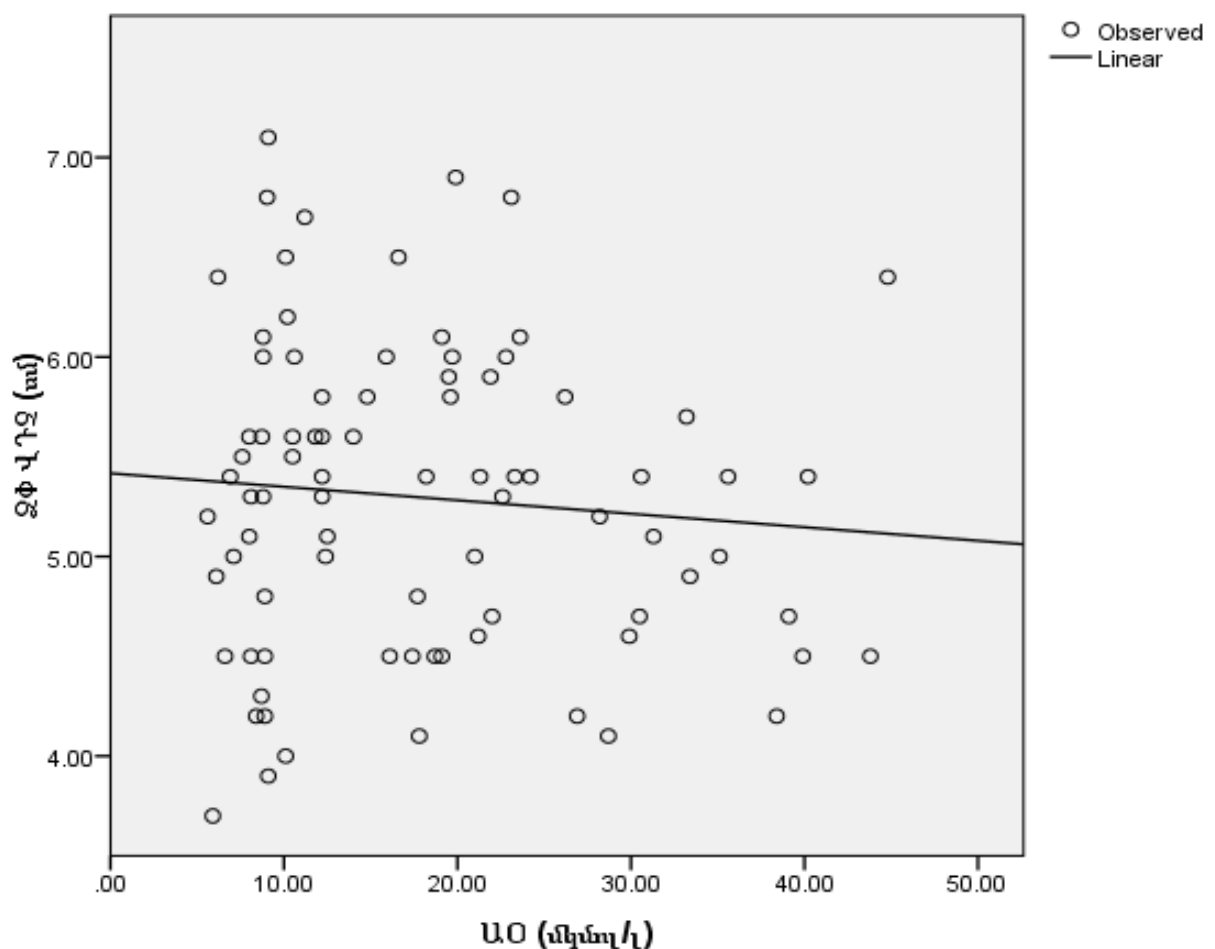


Նկար 20. ՈւՆԳ-ալֆայի և աջ փորոքի ԱՀՉ հարաբերակցությունը ցուցադրող գծապատկեր

Այսպես, նկար 20-ից երևում է, որ առկա է ԱՓ ԱՀՉ լայնացման առկայությամբ դեպքերի ավելի խիտ վերաբաշխում ՈւՆԳ-ալֆայի 100 պգ/մլ բարձր խտության պարագայում: Այսպիսով ՈւՆԳ-ալֆայի մակարդակի բարձրացումը նպաստում է աջ փորոքի ռեմոդելավորմանը ԽՍԱ հարաճման գործընթացում:

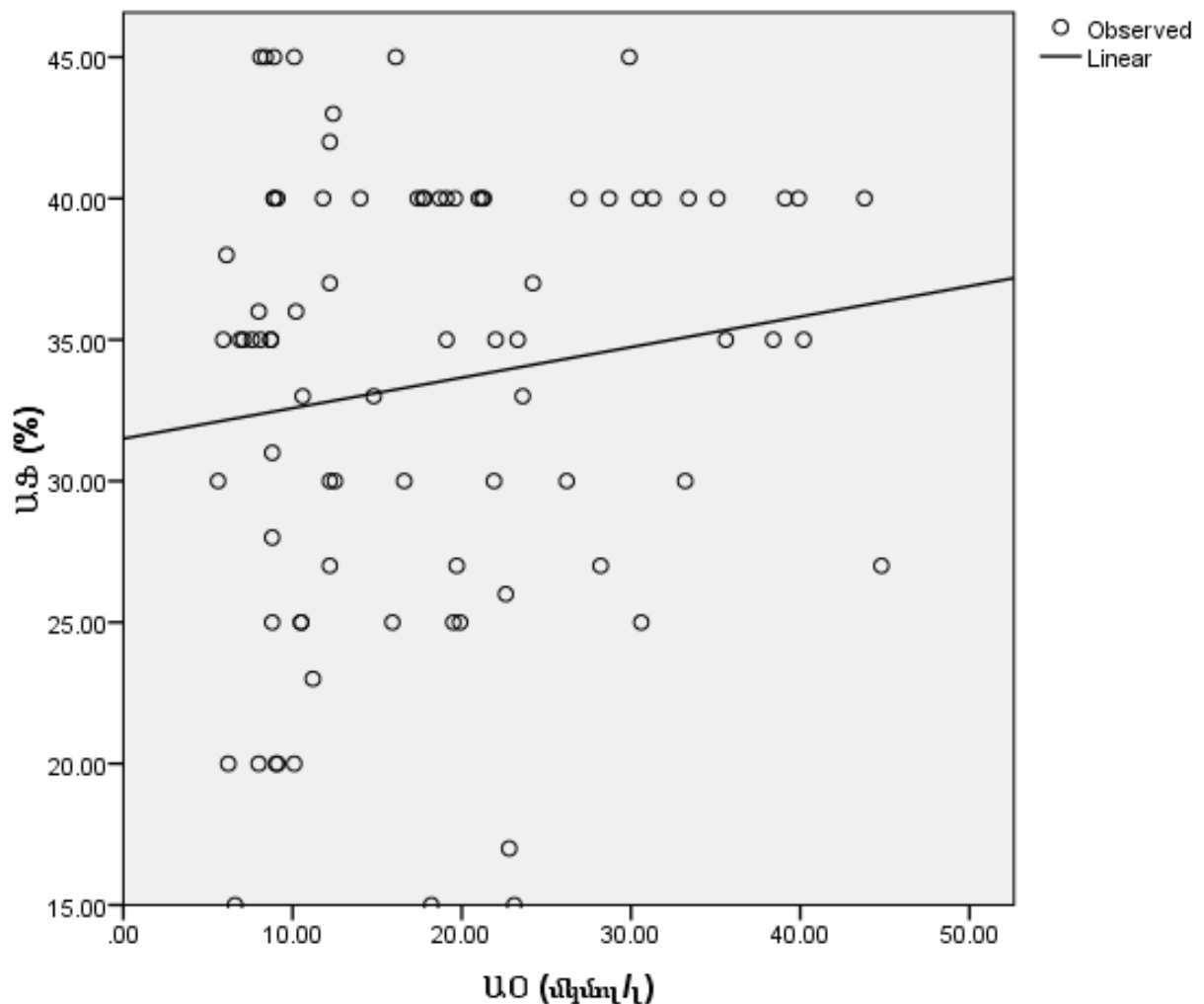
4.4 ԱՕ և ՈւՆԳ-ալֆայի փոխկապակցվածությունը ՁՓ ռեմոդելավորման և ԵՐՔԹ ցուցանիշների հետ

Մեր հետազոտության արդյունքում չի հայտնաբերվել հավաստի հարաբերակցություն ԱՕ և ՁՓ ՎԴՉ, ԱՖ, 6 թույլ քայլի թեստի արդյունքների միջև ($p=0,421$, $p=0,208$, $p=0,075$ համապատասխանաբար):



Նկար 21. ԱՕ և ՁՓ ՎԴՉ հարաբերակցությունը ցուցադրող գծապատկեր

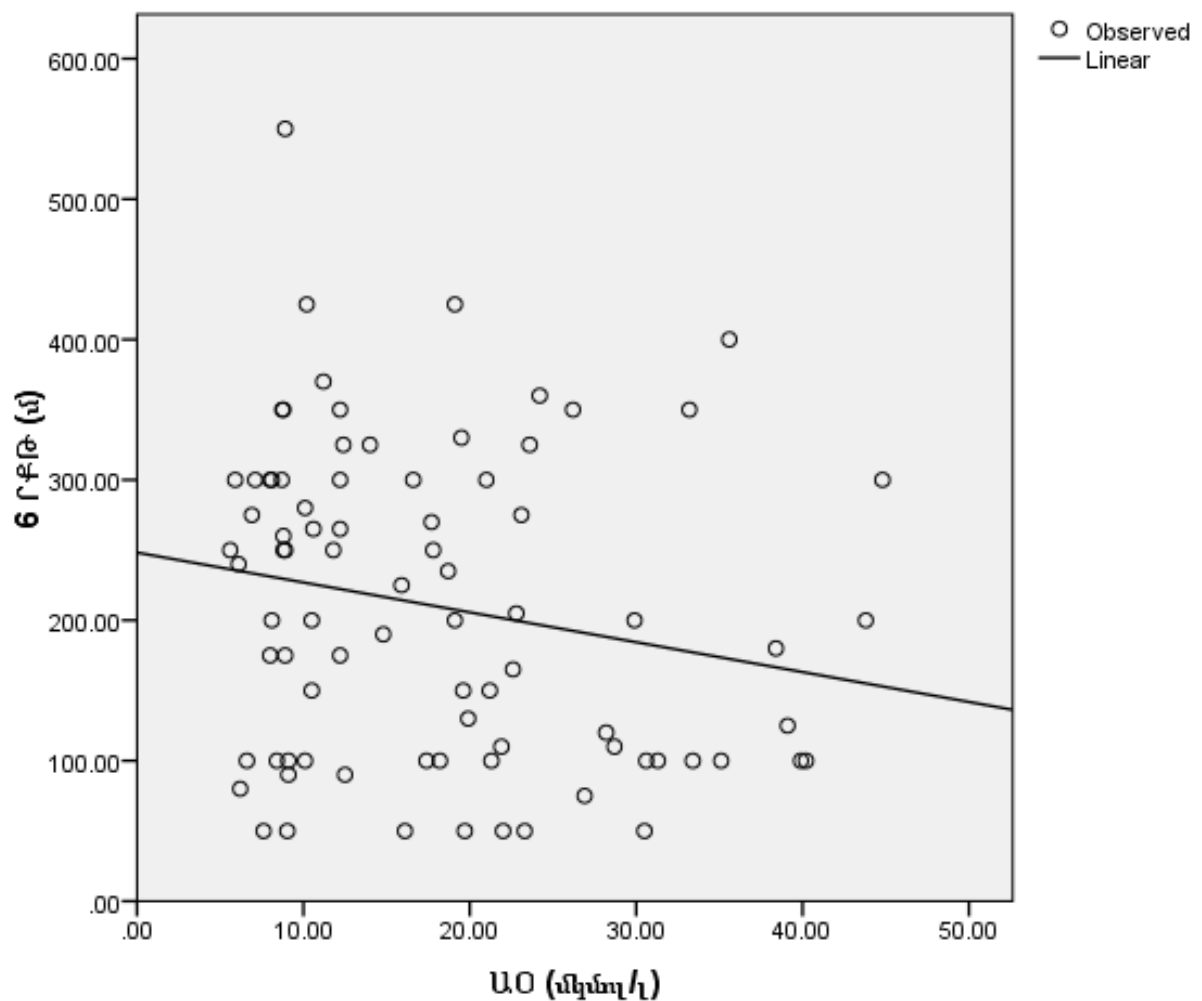
Ինչպես երևում է նկար 21 գծապատկերից, ԱՕ խտության բարձրացում հանդիպում է ինչպես ՁՓ ՎԴՉ 5,5սմ փոքր ցուցանիշների, այնպես էլ ավելի մեծ ցուցանիշների դեպքում: Այս արդյունքները փաստում են ԽՍԱ ժամանակ ԱՕ պաթոգենետիկ ազդեցության բացակայությունը ծախ փորոքի ռեմոդելավորման գործընթացում:



