



УДК 616.1

**ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ФИБРОЗА МИОКАРДА
САКУБИТРИЛОМ/ВАЛСАРТАНОМ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ:
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

П.А. Бушманов, Е.В. Филиппов, А.С. Синяева, В.В. Шеломенцев, М.С. Некрасова, Т.М. Черданцева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул.

Высоковольтная, 9, Рязань, Российская Федерация, 390026

Для корреспонденции: Павел Александрович Бушманов, pawel.buschmanov@yandex.ru;
адрес: ул. Высоковольтная, 9, Рязань, Российская Федерация, 390026

Основные положения

Полученные в исследовании результаты показывают целесообразность дальнейшего исследования диагностической способности маркеров фиброза миокарда при артериальной гипертензии. В дальнейшем это позволит исследовать и применять более интенсивные тактики лечения для профилактики гипертрофического и фибротического ремоделирования миокарда, которые могут приводить к развитию осложнений течения артериальной гипертензии, а также исследовать влияние других препаратов на фиброз миокарда.

Цель. Оценить влияние препарата сакубитрила/валсартана на фиброз миокарда и концентрацию галектина-3 и трансформирующего фактора роста бета-1 при артериальной гипертензии с помощью морфологических и биохимических методов исследования у крыс.

Материалы и методы. Артериальная гипертензия моделировалась путем проведения односторонней нефрэктомии у 32 крыс-самцов линии Wistar. Животные были разделены на четыре группы: контроль (ложно-оперированные, $n = 8$), эксперимент (модель без лечения, $n = 16$), лечение-25 (модель + сакубитрил/валсартан 25 мг, $n = 4$) и лечение-50 (модель + препарат 50 мг, $n = 4$). Измерение артериального давления (АД) проводилось в течение 8 месяцев. Уровни цитокинов определялись с помощью иммуноферментного анализа, оценка фиброза миокарда проводилась с помощью гистологического и морфометрического методов.

Результаты. В экспериментальной группе без применения препарата отмечалось значимое повышение АД, гипертрофия кардиомиоцитов, увеличение ТФР- β 1 ($13,1 \pm 4,18$ нг/мл) и фиброз (медиана итогового балла 4). Применение препарата сакубитрил/валсартан в дозировке 50 мг приводило к снижению АД (систолическое АД $94,0 \pm 1,6$ мм рт. ст.) и уровня ТФР- β 1 ($8,44 \pm 0,95$ нг/мл), предотвращало гипертрофию, но не влияло на итоговый фиброз (медиана 4 балла); однако в межжелудочковой и межпредсердной перегородках фиброз отсутствовал. Применение препарата сакубитрил/валсартан в дозировке 25 мг не влияло на АД и не влияло на итоговый фиброз

(медиана 6 баллов). Галектин-3 не различался между группами. Проведенный ROC-анализ показал низкую диагностическую значимость исследуемых цитокинов ($AUC < 0,73$).

Заключение. Применение препарата сакубитрил/валсартан в дозировке 50 мг оказывало выраженное гипотензивное и антигипертрофическое действие, частично предотвращало фиброз в межпредсердной и межжелудочковой перегородках, но не профилактировало развитие общего фиброза миокарда.

Ключевые слова: Фиброз миокарда • Артериальная гипертензия • Трансформирующего фактора роста бета-1 • Галектин-3 • Гипертрофия миокарда

MYOCARDIAL FIBROSIS THERAPY SACUBITRIL/VALSARTAN OPTIONS IN ARTERIAL HYPERTENSION: AN EXPERIMENTAL STUDY

P.A. Bushmanov, E.V. Filippov, A.S. Sinyaeva, V.V. Shelomentsev, M.S. Nekrasova, T.M. Cherdantseva

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, Russian Federation, 390026

For correspondence: Pavel A. Bushmanov, pawel.buschmanov@yandex.ru; address: 9, Vysokovoltynaya Street, Ryazan, Russian Federation, 390026

Highlights

The results obtained in this study demonstrate the feasibility of further investigation of the diagnostic ability of myocardial fibrosis markers in hypertension. This will further enable the exploration and implementation of more intensive treatment strategies to prevent hypertrophic and fibrotic myocardial remodeling, which can lead to complications in hypertension, as well as the study of the effects of other drugs on myocardial fibrosis.