Նկար 22. ԱՕ և ԱՖ հարաբերակցությունը ցուցադրող գծապատկեր

Նկար 22 գծապատկերից երևում է, որ ԱՕ խտության բարձրացումը չի տարբերվում ԱՖ 30% բարձր և ցածր ցուցանիշների դեպքում: Ընդ որում ԱՖ 20-30% ցուցանիշների դեպքում առկա է ԱՕ 10-20 մկմոլ/լ խտություն: Սա նշանակում է, որ ԱՕ մակարդակի փոփոխությունները չեն անդրադառնում ծախ փորոքի արտամղման ֆրակցիայի վրա ԽՍԱ ժամանակ, չնայած այն

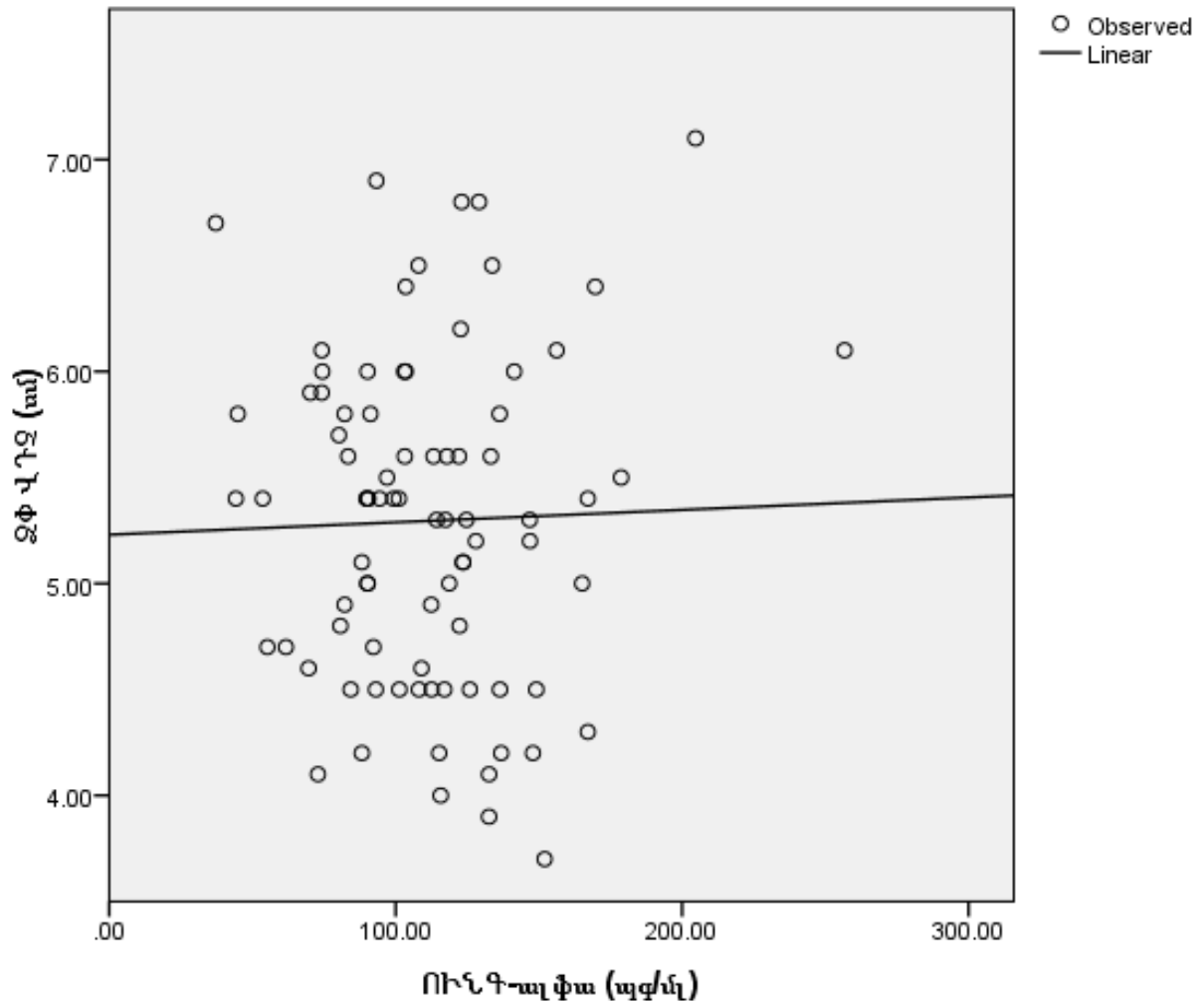
հանգամանքին, որ ԱՕ մակարդակի իջեցման և ԱՖ բավականին ցածր ցուցանիշների միջև առկա է ոչ նշանակալի, բայց դրական կապ:



Նկար 23. ԱՕ և 6 թույլ քայլի թեստի հարաբերակցությունը ցուցադրող գծապատկեր

Նկար 23 գծապատկերից պարզ է դառնում, որ ԱՕ խտության բարձրացումը նշանակալիորեն չի անդրադառնում 6ՐՔԹ հեռավորության վրա: Չնայած նրան, որ ԱՕ կարող է ազդեցություն ունենալ ծախս փորոքի դիաստոլիկ թուլացման և վերջնադիաստոլիկ ճնշման վրա, ինչն էլ կապված է ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության տանելիության հետ, մեր հետազոտության արդյունքները չեն հայտնաբերել հավաստի կապ ԱՕ խտության և 6ՐՔԹ հեռավորության ցուցանիշների միջև:

Ինչպես երևում է նկար 24-26, չի հայտնաբերվել հարաբերակցություն ՈւՆԳ-ալֆայի և ՁՓ ՎԴՁ, ԱՖ, 6 թույլ քայլի թեստի ցուցանիշների միջև ($p=0,807$, $p=0,640$, $p=0,535$ համապատասխանաբար):

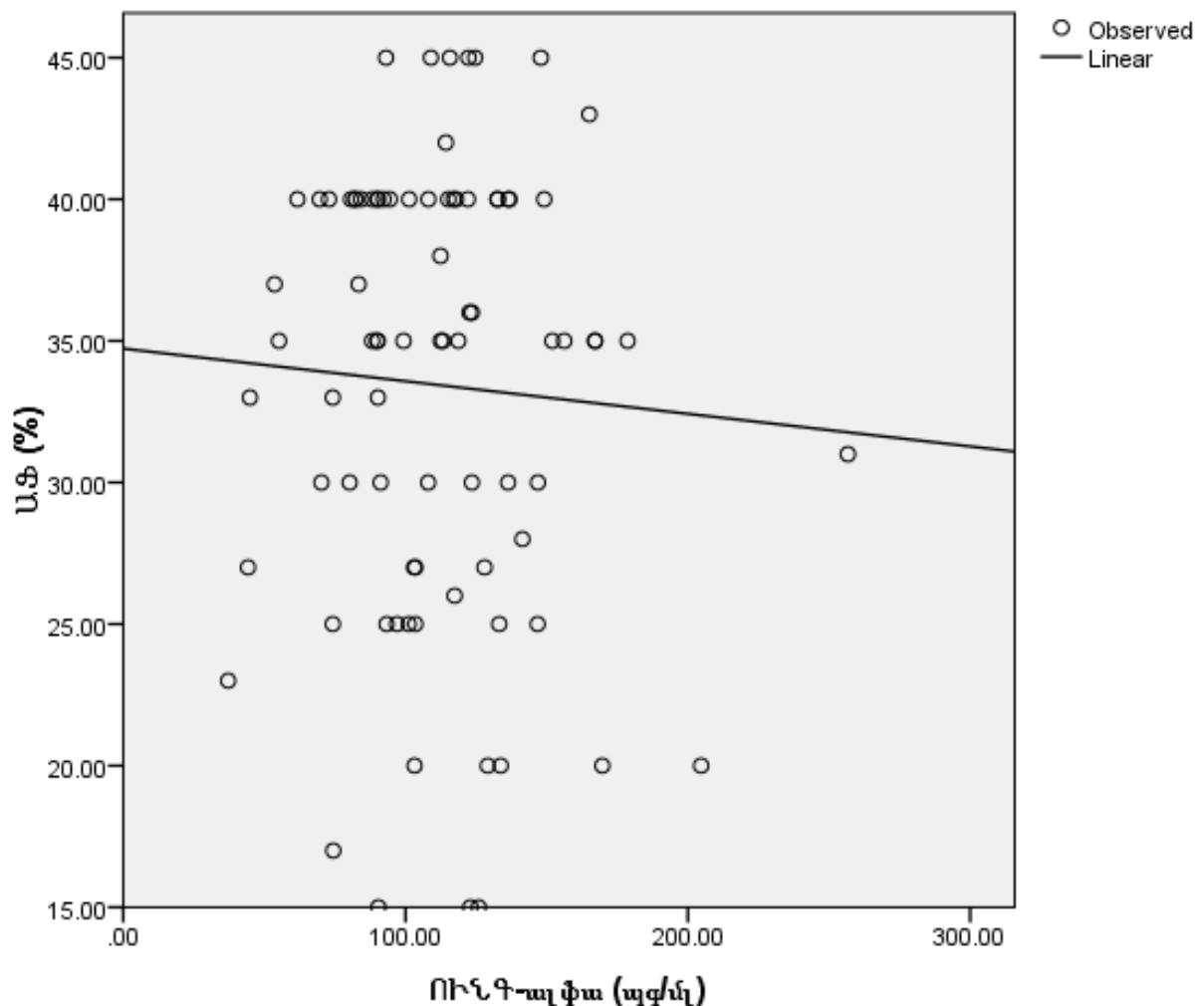


Նկար 24. ՈւՆԳ-ալֆայի և ՁՓ ՎԴՁ հարաբերակցությունը ցուցադրող գծապատկեր

Նկար 24-ից երևում է, որ ՈւՆԳ-ալֆայի 100-200 ագ/մլ խտության դեպքում խմբերի վերաբաշխումը տեղի է ունենում հավասարապես ինչպես ՁՓ ՎԴՁ 5,5սմ ցածր, այնպես էլ բարձր ցուցանիշների դեպքում:

ՈւՆԳ-ալֆայի մակարդակի բարձրացման և ձախ փորոքի լայնացման փոխկապակցվածությունը հիմնականում հայտնաբերվում է շաքարային դիաբետի առկայությամբ հիվանդների մոտ, իսկ մեր հետազոտական ընտրանքում ընդգրկված շաքարային դիաբետի առկայությամբ հիվանդները

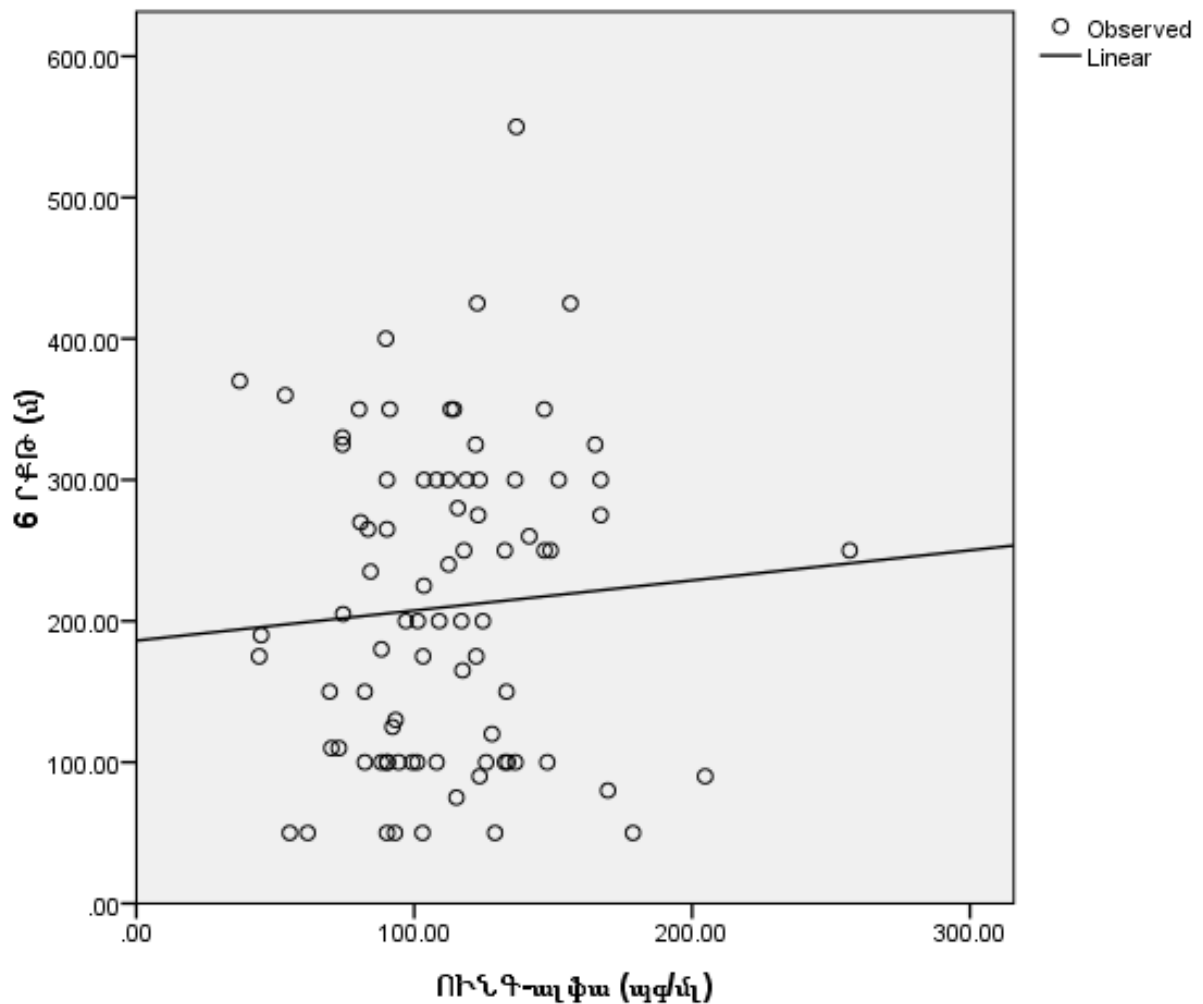
սակավաթիվ են, ուստի ՈւՆԳ-ալֆայի և ՁՓ ՎԴԶ չափի միջև կապի բացակայությունը կարելի է բացատրել այդ հանգամանքով:



Նկար 25. ՈւՆԳ-ալֆայի և ԱՖ հարաբերակցությունը ցուցադրող գծապատկեր

Ինչպես երևում է նկար 25-ից, ՈւՆԳ-ալֆայի 100պգ/մլ բարձր խտության դեպքում առկա է խմբերի համարժեք վերաբաշխում ԱՖ ինչպես 35% բարձր ցուցանիշների, այնպես էլ ցածր ցուցանիշների դեպքում: Քանի որ ՈւՆԳ-ալֆայի և ձախ փորոքի ֆունկցիայի իջեցման փոխկապակցվածության ուսումնասիրությունները հիմնականում ցույց են տվել ՈւՆԳ-ալֆայի ախտածին ազդեցությունը ԽՍԱ վատթարացման ընթացքում և ավելի ծանր ֆունկցիոնալ դասերի դեպքում, ապա մեր հետազոտության ընթացքում այդ

փոխկապակցվածության բացակայությունը կարելի է բացատրել ԽՍԱ ավելի ծանր ֆունկցիոնալ դասերի առկայությամբ հիվանդների փոքր թվով:



Նկար 26. ՈւՆԳ-ալֆայի և ԵՐԲԹ քայքի թեստի հարաբերակցությունը ցուցադրող գծապատկեր

Նկար 26-ից պարզ է դառնում, որ ՈւՆԳ-ալֆայի մակարդակի բարձրացում նկատվում է ԵՐԲԹ հեռավորության ինչպես 200մ ցածր, այնպես էլ բարձր ցուցանիշների դեպքում: Քանի որ ՈւՆԳ-ալֆայի նշանակալի բարձրացում նկատվում է ԽՍԱ ավելի ծանր ընթացքի դեպքում, ինչն էլ իր հերթին ուղեկցվում է ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության հանդեպ տանելիության իջեցմամբ, ապա մեր հետազոտության արդյունքում ՈւՆԳ-ալֆայի մակարդակի փոփոխության և ԵՐԲԹ հեռավորության միջև կապի բացակայությունը պայմանավորված է հիմնականում կոմպենսացված ԽՍԱ II և III ՖԴ հիվանդների առկայությամբ:

4.5. Արտամղման ֆրակցիայի հարաբերակցությունը էխոսրտագրական ցուցանիշների և ֆիզիկական տանելիության հետ

Մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվեց հավաստի փոխկապակցվածություն ԱՖ և էխոՍԳ այլ ցուցանիշների՝ ՁՓ ՎԴՉ և ԱՓ ԱՀՉ միջև, ինչպես նաև 6 թույլ քայլի թեստի արդյունքների միջև:

Աղյուսակ 4

Տարբեր մակարդակների ԱՖ իջեցման և կլինիկական ցուցանիշների հարաբերակցությունը

-	ԱՖ>40% (35%)	ԱՖ=30-40% (36%)	ԱՖ<30% (29%)	p-արժեք
ՃՐԲԹ	189,3±109,9	256,8±110,9	178,2±96,5	0,016
ՁՓ ՎԴՉ	4,7±0,49	5,3±0,6	5,9±0,6	<0,001
ԱՓ ԱՀՉ	3,1±0,3	3,4±0,5	3,5±0,4	0,003

Ինչպես երևում է աղյուսակ 4-ից, ՃՐԲԹ հեռավորության նշանակալի նվազում տեղի է ունենում ԱՖ 30% ցածր ցուցանիշների դեպքում: Չնայած այն փաստին, որ ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության հանդեպ տանելիության իջեցումը հիմնականում հանդիսանում է պահպանված ԱՖ սրտային անբավարարության ախտանիշ, մեր հետազոտության արդյունքները ցույց են տալիս, որ ԱՖ նշանակալի իջեցումն անդրադառնում է ՃՐԲԹ հեռավորության վրա: Ինչ վերաբերում է ՁՓ ՎԴՉ և ԱՓ ԱՀՉ ցուցանիշներին, 30% ցածր ԱՖ դեպքում նկատվում է այդ ցուցանիշների նշանակալի մեծացում, որը հատկապես արտահայտված է ՁՓ լայնացման դեպքում:

Այսպիսով, հետաքրքրություն է ներկայացնում այն փաստը, որ մեր հետազոտության արդյունքում չի հայտնաբերվել ձախ փորոքի արտամղման ֆրակցիայի փոխկապակցվածություն ուսումնասիրված կենսամարկերների հետ: Սա նշանակում է, որ ԱՖ նվազումը չի ուղեկցվում արյան պլազմայում ուսումնասիրված կենսամարկերների խտության փոփոխություններով:

4.6. Ձախ փորոքի արտամղման ֆրակցիայի կանխորոշիչ նշանակությունը ԽՍԱ հիվանդների մոտ

Մեր հետազոտության ընթացքում կատարվել է նաև ԷխոՍԳ հետազոտությամբ գնահատված ձախ փորոքի դիսֆունկցիայի ծանրության կանխորոշիչ նշանակության գնահատումը ԽՍԱ III-IV ֆուսիվանդների ելքերի վրա: Այդ նպատակով իրականացվել է ձախ փորոքի արտամղման ֆրակցիայի կանխորոշիչ նշանակության գնահատում վերոնշյալ հիվանդների մոտ:

Ինչպես ցույց են տալիս մեր հետազոտության արդյունքները ՁՓ ԱՖ հանդիսանում է նշանակալի կանխորոշիչ գործոն ԽՍԱ հիվանդների մեկ-ամյա մահացությունը գնահատելու նպատակով ($p=0.0001$): Ձախ փորոքի արտամղման ֆրակցիայի կանխորոշիչ նշանակությունը հիմնականում դրսևորվում է պահպանված արտամղման ֆրակցիայի առկայությամբ, այսինքն դիաստոլիկ սրտային անբավարարության ժամանակ: Չնայած այդ փաստին մեր հետազոտության արդյունքում գնահատված արտամղման ֆրակցիայի իջեցումը 30% ցածր ունի կարևոր կանխորոշիչ նշանակություն և ուղիղ համեմատական կապ մահացության ցուցանիշների հետ: Այդ կապը կարելի է բացատրել 30% ցածր ԱՖ առկայության պայմաններում հանկարծամահության բարձր ցուցանիշներով՝ պայմանավորված ծանր մահաբեր առիթմիաների առաջացման բարձր հավանականությամբ: Սա նշանակում է, որ արտամղման ֆրակցիայի՝ պարզ էխոսրտագրական և ոչ ինվազիվ ցուցանիշի, փոփոխությունները կարող են կիրառվել ԽՍԱ հիվանդների հետագա պրոգնոզը գնահատելու նպատակով: Սակայն պետք է հաշվի առնել դրա իջեցման աստիճանի կանխորոշիչ նշանակությունը ԽՍԱ մահացության վրա:

ԽՍԱ բուժման ընթացքում կիրառվող դեղամիջոցները նույնպես կարող են կարևոր նշանակություն ունենալ հիվանդների հետագա պրոգնոզի վրա, հաշվի առնելով ԱՖ իջեցման աստիճանը:

ԳԼՈՒԽ 5

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ՔՆՆԱՐԿՈՄ

Մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվեց կենսամարկերների մակարդակների հավաստի և զգալի տարբերություններ հիվանդների և հսկիչ խմբի միջև: Հատկապես ուշադրության է արժանի խրոնիկական սրտային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ տեղի ունեցող ազոտի օքսիդի և N-տերմինալ 1-ին տիպի պրոկոլագենային պրոպեպտիդի զգալի բարձրացումը: Սրտամկանում ԱՕ սինթեզն իրենից ներկայացնում է սրտամկանի կծկողական ֆունկցիայի վրա նրա կարգավորող ազդեցության և նրա քայքայման արգասիքների ախտածին ազդեցության ամբողջականությունը ԽՍԱ ընթացքում: ԽՍԱ դեկոմպենսացիայի ընթացքում ԱՕ կարևոր նշանակություն ունի սրտի խոռոչների լայնացման, սրտամկանի կծկողական ֆունկցիայի իջեցման և այլ ախտածին գործընթացների պաթոգենեզում [42]: Այսպիսով ԱՕ էնդոգեն ազդեցությունը բարդ և երկակի է և տարբեր է ԽՍԱ տարբեր փուլերում:

Հայտնի է, որ ԽՍԱ հարաճման ընթացքում տեղի են ունենում հետևյալ բջջային և հյուսվածքային փոփոխությունները՝ սրտամկանի բջիջների քանակի նվազում ապոպտոզի և նեկրոզի հետևանքով, արտաբջջային մատրիքսի մետաբոլիզմի փոփոխություններ, ինչը հանգեցնում է սրտամկանի ֆիբրոզի [48]: Տեղի է ունենում սրտամկանի ֆիբրոբլաստների ակտիվացում և I և III տիպերի կոլագենի սինթեզ և միաժամանակ սրտամկանի կոլագենազների ընկճման հետևանքով կոլագենի քայքայման նվազում: Դիլատացիոն կարդիոմիոպաթիայով հիվանդների սրտամկանի բիոպսիան հայտնաբերել է I տիպի կոլագենի սինթեզի գերակշռում III տիպի կոլագենի համեմատ հատկապես փորոքի դիսֆունկցիայի դեպքում [85]: Փաստորեն կոլագենի ախտաբանական սինթեզ տեղի է ունենում նաև նվազած կծկողական ֆունկցիայով ԽՍԱ ժամանակ: Այս տվյալները վկայում են այն մասին, որ ԽՍԱ ժամանակ տեղի է ունենում նեյրոհումորալ գերակտիվացում, ինչը կարող է հանդիսանալ որպես կարևոր ախտորոշիչ մարկեր:

Հետաքրքրություն է ներկայացնում սեռերի համեմատական վերլուծությունը, որը ցույց տվեց կենսամարկերների և ԷխոՍԳ ցուցանիշների տարբերություններ կանանց և տղամարդկանց մոտ: Կանանց մոտ հայտնաբերվեց Էթ-1 մակարդակի հավաստի գերակշռում տղամարդկանց համեմատ: Ավելանում են վկայությունները այն մասին, որ իգական սեռական հորմոններն ընկճում կամ փոփոխում են Էթ-1 արտադրությունը և ազդեցությունները: Էստրոգենների ազդեցությամբ տեղի է ունենում Էթ-1 մակարդակի իջեցում: Փորձարարական մոդելի վրա ապացուցվել է ձվարանների հեռացման ազդեցությունը Էթ-1 մակարդակի բարձրացման վրա [45]: K. Polderman և համահեղինակների հետազոտությունը ցույց է տվել, որ կանանց արյան պլազմայում Էթ-1 մակարդակը տատանվում է դաշտանային ցիկլի ժամանակ, իսկ տղամարդկանց մոտ այն ավելի բարձր է, քան նույն տարիքի կանանց մոտ [138, 139]: Էնդոթելիալ պարակրին և աուտոկրին կարգավորիչ մեխանիզմներն իրենց մեջ ներառելով Էթ-1 համակարգը՝ կարգավորվում են սեռական հորմոնների ազդեցությամբ և կարող են տարբերվել սեռերի միջև: Սեռական հորմոնները կարող են փոփոխել էնդոթելիոսի մակարդակը արյան պլազմայում: Արական հորմոնները առաջացնում են այդ մակարդակի բարձրացում, իսկ իգական հորմոնները՝ հակառակը: Այս տվյալները կարող են նշանակալիորեն նպաստել արթնոսկլերոտիկ սրտանոթային հիվանդության սեռային տարբերությունները բացատրելուն: Առկա են հետազոտություններ, որոնք ցույց են տալիս էնդոթելիոսային համակարգի ընկալիչների սեռային տարբերության առկայությունը [59]: Այդ հետազոտությունները հայտնաբերել են տղամարդկանց մոտ Էթ-A ընկալիչների հարաբերակցության գերակշռումը Էթ-B ընկալիչների հանդեպ, ինչը չի կարելի ասել կանանց մասին: Սա նշանակում է, որ սեռերի միջև կարող են լինել նաև անոթային տոնուսի կարգավորման ֆունկցիոնալ տարբերություններ: Տղամարդկանց մոտ Էթ-B ընկալիչները միջնորդավորում են անոթների կծկումը, միևնույն ժամանակ, կանանց մոտ առաջացնելով անոթների լայնացում [87]: Կանանց մոտ էնդոթելիոսային Էթ-B ընկալիչների ազդեցության

գերակշռումը կարող է ունենալ սրտանոթային պաշտպանիչ ազդեցություններ, որը տղամարդկանց համեմատ կանանց մոտ կարող է հետաձգել սրտանոթային հիվանդությունների առաջացումը: Ամենայն հավանականությամբ այս ազդեցությունը պայմանավորված է ԱՕ և պրոստացիկլինի ավելացած արտադրությամբ: Ավելին, Էթ-Յ ընկալիչ միջնորդավորված անոթալայնիչ ազդեցությունը նշանակություն կունենա ապագայում էնդոթելինային ընկալիչների ներհակորդների կիրառման ժամանակ, այսինքն սեռային տարբերությունները պետք է հաշվի առնվեն Էթ-1 ընկալիչների ներհակորդների բուժիչ հնարավորությունները գնահատելիս:

Մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվեց ՈւՆԳ-ալֆայի վիճակագրորեն ոչ հավաստի, բայց ավելի բարձր մակարդակ տղամարդկանց արյան պլազմայում, քան կանանց արյան պլազմայում: ՈւՆԳ-ալֆայի վերաբերյալ կատարվել են մի շարք հետազոտություններ ճարպակալումով, ինսուլինառեզիստենտությամբ, շաքարային դիաբետի առկայությամբ հիվանդների մոտ: Այդ հետազոտությունները վկայում են այն մասին, որ ՈւՆԳ-ալֆայի ազդեցությունը բերում է ավելի արտահայտված ինսուլինառեզիստենտության և էնդոթելիալ դիսֆունկցիայի գեր տղամարդկանց, քան կանանց մոտ [134, 179]: Մեր հետազոտական ընտրանքում ՈւՆԳ-ալֆայի մակարդակի սեռային տարբերության բացակայության հավանական բացատրություն է հանդիսանում վերոնշյալ պաթոլոգիական վիճակների առկայության ցածր մակարդակը:

P1NP կենսամարկերի մակարդակի վերաբերյալ մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվեց հավաստի տարբերություն կանանց և տղամարդկանց միջև, ընդ որում կանանց մոտ հայտնաբերվեց ավելի բարձր մակարդակ:

Ինչպես ցույց է տվել N.Vignon-Zellweger և համահեղինակների հետազոտությունը մկների փորձարարական մոդելի վրա, հարանոթային ֆիբրոզը ավելի հաճախ հանդիպում է իգական սեռի կենդանիների մոտ, քան արական սեռի [174]:

Իսկ կոլագենի կուտակումը ինտերստիցիալ հյուսվածքում իրենից ներկայացնում է ֆիբրոզի ավելի արտահայտված փուլը: Հաշվի առնելով այն փաստը, որ ֆիբրոզը հետևանք է կոլագենի արտադրության և քայքայման հավասարակշռության խանգարման, կոլագեն I արտադրության բարձրացումը և մետալոպրոտեինազների քանակի իջեցումը հարանոթային ֆիբրոզի զարգացման հետ միասին հայտնաբերվել է միայն իգական սեռի մոտ: Այս մեխանիզմը կարող է բացատրվել էստրոգենի ազդեցությամբ կոլագենի առաջացման գործընթացում, որը կարող է բարենպաստ ազդեցություն ունենալ նախադաշտանադադարային շրջանում գտնվող կանանց մոտ [144]: Այս ազդեցությունը կարող է նվազել կամ վերանալ դաշտանադադարից հետո: Մեր հետազոտական ընտրանքում առկա են եղել դաշտանադադարի փուլում գտնվող կանայք, ուստի ինչպես էթ-1, այնպես էլ P1NP կենսամարկերի պարագայում կանանց մոտ այդ հումորալ մարկերների ավելի բարձր մակարդակը կարելի է բացատրել այս հանգամանքով:

Ինչ վերաբերում է ԱՕ մակարդակին, ապա կանանց մոտ դրա գերակշռությունը եղել է ոչ հավաստի: Չնայած հետազոտությունները ցույց են տվել, որ դաշտանադադարի վիճակում գտնվող կանանց մոտ հայտնաբերվել է ԱՕ ավելի բարձր մակարդակ, որը պայմանավորված է տարեց կանանց մոտ էստրոգենային անբավարարությամբ պայմանավորված սրտանոթային հիվանդություններով [167]:

Մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվեց ԷխոՍԳ ցուցանիշների սեռային տարբերություններ հիվանդների խմբում: Տղամարդկանց մոտ հայտնաբերվեց ՁՓ ՎԴՉ ավելի արտահայտված մեծացում և ԱՖ իջեցում կանանց համեմատ: Տղամարդկանց մոտ ԷխոՍԳ ավելի վատ ցուցանիշները կարելի է բացատրել նրանց մոտ սրտի ավելի արտահայտված ռեմոդելավորման առկայությամբ: Սեռն ունի կարևոր կանխորոշիչ նշանակություն սրտամկանի ռեմոդելավորման գործընթացում, որն իրենից ներկայացնում է սրտի խոռոչների ձևի, չափերի և ֆունկցիայի փոփոխություն ի պատասխան

սրտամկանի վնասման, նեկրոզի, ծերացման, ճնշումային և ծավալային գերբեռնվածության: Փորձարարական հետազոտությունները ցույց են տվել սրտամկանի ռեմոդելավորման սեռային տարբերություններ [137]: Արական սեռի մոտ առկա է սրտամկանի բջիջների միջին ծավալի մեծացում, որն իրենից ներկայացնում է սրտամկանի ռեակտիվ գերաճային պատասխան ծերացման ընթացքում տեղի ունեցող բջիջների քանակի նվազմանը զուգընթաց: Վերջինս կարող է բացատրվել տղամարդկանց շրջանում սրտի առավել արտահայտված ծանրաբեռնվածությամբ կյանքի ընթացքում:

Նախադաշտանադարային շրջանում գտնվող կանանց մոտ սրտանոթային հիվանդությունների ծանրությունն ավելի քիչ է արտահայտված տղամարդկանց համեմատ, ինչը պայմանավորված է էստրոգենների ազդեցությամբ անոթային ֆունկցիայի և սրտամկանի զանգվածի աճի կարգավորմամբ: Չնայած վերոնշյալ հանգամանքին, կանանց մոտ ռեմոդելավորման գործընթացն առհասարակ ավելի մեղմ ընթացք ունի տղամարդկանց համեմատ: Միևնույն ժամանակ կանանց մոտ առկա է դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի առաջացման և ֆիբրոզի գերակշռման ավելի բարձր ռիսկ ի պատասխան սրտամկանի վնասման, իսկ տղամարդկանց մոտ նշված գործընթացն ուղեկցվում է փորոքի լայնացմամբ:

Մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվեց 6ԲԲԹ հավաստի ավելի բարձր ցուցանիշ տղամարդկանց մոտ, ինչը կարելի է բացատրել ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության նկատմամբ նրանց սրտանոթային համակարգի ավելի բարձր տոլերանտությամբ: Սակայն միևնույն ժամանակ կարևոր նշանակություն ունի նաև սրտամկանի ֆիբրոզի առկայության փաստը և դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի ավելի արտահայտված լինելը, ինչը նույնպես կարող է ունենալ սեռային տարբերություններ: Առնետների և մկների փորձարարական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ էստրոգենների քանակի նվազումը վնասակար ազդեցություն ունի սրտի դիաստոլիկ ֆունկցիայի վրա: Առկա են նաև տվյալներ, որ տարեց կանայք ավելի ենթակա

են դիաստոլիկ սրտային անբավարարության զարգացման, քան տղամարդիկ, ինչը խոսում է էստրոգենների ազդեցության մասին այս գործընթացում [2,71]:

Կենսամարկրների համեմատական վերլուծությունը ցույց տվեց դրական փոխկապակցվածություն էթ-1 և ՈւՆԳ-ալֆա, էթ-1 և ԱՕ, P1NP և ԱՕ ցուցանիշների միջև: Միևնույն ժամանակ հայտնաբերվեց հակադարձ փոխկապակցվածություն ԱՕ և ՈւՆԳ-ալֆայի ցուցանիշների միջև: Հայտնի է, որ ԽՍԱ զարգացման ընթացքում տեղի է ունենում մի շարք կենսամարկերների մակարդակի բարձրացում արյան պլազմայում, ինչով էլ բացատրվում է կենսամարկերների ուղիղ համեմատական կապը: Ինչ վերաբերում է ԱՕ և ՈւՆԳ-ալֆայի հակադարձ փոխկապակցվածությանը, ապա դրա հնարավոր բացատրությունն այն է, որ ՈւՆԳ-ալֆայի և ԱՕ մակարդակների նշանակալի բարձրացում դիտվում է ԽՍԱ ավելի ծանր փուլերում: Ընդ որում հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ ՈւՆԳ-ալֆան հանդիսանում է ԻԱՕՍ խթանիչ, ինչը բերում է մեծ քանակությամբ ԱՕ արտազատման և հետևաբար դրա վնասող ազդեցության սրտամկանի կծկողականության և փորոքների կառուցվածքի վրա [156]: Մեր հետազոտական ընտրանքում առկա են նաև հիվանդներ ԽՍԱ նախնական փուլերի առկայությամբ, ուստի հետազոտական ընտրանքի ոչ համասեռության պատճառով հիվանդների մոտ ՈւՆԳ-ալֆայի բարձրացումը դիտվում է ԱՕ մակարդակի իջեցմամբ, ինչը վկայում է էնդոթելիալ դիսֆունկցիայի առկայության մասին:

Մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվեց, որ կոլագենի սինթեզի շրջանառող կենսամարկեր P1NP փոխկապակցված է ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության տանելիության հետ ԽՍԱ ժամանակ: Ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության հանդեպ տանելիության նվազումը հանդիսանում է խրոնիկական դիաստոլիկ սրտային անբավարարության առաջնային ախտանիշ [91]: Դիաստոլիկ սրտային անբավարարության ախտաֆիզիոլոգիայի հնարավոր բացատրություններից է ակտիվ ֆիբրոտիկ գործընթացը, որը բերում է ծախ փորոքի արտահայտված ռիգիդության: P1NP մակարդակը բարձրանում է

դիաստոլիկ անբավարարության ժամանակ և կարող է հանդիսանալ որպես ախտորոշիչ գործոն [115]: Ինչպես հայտնի է կոլագեն I և կոլագեն III պատասխանատու են սրտամկանի կարծրացման և սիստոլիկ և դիաստոլիկ դիսֆունկցիաների զարգացման համար [109, 185]: Ինչպես սուր, այնպես էլ խրոնիկական ազդեցությամբ նեյրոհումորալ և սրտային էնդոթելիալ ակտիվացումը և/կամ ընկճումը ազդում են դիաստոլիկ ֆունկցիայի վրա: Նեյրոհումորալ գերակտիվացումը և հատկապես ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոնային համակարգի խրոնիկական ակտիվացումը խթանելով ֆիբրոբլաստները՝ բերում է արտաբջջային մատրիքսի կոլագենի ավելացման և հետևաբար կարծրության բարձրացման: Իսկ այդ համակարգի ընկճումը կանխում է վերոնշյալ գործընթացը, ուստի իջեցնում է սրտամկանի կարծրությունը: Ավելին, մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվեց P1NP կենսամարկերի և 6ՐՔԹ ցուցանիշների փոխկապակցվածություն ըստ 6ՐՔԹ հեռավորության դասակարգման: Սա նշանակում է, որ կոլագենի առաջացման արտահայտվածության և դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի ծանրության, ուստի նաև ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության տանելիության միջև առկա է նշանակալի կապ:

Այս արդյունքները մատնանշում են այն հանգամանքը, որ դեղամիջոցների կիրառումը պետք է ուղղված լինի նաև դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի հիմքում ընկած մեխանիզմներն ընկճելուն:

P1NP և ռեմոդելավորման էխոՍԳ ցուցանիշների փոխկապակցվածության բացակայությունը կարելի է բացատրել նրանով, որ 1-ին տիպի կոլագենը փոխակերպվում է 3-րդ տիպի կոլագենի փորոքների ռեմոդելավորման ժամանակ, ինչը բերում է ՁՓ լայնացման [135]: Այսինքն ԽՍԱ ժամանակ տեղի ունեցող սրտամկանի ռեմոդելավորման ցուցանիշները գնահատելու նպատակով ավելի նպատակահարմար է 3-րդ տիպի պրոկոլագենի ուսումնասիրումը:

Մեր հետազոտությունների արդյունքում հայտնաբերվեց հումորալ գործոնների մակարդակի փոխկապակցվածություն սրտամկանի ռեմոդելավորման ցուցանիշների հետ [148, 153]:

Մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվեց արյան պլազմայում Էթ-1 մակարդակի հակադարձ փոխկապակցվածություն ձախ փորոքի լայնացման աստիճանի հետ, ինչը փաստում է այս անոթաակտիվ գործոնի ախտածին նշանակությունը ՁՓ ռեմոդելավորման գործընթացում: Բազմաթիվ գիտական տվյալներ ցույց են տալիս, որ Էթ-1 մակարդակը բարձրանում է ԽՍԱ հիվանդների արյան պլազմայում, սակայն դեռևս ոչ լիարժեք հետազոտված են մնում դրա բարձրացման մեխանիզմները ԽՍԱ ժամանակ [1]: Առկա են հետազոտություններ, որոնք արձանագրել են Էթ-1 մակարդակի բարձրացման փոխկապակցվածությունը ԽՍԱ ֆունկցիոնալ դասի և հեմոդինամիկ խանգարումների հետ [74, 177]: Կարևոր նշանակություն ունի Էթ-1 մակարդակի բարձրացումը արյան պլազմայում սրտի ախտահարման այն փուլում, երբ տեղի է ունենում ձախ փորոքի հիպերտրոֆիայի անցում կանգային սրտային անբավարարության [84]: Ըստ T. von Lueder և համահեղինակների ԽՍԱ ժամանակ արյան պլազմայում Էթ-1 մակարդակի բարձրացման գործընթացում հիմնական դերը կատարում է կանգային վիճակում գտնվող թոքային հյուսվածքը, որտեղ բարձրանում է այս անոթասեղմիչ գործոնի արտազատումը [111]:

Մեր հետազոտության մեջ ընդգրկվել են ԽՍԱ II-IV ՖԴ պատկանող հիվանդներ: Ընդ որում, ԽՍԱ II ՖԴ պատկանող հիվանդների մոտ կլինիկական պատկերը հաճախ չի համապատասխանում թոքերի կանգային վիճակին: Հիվանդների լայն ընտրությունը ըստ արյան շրջանառության անբավարարության ծանրության աստիճանի և ԽՍԱ II-III ՖԴ պատկանող հիվանդների գերակշռումը կարող է հանդիսանալ Էթ-1 և ՁՓ ՎԴՁ ոչ արտահայտված հակադարձ փոխկապակցվածության հնարավոր պատճառ: Էթ-1 կենսասինթեզը հիմնականում տեղի է ունենում բրոնխների և ավելուների էպիթելիալ բջիջներում, ուստի թոքային հյուսվածքի ախտահարման աստիճանը և նախաբորբոքային գործոնների ակտիվացումը պայմանավորում են Էթ-1 մակարդակի բարձրացման և ՁՓ ռեմոդելավորման աստիճանը ԽՍԱ ժամանակ:

Իչպես ցույց է տվել Y. Iwanaga և համահեղինակների հետազոտությունը, Էթ-1 մակարդակի բարձրացումը արյան պլազմայում տեղի է ունենում ձախ փորոքի հիպերտրոֆիայից ԽՍԱ անցման փուլում [84]: Սա պայմանավորված է սրտում Էթ-1 սինթեզի ավելացմամբ ԽՍԱ անցման փուլում: Այս արդյունքները ցույց են տալիս, որ ԽՍԱ ժամանակ Էթ-1 ազդեցության հնարավոր մեխանիզմներից է սրտային անբավարարության փուլում սրտի, որպես հիմնական աղբյուրի կողմից Էթ-1 արտադրությունը: Ավելին, Էթ-1 պարունակությունը ձախ փորոքում, այլ ոչ նրա մակարդակը արյան պլազմայում, փոխկապակցված է ՁՓ սիստոլիկ դիսֆունկցիայի հետ: Այսպիսով, հենվելով այս տվյալների վրա՝ կարելի է ենթադրել, որ Էթ-1 սրտում ուղղակիորեն կարգավորում է ՁՓ ֆունկցիան:

Մեր ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ ՈւՆԳ-ալֆայի և աջ փորոքի ԱՀՁ միջև առկա է հարաբերակցություն: Առկա են հետազոտություններ, որոնք ցույց են տվել ԻԱՕՍ պայմանավորված ԱՕ մեծ քանակների արտազատումը պայմանավորված ցիտոկինների ազդեցությամբ: Այդ ցիտոկիններից հատկապես ՈւՆԳ-ալֆան համարվում է ԻԱՕՍ խթանիչ [156]: Ուստի սրտի կծկողական ֆունկցիայի իջեցումը ուղղակիորեն կարող է կապված լինել ՈւՆԳ-ալֆայի բացասական ինոտրոպ ազդեցությամբ [184]:

Ինչպես ցույց է տվել G. Spina և համահեղինակների հետազոտությունը աորտալ անբավարարությամբ հիվանդների մոտ, հիվանդության ավելի ծանր փուլում տեղի է ունենում ՈւՆԳ-ալֆայի կապում I տիպի ընկալիչների հետ, ինչը բերում է ապոպտոզի և սրտամկանի վրա տոքսիկ ազդեցությունների [161]: Միևնույն ժամանակ նվազում է ՈւՆԳ-ալֆայի կապումը II տիպի ընկալիչների հետ, որը կառաջացնելով ՈւՆԳ-ալֆայի մակարդակի իջեցում արյան պլազմայում: Սրանով է հավանաբար բացատրվում այն փաստը, որ աորտալ անբավարարության ավելի ծանր փուլում ՈւՆԳ-ալֆայի բարձր խտության չեզոքացում տեղի չի ունենում, ինչը նպաստում է ՁՓ լայնացման և սրտամկանի ֆունկցիայի իջեցման: Այսպիսով, այս մեխանիզմը ունի կարևոր նշանակություն

ԽՍԱ ավելի ծանր փուլերում: Մեր հետազոտական ընտրանքի ոչ համասեռությունը կարող է գնահատվել որպես ՈւՆԳ-ալֆայի և ՁՓ ռեմոդելավորման ցուցանիշների կապի բացակայության հնարավոր պատճառ:

Ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ բորբոքումը և բջջային մահը մեխանիզմներ են, որոնք ակտիվանում են աջ փորոքի ախտահարման վաղ փուլում, իսկ ֆիբրոզը տեղի է ունենում հետագա փուլերում: M. Campian և համահեղինակների ուսումնասիրությունը առնետների սրտային անբավարարության մոդելի հիման վրա ցույց տվեց, որ բորբոքային մարկերների մակարդակը, այդ թվում՝ ՈւՆԳ-ալֆայի մակարդակը է աճել է աջ փորոքի ախտահարման վաղ փուլում (աջ փորոքի հիպերտրոֆիա), հասնելով իր գագաթնակետին աջ փորոքի լայնացման փուլում, և մնում է բարձր հիվանդության առաջընթացի ժամանակ մինչև աջ փորոքային անբավարարության ձևավորումը [26]:

Կլինիկական հետազոտությունները ցույց են տալիս ՈւՆԳ-ալֆայի նշանակությունը սրտի խոռոչների լայնացման և սրտային անբավարարության ձևավորման ախտաբանական գործընթացում [62]: Ուստի ՈւՆԳ-ալֆայի ԱՓ ԱՀՉ լայնացման հետ կապը կարող է կիրառվել որպես ԱՓ ախտահարման ախտորոշման վաղ ցուցանիշ ԽՍԱ ժամանակ:

Ազոտի օքսիդը ազատ ռադիկալ է, որի մակարդակը բարձրանում է սրտային անբավարարությամբ հիվանդների արյան պլազմայում սիստոլիկ դիսֆունկցիայի հետևանքով [40]: Ընդ որում ԱՕ ֆիզիոլոգիական կամ տոքսիկ ազդեցությունները պայմանավորված են ԱՕ սինթազայի տարբեր տարատեսակների ակտիվությամբ [174]: Ինչպես հայտնի է ցիտոկինների կողմից համապատասխան դրդման դեպքում բջիջների կողմից (էնդոթելիալ բջիջներ, բորբոքային բջիջներ, սրտամկանի բջիջներ) մեծ քանակությամբ արտադրվում է ինդուցվող ԱՕ սինթազա (ԻԱՕՍ) [8, 159]: ԷԱՕՍ կողմից արտադրված ԱՕ առաջացնում է անոթալայնիչ ազդեցություն, ընկճում է թրոմբոցիտների ագրեգացիան և հարթ մկանաբջիջների պրոլիֆերացիան:

Էնդոթելիալ բջիջներում ԱՕ արտազատման իջեցումը համարվում է էնդոթելիալ դիսֆունկցիայի հիմնական պատճառներից մեկը, ինչը դեր է կատարում մի շարք ախտաբանական վիճակներում՝ ներառյալ սրտային անբավարարությունը [20, 54, 92]: Բջիջներում, որտեղ արտադրվում են ԷԱՕՍ և ՆԱՕՍ, ԱՕ արտազատվում է համեմատաբար քիչ քանակությամբ կարճ ժամանակահատվածում և առաջացնում է դրական կենսաբանական ազդեցություն: ԻԱՕՍ ցուցաբերում է ավելի տևական ազդեցություն՝ արտազատելով առավել մեծ քանակությամբ ԱՕ, ինչը բերում է պերօքսիդիտի առաջացման և ախտածին ազդեցության սրտանոթային համակարգի բջիջների վրա [114]: Դրա ավելորդ քանակությունն ընկճում է սրտի կծկողական ֆունկցիան: ԱՕ ազդեցությունը աջ փորոքի չափերի լայնացման գործընթացում ուսումնասիրվել է Չագասի հիվանդության ժամանակ M. Chandra և համահեղինակների կողմից [31]: Հետազոտությունը ցույց է տվել տրիպանոսոմային միոկարդիտի ընթացքում աջ փորոքի չափերի լայնացում պայմանավորված ԻԱՕՍ ազդեցության բարձրացմամբ պայմանավորված ԱՕ գերարտադրությամբ:

Մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերված հակադարձ կապը ԱՕ և ԱՓ ԱՀԶ ցուցանիշների միջև կարող է ցույց տալ էնդոթելիալ դիսֆունկցիայի նշանակությունը ԽՍԱ կոմպենսացված հիվանդների մոտ ԱՓ ախտահարման ավելի վաղ փուլերում: Այսպիսով, մեր հետազոտության արդյունքում ԱՕ և աջ փորոքի միջև ստացված հակադարձ հարաբերակցությունը ցույց է տալիս ԱՕ արտազատման իջեցման ազդեցությունը սրտային անբավարարության հարաճման և աջ փորոքի լայնացման գործընթացում:

ԷխոՍԳ ցուցանիշների համադրական վերլուծությունը ցույց տվեց ուղիղ համեմատական կապ ձախ և աջ փորոքների լայնացման արտահայտվածության և արտամղման ֆրակցիայի իջեցման աստիճանի միջև: Բազմաթիվ հետազոտություններ ցույց են տվել այդ կապը ԽՍԱ զարգացման գործընթացում:

Հայտնաբերվեց նաև ԱՖ իջեցման աստիճանի և ՃԲԲ ցուցանիշների միջև փոխկապակցվածություն: Ինչպես վկայում են հետազոտությունները

դիաստոլիկ, այլ ոչ սիստոլիկ ֆունկցիան է հիմնականում փոխկապակցված ֆունկցիոնալ կարողությունների հետ [91]: Չնայած դրան ԱՖ իջեցումը, ուստի նաև ձախ փորոքի լեցման ճնշման փոփոխությունները կարող են փոխկապակցված լինել ֆունկցիոնալ կարողությունների հետ: Այսպիսով, ԱՖ իջեցումը 30% ցածր հանգեցնում է 60-թ հեռավորության նշանակալի կարճացման:

Մեր հետազոտության ընթացքում հայտնաբերվեց նաև ձախ փորոքի ԱՖ կանխորոշիչ նշանակությունը ԽՍԱ հիվանդների ելքերի վրա: Ըստ մեր հետազոտության տվյալների առկա է ԱՖ իջեցման ուղիղ համեմատական կապ մեկ տարվա ընթացքում գրանցված հիվանդների մահացության հետ: ԽՍԱ վերաբերյալ առկա են որոշ հետազոտություններ, որոնք գնահատում են սրտամկանի ռեմոդելավորման տարբեր ցուցանիշների կանխորոշիչ նշանակությունը [3, 44]: Այնուամենայնիվ ձախ փորոքի սիստոլիկ ցուցանիշների կարևոր նշանակության վերաբերյալ հետազոտությունները սակավաթիվ են: Ինչպես ցույց է տվել J. Curtis և համահեղինակների հետազոտությունը ԽՍԱ ժամանակ տեղի ունեցող ԱՖ իջեցման աստիճանին զուգընթաց տեղի է ունենում հիվանդների մահացության բարձրացում, որն ավելի նկատելի է դառնում ԱՖ 25% ցածր արժեքների դեպքում: Այս հանգամանքը կարևոր նշանակություն ունի գործնական արտաբանության մեջ, քանի որ ԱՖ փոփոխությունները կարող են կիրառվել որպես հիվանդների կանխատեսման ավելի հստակ գնահատման գործոն: Այս փաստը կարող է օգտագործվել նաև ԽՍԱ հիվանդների բուժման ընթացքում՝ հաշվի առնելով ԱՖ իջեցման աստիճանը և ավելի ինտենսիվ բուժական միջամտություններ իրականացնելով:

Այսպիսով, ամփոփելով առկա տվյալները, կարելի է եզրակացնել, որ անոթաակտիվ նեյրոհումորալ համակարգերը ակտիվանում են որպես պաշտպանիչ մեխանիզմ, ի պատասխան սրտային արտամղման իջեցման: Այդ մեխանիզմն ունի կոմպենսատոր նշանակություն սուր սրտային անբավարարության դեպքում, սակայն դրա կայուն և խրոնիկական ակտիվացումը ԽՍԱ

Ժամանակ հանգեցնում է փորոքների հարաճող ռեմոդելավորման և սրտային անբավարարության վատթարացման, հարաճման և ի վերջո ԽՍԱ հիվանդների մահացության բարձրացման: Մեր հետազոտության ընթացքում ուսումնասիրվել է նեյրոհումորալ ակտիվացման ազդեցությունը ԽՍԱ ռեմոդելավորման գործընթացում, ինչը տեղի է ունենում ԽՍԱ անախտանիշ փուլերից մինչև դրա հարաճումը և դեկոմպենսացիայի փուլը: ԽՍԱ ժամանակ տեղի ունեցող ռեմոդելավորման ընթացքում տեղի են ունենում սրտամկանի փոփոխություններ, որոնք հանգեցնում են ԽՍԱ հարաճմանը: Չնայած այն փաստին, որ ԽՍԱ բուժման ընթացքում կիրառվում են նեյրոհումորալ ակտիվացումն ընկճող և ԽՍԱ մահացության ցուցանիշները նվազեցնող դեղամիջոցներ, անոթաակտիվ հումորալ մարկերների ազդեցությունը լիարժեք ուսումնասիրված չէ և նոր հետազոտություններ են կատարվում այդ մարկերների ակտիվությունն ընկճող դեղամիջոցների կիրառմամբ: Մեր հետազոտության ընթացքում կատարված հումորալ մարկերների և ԷխոՍԳ և կլինիկական ցուցանիշների համադրական վերլուծությունը կարող է հնարավորություն տալ գնահատել ԽՍԱ հիվանդների մոտ առկա նեյրոհումորալ ակտիվացման աստիճանը պարզ և մատչելի հետազոտության մեթոդներով (ԷխոՍԳ, 6 ՐՔԹ):

Այսպիսով, մեր հետազոտությունը գնահատել է խրոնիկական սրտային անբավարարության ժամանակ տեղի ունեցող նեյրոհումորալ գերակտիվացումը, դրա պաթոգենետիկ նշանակությունը և փոխկապակցվածությունը սրտամկանի ռեմոդելավորման ցուցանիշների և 6ՐՔԹ հետ: Քանի որ ԽՍԱ ժամանակ նեյրոհումորալ ակտիվացման վերաբերյալ հետազոտությունները հիմնականում նախակլինիկական, այսինքն փորձարարական են, ապա ստացված արդյունքները կարող են ունենալ կարևոր կլինիկական նշանակություն գործնական սրտաբանության մեջ:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Խրոնիկական սրտային անբավարարության ժամանակ տեղի է ունենում էնդոթելին 1-ի, ազոտի օքսիդի, N-տերմինալ 1-ին տիպի պրոկոլագենային պրոպեպտիդի, ուռուցքի նեկրոզի ալֆա-գործոնի զգալի բարձրացում:
2. Առկա են էնդոթելին 1-ի և N-տերմինալ 1-ին տիպի պրոկոլագենային պրոպեպտիդի մակարդակի բարձրացման սեռային տարբերություններ, այսինքն սրտային անբավարարությամբ կանանց մոտ առկա է այդ կենսամարկերների ավելի բարձր մակարդակ:
3. Խրոնիկական սրտային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ էնդոթելին 1-ի մակարդակը արյան պլազմայում փոխկապակցված է ձախ փորոքի լայնացման աստիճանի հետ, ազոտի օքսիդի և ուռուցքի նեկրոզի ալֆա-գործոնի մակարդակը փոխկապակցված է աջ փորոքի ռեմոդելավորման աստիճանի հետ:
4. N-տերմինալ 1-ին տիպի պրոկոլագենային պրոպեպտիդի մակարդակի բարձրացման աստիճանը փոխկապակցված է ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության հանդեպ տոլերանտության իջեցման հետ, սակայն փոխկապակցված չէ ձախ և աջ փորոքների ռեմոդելավորման ցուցանիշների հետ:
5. Ձախ փորոքի արտամղման ֆրակցիայի իջեցումը փոխկապակցված չէ կենսամարկերների մակարդակի հետ, սակայն առկա է կապ ԱՖ իջեցման և հիվանդների ֆունկցիոնալ կարողությունների միջև՝ գնահատված 6 րոպե քայլքի թեստի միջոցով:

ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

- Որոշ նեյրոհումորալ գործոնների ախտածին ազդեցությունը սրտի ռեմոդելավորման հարաճման գործընթացում կարող է գնահատվել այդ գործոնների գերակտիվացման և փորոքների լայնացման աստիճանի փոխկապակցվածության առկայությամբ:
- Նեյրոհումորալ ակտիվացման տարբեր օղակները ընկճող դեղամիջոցների ազդեցությունների վերաբերյալ հետազոտությունները կարող են առաջ բերել սրտային անբավարարության բուժման նոր մոտեցումներ, քանի որ նեյրոհումորալ ակտիվացման դերը սրտային անբավարարության գործընթացում դեռ լիարժեք ուսումնասիրված չէ:
- Խրոնիկական սրտային անբավարարության ժամանակ նեյրոհումորալ գերակտիվացումն ընկճող դեղամիջոցները կարող են կիրառվել՝ հաշվի առնելով նաև այդ գերակտիվացման սեռային տարբերությունները, ինչը մեծ հավանականությամբ նոր և տարբերակիչ բուժական միջամտությունների ուղղություններ կստեղծի:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Agapitov A., Haynes W. Role of endothelin in cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002;3(1):1-15.
2. Ahtarovski K., Iversen K., Lønborg J., et al. Termination of dobutamine infusion causes transient rebound left heart diastolic dysfunction in healthy elderly women but not in men: a cardiac magnetic resonance study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;305(7):H1098-103.
3. Alameda M., Moya J., García Lledó J., et al. Prognostic evaluation of patients with systolic dysfunction: functional and echocardiographic evaluation. *Rev Esp Cardiol.* 2002 Apr;55(4):372-82.
4. Anand I., McMurray J., Cohn J., et al, EARTH investigators. Long-term effects of darusentan on leftventricular remodelling and clinical outcomes in the Endothelin A Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:9431:347-54.
5. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-7.
6. Aukrust P., Ueland T., Muller F., et al. Elevated circulating levels of C-C chemokines in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1998;97:1136-43.
7. Balke B. A simple field test for the assessment of physical fitness. *CARI Report* 1963;63:18.
8. Balligand J., Ungureanu-Longrois D., Simmons W., et al. Cytokine-inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in cardiac myocytes. Characterization and regulation of iNOS expression and detection of iNOS activity in single cardiac myocytes in vitro. *J Biol Chem* 1994;269:27580-8.
9. Barrett A., Rawlings N., Woessner J. *Handbook of Proteolytic Enzymes*. London Academic Press 2012.

10. Barry W. Mechanisms of immune-mediated myocyte injury. *Circulation* 1994; 89:2421-32.
11. Barton M., Yanagisawa M. Endothelin: 20 years from discovery to therapy. *Can J Physiol Pharmacol* 2008;86(8):485-98.
12. Benedict C., Johnstone D., Weiner D., et al., SOLVD Investigators. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: A report from the Registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994;23(6):1410-20.
13. Berry C., Doughty R., Granger C., et al. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33(14):1750-7.
14. Beutler B., Mahoney J., Le Trang N., et al. Purification of cachectin, a lipoprotein lipase-suppressing hormone, secreted by endotoxin-induced RAW 264.7 cells. *J Exp Med* 1985;161:984-95.
15. Bittner V., Weiner D., Yusuf S., et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1993;270:1702-7.
16. de Boer R., Lok D., Jaarsma T., et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med* 2011;43:60-8.
17. Böhm F., Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2007;76(1):8-18.
18. Bol E., de Vries W., Mosterd W., et al. Cardiopulmonary exercise parameters in relation to all-cause mortality in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2000;72:255-63.
19. Bolger A., Sharma R., Li W., et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002;106:92-9.

20. Boulanger C. Secondary endothelial dysfunction: hypertension and heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:39-49.
21. Bozkurt B., Kribbs S., Clubb F., et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation* 1998;97:1382-91.
22. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2148-59.
23. Brilla C., Funck R., Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000;102:1388-93.
24. Brilla C., Matsubara L., Weber K. Advanced hypertensive heart disease in spontaneously hypertensive rats: lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis. *Hypertension* 1996;28:269-75.
25. Butland R., Pang J., Gross E., et al. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *BMJ* 1982;284:1607-8.
26. Cahalin L., Mathier M., Semigran M., et al. The sixminute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest* 1996;110:325-32.
27. Campian M., Hardziyenka M., de Bruin K., et al. Early inflammatory response during the development of right ventricular heart failure in a rat model. *Eur J Heart Fail* 2010;12(7):653-8.
28. Caput D., Beutler B., Hartog K., et al. Identification of a common nucleotide sequence in the 3'-untranslated region of mRNA molecules specifying inflammatory mediators. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:1670-4.
29. Carswell E., Old L., Kassel R., et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72:3666-70.
30. Cavaasin M., Tao Z., Menon S., Yang X. Gender differences in cardiac function during early remodeling after acute myocardial infarction in mice. *Life Sci* 2004;75:2181-92.

31. Chandra M., Tanowitz H., Petkova S., et al. Significance of inducible nitric oxide synthase in acute myocarditis caused by *Trypanosoma cruzi* (Tulahuen strain). *Int J Parasitol.* 2002;32(7):897-905.
32. Chareonthaitawee P., Christian T., Hirose K., et al. Relation of initial infarct size to extent of left ventricular remodeling in the year after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:567-73.
33. Chen X., Zhang X., Luo N., et al. Effects of endothelin receptor A antagonist FR139317 on rats with congestive heart failure. *Acta Pharmacol Sin* 2001;22(10):896-900.
34. Chung M., Gulick T., Rotondo R., et al. Mechanism of cytokine inhibition of beta-adrenergic agonist stimulation of cyclic AMP in rat cardiac myocytes. Impairment of signal transduction. *Circ Res* 1990;67:753-63.
35. Cohen M., Yang X., Neumann T., et al. Favorable remodeling enhances recovery of regional myocardial function in the weeks after infarction in ischemically preconditioned hearts. *Circulation* 2000;102:579-83.
36. Cohen-Solal A., Tabet J., Logeart D., et al. A non-invasively determined surrogate of cardiac power (circulatory power) at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2002;23:806-14.
37. Cohn J., Rector T. Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am J Cardiol* 1988;62:25A-30A.
38. Coletta A., Thackray S., Nikitin N., Cleland J. Clinical trials update: Highlights of the scientific sessions of The American College of Cardiology 2002: LIFE, DANAMI 2, MADIT-2, MIRACLE-ICD, OVERTURE, OCTAVE, ENABLE 1 & 2, CHRISTMAS, AFFIRM, RACE, WIZARD, AZACS, REMATCH, BNP trial and HARDBALL. *Eur J Heart Fail* 2002;4(3):381-8.
39. Coletta A., Clark A., Banarjee P., Cleland J. Clinical trials update: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH. *The European Journal of Heart Failure* 2002;4:559-61.

40. Colombo P., Onat D., Harxhi A., et al. Peripheral venous congestion causes inflammation, neurohormonal, and endothelial cell activation. *Eur Heart J* 2014;35(7):448-54.
41. Costello-Boerrigter L., Boerrigter G., Redfield M., et al. Aminoterminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:345-53.
42. Cotton J., Kearney M., Shah A. Nitric oxide and myocardial function in heart failure: friend or foe? *Heart* 2002;88(6):564-6.
43. Crofton P., Evans N., Taylor M., Holland C. Procollagen Type I Amino-Terminal Propeptide: Pediatric Reference Data and Relationship with Procollagen Type I Carboxyl-Terminal Propeptide. *Clin Chem* 2004;50(11):2173-6.
44. Curtis J., Sokol S., Wang Y., et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(4):736-42.
45. David F., Carvalho M., Cobra A., et al. Ovarian hormones modulate endothelin-1 vascular reactivity and mRNA expression in DOCA-salt hypertensive rats. *Hypertension* 2001;38(3 Pt 2):692-6.
46. Dell'Italia L. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 1991;16:653-720.
47. Díez J., López B., González A., et al. Respuestas del miocardio al estrés biomecánico. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:507-15.
48. Díez J., Panizo A., Gil M., et al. Serum markers of collagen type I metabolism in spontaneously hypertensive rats. Relation to myocardial fibrosis. *Circulation* 1996;93:1026-32.
49. Díez J., Querejeta R., López B., et al. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation*. 2002;105:2512-7.

50. Dinarello C., Cannon J., Wolff S., et al. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J Exp Med* 1986;163:1433-50.
51. Dixon I., Wigle J. Cardiac Fibrosis and Heart Failure: Cause or Effect? Vol. 13. Cham: Springer, 2015. Print. *Advances in Biochemistry in Health and Disease*.
52. Djeu J., Blanchard D., Richards A., Friedman H. Tumor necrosis factor induction by *Candida albicans* from human natural killer cells and monocytes. *J Exp Med* 1988;141:4047-52.
53. Douglas P., Morrow R., Ioli A., Reichek N. Left ventricular shape, afterload and survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:311-5.
54. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Cardiovasc Res* 1999;43:572-9.
55. Du X., Fang L., Kiriazis H. Sex dimorphism in cardiac pathophysiology: experimental findings, hormonal mechanisms, and molecular mechanisms. *Pharmacol Ther* 2006;111:434-75.
56. Eichenholz P., Eichacker P., Hoffman W., et al. Tumor necrosis factor challenges in canines: patterns of cardiovascular dysfunction. *Am J Physiol* 1992;263:H668-75.
57. El-Armouche A., Zolk O., Rau T., Eschenhagen T. Inhibitory G-proteins and their role in desensitization of the adenylyl cyclase pathway in heart failure. *Cardiovasc Res* 2003;60(3):478-87.
58. Enciu E., Stanciu S., Matei D., Costache A. Prognostic markers in the pathology of cardiac failure: echocardiography and autonomic nervous system dysfunction. *Rom J Morphol Embryol* 2015;56(2):401-6.
59. Ergul A., Shoemaker K., Puett D., Tackett R. Gender differences in the expression of endothelin receptors in human saphenous veins in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;285:511-7.

60. Erlebacher J., Weiss J., Eaton L., et al. Late effects of acute infarct dilation on heart size: a two dimensional echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1982;49:1120-6.
61. Evans R., Argiles J., Williamson D. Metabolic effects of tumor necrosis factor-alpha (cachectin) and interleukin-1. *Clin Sci* 1989;77:357-64.
62. Fan T., Liang C., Kawashima S., Banerjee S. Alterations in cardiac beta-adrenoceptor responsiveness and adenylate cyclase system by congestive heart failure in dogs. *Eur J Pharmacol* 1987;140:123-32.
63. Feldman A., Combes A., Wagner D., et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:537-44.
64. Fliegner D., Schubert C., Penkalla A., et al. Female sex and estrogen receptor-beta attenuate cardiac remodeling and apoptosis in pressure overload. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298:R1597-R606.
65. Fraccarollo D., Bauersachs J., Kellner M., et al. Cardioprotection by long-term ET(A) receptor blockade and ACE inhibition in rats with congestive heart failure: mono- versus combination therapy. *Cardiovasc Res* 2002;54(1):85-94.
66. Francis G. Neurohormonal control of heart failure. *Cleve Clin J Med* 2011;78(Suppl 1):S75-9.
67. Gheorghiade M., De Luca .L, Bonow R. Neurohormonal inhibition in heart failure: insights from recent clinical trials. *Am J Cardiol* 2005;96(12A):3L-9L.
68. van Gilst W., Kingma J., Peels K., et al. Which patient benefits from early angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction? Results of one-year serial echocardiographic follow-up from the Captopril and Thrombolysis Study (CATS). *J Am Coll Cardiol* 1996;28:114-21.
69. Goetze J., Mogelvang R., Maage L., et al. Plasma pro-B-type natriuretic peptide in the general population: screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2006;27:3004-10.
70. Goldberg B., Taubman M., Radin A. Procollagen peptidase: its mode of action on the native substrate. *Cell* 1975;4(1):45-50.

71. Graça B., Ferreira M., Donato P., et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging assessment of diastolic dysfunction in a population without heart disease: a gender-based study. *Eur Radiol* 2014;24(1):52-9.
72. Grayburn P., Appleton C., DeMaria A., et al., on behalf of the BEST trial Echocardiographic Substudy Investigators. Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1064-71.
73. Gulick T., Chung M., Pieper S., et al. Interleukin 1 and tumor necrosis factor inhibit cardiac myocyte beta-adrenergic responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:6753-7.
74. Guyatt G., Sullivan M., Thompson P., et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985;132:919-23.
75. Harrison D. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 1997;100:2153-7.
76. Haynes W., Webb D. The endothelin family of peptides: local hormones with diverse roles in health and disease? *Clin Sci* 1993;84: 485-500.
77. Hiroe M., Hirata Y., Fujita N., et al. Plasma endothelin-1 levels in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1991;68:1114-5.
78. Hogg K., Swedberg K., McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317-27.
79. Horwich T., Patel J., MacLellan W., et al. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003;108:833-8.
80. Hsich E., Pina I. Heart failure in women: a need for prospective data. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:491-8.

81. Hudson M., O'Connor C., Gattis W., et al. Implications of elevated cardiac troponin T in ambulatory patients with heart failure: a prospective analysis. *Am Heart J* 2004;147:546-52.
82. Inoko M., Kihara Y., Sasayama S. Neurohumoral factors during transition from left ventricular hypertrophy to failure in Dahl salt-sensitive rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;206:814-20.
83. Isaka M., Kudo .A., Imamura M., et al. Endothelin receptors, localized in sympathetic nerve terminals of the heart, modulate norepinephrine release and reperfusion arrhythmias. *Basic Res Cardiol* 2007;102(2):154-62.
84. Iwanaga Y., Kihara Y., Hasegawa K., et al. Cardiac endothelin-1 plays a critical role in the functional deterioration of left ventricles during the transition from compensatory hypertrophy to congestive heart failure in salt-sensitive hypertensive rats. *Circulation* 1998;98(19):2065-73.
85. Jiménez-Navarro M., Gómez-Doblas J., Cabrera-Bueno F., et al. Collagen Synthesis and Heart Failure. *Rev Esp Cardiol* 2005;58(8):975-8.
86. Jones R., Francis G., Lauer M. Predictors of mortality in patients with heart failure and preserved systolic function in the Digitalis Investigation Group trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(5):1025-9.
87. Kellogg Jr., Liu Y., Pérgola P. Selected Contribution: Gender differences in the endothelin-B receptor contribution to basal cutaneous vascular tone in humans. *Journal of Applied Physiology* 2001;91:5:2407-11.
88. Kelly R., Eid H., Kramer B., et al. Endothelin enhances the contractile responsiveness of adult rat ventricular myocytes to calcium by a pertussis toxin-sensitive pathway. *J Clin Invest* 1990;86:1164-71.
89. Kiely D., Cargill R., Lipworth B. Angiotensin II receptor blockade and effects on pulmonary hemodynamics and hypoxic pulmonary vasoconstriction in humans. *Chest* 1996;110:698-703.

90. Kihara Y., Murakami T., Tomita T., et al. Transition to overt heart failure in Dahl salt-sensitive rats is preceded by G-protein-mediated β -adrenergic desensitization. *Pathophysiology* 1994;1(Suppl):306.
91. Kitzman D., Groban L. Exercise intolerance. *Heart failure clinics* 2008;4(1):99-115.
92. Kojda G., Harrison D. Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res* 1999;43: 562-71.
93. Komajda M., Pousset F., Isnard R., Lechat P. The role of the neurohormonal system in heart failure. *Heart* 1998;79(Suppl 2): S17-S23.
94. Konstam M., Kramer D., Patel A., et al. Left Ventricular Remodeling in Heart Failure Current Concepts in Clinical Significance and Assessment. *J Am Coll Cardiol Img* 2011;4(1):98-108.
95. Konstam M., Kronenberg M., Rousseau M., et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. SOLVD Study. *Circulation* 1993;88:2277-83.
96. Krum H., Denver R., Tzanidis A., Martin P. Diagnostic and therapeutic potential of the endothelin system in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2001;6(4):341-52.
97. Kubota T., McTiernan C., Frye C., et al. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor- α . *Circulation Res* 1997;81:627-35.
98. Kwak E., Larochelle D., Beaumont C., et al. Role for NF- κ B in the regulation of ferritin H by tumor necrosis factor- α . *J Biol Chem* 1995;270:15285-93.
99. Lang R., Bierig M., Devereux R., et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber

quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(12):1440-63.

100. Lee T., Hamilton M., Stevenson L., et al. Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1993;72:672-6.
101. Lehmann L., Rostovsky J., Buss S., et al. Essential role of sympathetic endothelin A receptors for adverse cardiac remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(37):13499-504.
102. Lehmann L., Stanmore D., Backs J. The role of endothelin-1 in the sympathetic nervous system in the heart. *Life Sci* 2014;118(2):165-72
103. de Lemos J., McGuire D., Khera A., et al. Screening the population for left ventricular hypertrophy and left ventricular systolic dysfunction using natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Am Heart J* 2009;157:746-53.
104. Levine B., Kalman J., Mayer L., et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236-41.
105. Levy D., Kenchaiah S., Larson M., et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397-402.
106. Li Y., McTiernan C., Feldman A. Proinflammatory cytokines regulate tissue inhibitors of metalloproteinases and disintegrin metalloproteinase in cardiac cells. *Cardiovasc Res* 1999;42:162-72.
107. Lok D., van der Meer P., de la Porte P., et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol* 2010;99:323-8.
108. Lombardi R., Betocchi S., Losi M., et al. Myocardial collagen turnover in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2003;108:1455-60.

109. Lopez B., Gonzalez A., Querejeta R., et al. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(1):89-96.
110. Lopez B., Gonzalez A., Varo N., et al. Biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *J. Hypertension* 2001 38:1222-6.
111. von Lueder T., Kjekshus H., Edvardsen T., et al. Mechanisms of elevated plasma endothelin-1 in CHF: congestion increases pulmonary synthesis and secretion of endothelin-1. *Cardiovasc Res* 2004;63(1):41-50.
112. Mandinov L., Eberli F., Seiler C., Hess O. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res* 2000;45:813-25.
113. von der Mark K. Structure, Biosynthesis and Gene Regulation of Collagens in Cartilage and Bone, Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism, Academic Press, Orlando, Fla, USA, 1999.
114. Marletta M., Yoon P., Iyengar R., et al. Macrophage oxidation of L-arginine to nitrite and nitrate: nitric oxide is an intermediate. *Biochemistry* 1988;27:8706-11.
115. Martos R., Baugh J., Ledwidge M., et al. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover. *Eur J Heart Fail* 2009;11(2):191-7.
116. Martos R., Baugh J., Ledwidge M., et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation* 2007;20;115(7):888-95.
117. McKay R., Pfeffer M., Pasternak R., et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation* 1986;74:693-702.
118. Mehta P., Cowie M. Gender and heart failure: a population perspective. *Heart* 2006;92(Suppl. 3):iii14-8.
119. Meyer S., van der Meer P., van Deursen V., et al. Neurohormonal and clinical sex differences in heart failure. *Eur Heart J* 2013;34(32):2538-47.

120. Mitchell G., Lamas G., Vaughan D., Pfeffer M. Left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1136-44.
121. Mosterd A., Hoes A. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-46.
122. Mulder P., Boujedaini H., Richard V., et al. Long-term survival and hemodynamics after endothelin-a receptor antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition in rats with chronic heart failure: Monotherapy versus combination therapy. *Circulation* 2002;106(9):1159-64.
123. Mulder P., Richard V., Derumeaux G., et al. Role of endogenous endothelin in chronic heart failure: effect of long-term treatment with an endothelin antagonist on survival, hemodynamics, and cardiac remodeling. *Circulation* 1997;96:1976-82.
124. Nagatomo Y., Carabello B., Coker M., et al. Differential effects of pressure or volume overload on myocardial MMP levels and inhibitory control. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H151-H161.
125. Nagaya N., Nishikimi T., Uematsu M., et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865-70.
126. Ng L., Loke I., Davies J., et al. Community screening for left ventricular systolic dysfunction using plasma and urinary natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1043-50.
127. Oh J., Hatle L., Tajik A., Little W. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:500-6.
128. Ono K., Tsujimoto G., Sakamoto A., et al. Endothelin-A receptor mediates cardiac inhibition by regulating calcium and potassium currents. *Nature* 1994;370:301-4.

129. Opie L., Commerford P., Gersh B., Pfeffer M. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet* 2006;367:356-67.
130. Patten R., Konstam M. Ventricular remodeling and the renin angiotensin aldosterone system. *Congest Heart Fail* 2000;6:187-92.
131. Peeters P., Mets T. The 6 minute walk as an appropriate exercise test in elderly patients with chronic heart failure. *J Gerontol* 1996;51A:M147-M151.
132. Pennica D., Hayflick J., Bringham T., et al. Cloning and expression in E coli of the cDNA for murine tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:6060-4.
133. Pfeffer K., Matsuyama T., Kuendig T., et al. Mice deficient for the 55 kd tumor necrosis factor receptor are resistant to endotoxic shock, yet succumb to monocytoenes infection. *Cell* 1993;73:457-67.
134. Pfeiffer A., Janott J., Möhlig M., et al. Circulating tumor necrosis factor alpha is elevated in male but not in female patients with type II diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1997;29(3):111-4.
135. Pick R., Janicki J., Weber K. Myocardial fibrosis in nonhuman primate with pressure overload hypertrophy. *Am J Pathol* 1989;135:771-81.
136. Pilote L., Silberberg J., Lisbona R., Sniderman A. Prognosis in patients with low left ventricular ejection fraction after myocardial infarction. Importance of exercise capacity. *Circulation* 1989;80:1636-41.
137. Piro M., Della Bona R., Abbate A., et al. Sex-related differences in myocardial remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1057-65.
138. Polderman K., Stehouwer C., van Kamp G., et al. Modulation of plasma endothelin levels by the menstrual cycle. *Metabolism* 2000;49:648-50.
139. Polderman K., Stehouwer C., van Kamp G., et al. Influence of sex hormones on plasma endothelin levels. *Ann Intern Med* 1993;118:429-32.
140. Puschinger M., Knopf D., Petschauer S., et al. Dilated cardiomyopathy is associated with significant changes in collagen type I/III ratio. *Circulation* 1999;99:2750-66.

141. Querejeta R., Lopez B., Gonzalez A., et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation* 2004;110:1263-8.
142. Querejeta R., Varo N., López B., et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation* 2000;101:1729-35.
143. Rauchhaus M., Doehner W., Francis D., et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102(25):3060-7.
144. Regitz-Zagrosek V., Brokat S., Tschope C. Role of gender in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Prog Cardiovasc Dis* 2007;49(4):241-51.
145. Richards A., Doughty R., Nicholls M., et al. Plasma N-terminal probrain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction: Australia-New Zealand Heart Failure Group. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1781-7.
146. Rihal C., Nishimura R., Hatle L., et al. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994;90:2772-9.
147. Roger V., Go A., Lloyd-Jones D., et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: Heart disease and stroke statistics – 2012 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125(1):188-97.
148. Roger V., Weston S., Redfield M., et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292:344-50.
149. Roig E. Usefulness of neurohormonal markers in the diagnosis and prognosis of heart failure. *European Heart Journal Supplements* 2006;8 (Suppl. E):E12-E7

150. Rostagno C., Olivo G., Comeglio M., et al. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. *Eur J Heart Fail* 2003;5(3):247-52.
151. Rubim Martins V., Neto C., Martins Romeo J., Westerlund Monter M. Prognostic value of the six-minute walk test in heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2006;86(2):120-5.
152. Rumberger J., Behrenbeck T., Breen J., et al. Nonparallel changes in global left ventricular chamber volume and muscle mass during the first year after transmural myocardial infarction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:673-82.
153. Sahakyan L., Sisakyan H. Relationship between neurohumoral activation and right ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *HEART FAILURE congress 2014 Athens, Greece. European Journal of Heart Failure* 2014;16(S2):336-7.
154. Sakai S., Miyauchi T., Kobayashi M., et al. Inhibition of myocardial endothelin pathway improves long-term survival in heart failure. *Nature* 1996;384(6607):353-5.
155. Sato Y., Yamada T., Taniguchi R., et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin t in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation* 2001;103:369-74.
156. Satoh M., Nakamura M., Tamura G., et al. Inducible Nitric Oxide Synthase and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Myocardium in Human Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(4):716-24.
157. Seibel M., Kraenzlin M. Osteoporose – n Moderne Diagnostik. Therapeutische Konsequenzen für Klinik und Praxis,” in *Interdisziplinäres Osteoporose Symposium* 1995;1::S13–S17.
158. Senni M., Redfield M. Heart failure with preserved systolic function: a different natural history? *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1277-82.
159. Shah A., MacCarthy P. Paracrine and autocrine effects of nitric oxide on myocardial function. *Pharmacol Ther* 2000;86:49-86.

160. Sharma R., Coats A., Anker S. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1. *Int J Cardiol* 2000;72(2):175-86.
161. Spina G., Tarasoutchi F., Sampaio R., et al. Neurohormonal profile of rheumatic patients with significant chronic aortic regurgitation. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(2):143-56.
162. Spinale F., Coker M., Bond B., et al. Myocardial matrix degradation and metalloproteinase activation in the failing heart: a potential therapeutic target. *Cardiovasc Res* 2000;46:225-38.
163. Takino T., Nakamura M., Hirimori K. Circulating levels of carboxyterminal propeptide of type I procollagen and left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Cardiology* 1999;91:81-6.
164. Tang W., Girod J., Lee M., et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. *Circulation* 2003;108:2964-6.
165. Tang W., Shrestha K., Martin M., et al. Clinical significance of endogenous vasoactive neurohormones in chronic systolic heart failure. *J Card Fail* 2010;16(8):635-40.
166. Tang W., Shrestha K., Shao Z., et al. Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival. *Am J Cardiol* 2011;108:385-90.
167. Tehrani F., Behboudi-Gandevani S., Ghasemi A., Azizi F. Menopause status as the main factor explaining the gender differences of serum nitric oxide concentrations in middle-aged population. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291(1):159-63.
168. Testa M., Yeh M., Lee P., et al. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:964-71.

169. Torre-Amione G., Kapadia S., Lee J., et al. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996;93:704-11.
170. Tracey, Vlassara H., Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor. *Lancet* 1989;1:1122-6.
171. Vasan R., Benjamin E., Larson M., et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;288:1252-9.
172. Vasan R., Sullivan L., Roubenoff R., et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:1486-91.
173. Vassilakopoulos T., Deckman G., Kebbewar M., et al. Regulation of nitric oxide production in limb and ventilatory muscles during chronic exercise training. *Am J Physiol* 2003;284:L452-7.
174. Vignon-Zellweger N., Relle K, Rahnenführer J., et al. Endothelin-1 overexpression and endothelial nitric oxide synthase knock-out induce different pathological responses in the heart of male and female mice. *Life Sci* 2014;118(2):219-25.
175. Voelkel N., Quaife R., Leinwand L., et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. *Circulation* 2006;114:1883-91.
176. Weber K. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1689-97.
177. Wei C., Lerman A., Rodeheffer R., et al. Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 1994;89:1580-6.
178. Willenheimer P., Erhardt L. Value of the 6-min-walk test for assessment of severity and prognosis of heart failure. *Lancet* 2000;355:515-6.

179. Winkler G., Lakatos P., Salamon F., et al. Elevated serum TNF-alpha level as a link between endothelial dysfunction and insulin resistance in normotensive obese patients. *Diabet Med* 1999;16(3):207-11.
180. Wong M., Stazewsky L., Latini R., et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2022-7.
181. Yamauchi-Kohno R., Miyauchi T., Hoshino T., et al. Role of endothelin in deterioration of heart failure due to cardiomyopathy in hamsters: Increase in endothelin-1 production in the heart and beneficial effect of endothelin-A receptor antagonist on survival and cardiac function. *Circulation* 1999;99(16):2171-6.
182. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S., et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332(6163):411-5.
183. Yancy C., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 128: e240-e327.
184. Yokoyama T., Vaca L., Rossen R., et al. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart. *J Clin Invest* 1993;92: 2303-12.
185. Zile M., Brutsaert D. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation* 2002;105(12):1503-8.
186. Zugck C., Kruger C., Durr S., et al. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J* 2000;21:540-9.