Aim. To evaluate the effect of sacubitril/valsartan on myocardial fibrosis and galectin-3 and transforming growth factor-beta-1 levels in rats with arterial hypertension using morphological and biochemical methods.

Methods. Arterial hypertension was modeled by unilateral nephrectomy in 32 male Wistar rats. Animals were divided into four groups: control (sham-operated, $n = 8$), experimental (no treatment, $n = 16$), treatment-25 (model + sacubitril/valsartan 25 mg, $n = 4$), and treatment-50 (model + drug 50 mg, $n = 4$). Blood pressure was measured for 8 months. Cytokine levels were determined using enzyme-linked immunosorbent assay, and myocardial fibrosis was assessed using histological and morphometric methods.

Results. In the experimental group without drug administration, a significant increase in blood pressure, cardiomyocyte hypertrophy, an increase in TGF- β 1 (13.1 ± 4.18 ng/mL), and fibrosis (median final score 4) were observed. Sacubitril/valsartan 50 mg reduced blood pressure (SBP 94.0 ± 1.6 mmHg) and TGF- β 1 levels (8.44 ± 0.95 ng/mL) and prevented hypertrophy but had no effect on final fibrosis (median 4 points). However, fibrosis was absent in the interventricular and interatrial septa. Sacubitril/valsartan 25 mg had no effect on blood pressure or final fibrosis

(median 6 points). Galectin-3 levels did not differ between groups. ROC analysis showed low diagnostic significance of the studied cytokines (AUC < 0.73).

Conclusion. Sacubitril/valsartan 50 mg exerted a significant hypotensive and antihypertrophic effect, partially preventing fibrosis in the interatrial and interventricular septa, but did not prevent the development of overall myocardial fibrosis.

Keywords: Myocardial fibrosis • Arterial hypertension • Transforming growth factor beta-1 • Galectin-3 • Myocardial hypertrophy

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

КМЦ – кардиомиоцит

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердий,

МЖП – межжелудочковая перегородка

МПП – межпредсердная перегородка

ПЖ – правый желудочек

ПП – правое предсердий

САД – систолическое артериальное давление

ТФР- β 1 – трансформирующий фактор роста- β 1

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) – это модифицируемый и наиболее распространенный фактор сердечно-сосудистой смертности. При АГ сердечно-сосудистый риск чаще всего обусловлен атеросклерозом, но существует дополнительный риск, который обусловлен поражением органов мишеней [1, 2]. Распространение АГ является проблемой современной медицины, в результате чего возникает представление, что фиброз миокарда – это процесс, который ускоряет развитие хронических ишемических и неишемических заболеваний сердца, что приводит к развитию неблагоприятных исходов [3, 4]. Увеличение массы и толщины стенки левого желудочка (ЛЖ), с развитием его гипертрофии, является адаптацией ЛЖ к гемодинамическому напряжению стенки вследствие повышения артериального давления. Ремоделирование ЛЖ зависит от перегрузки давлением и объемом, от эпидемиологических, генетических факторов и сопутствующих заболеваний [5, 6].

Развитие АГ может сопровождаться гипертрофией и гибелью кардиомиоцитов, интерстициальным воспалением и фиброзом, утолщением стенки микроциркуляторного русла с уменьшением просвета мелких артериол [7, 8]. Выделяют два основных вида фиброза миокарда: репаративный, образующийся при заживлении кардиомиоцитов после ишемических и неишемических повреждений, и, реактивный, являющийся характерным при АГ, как реакция на длительно-существующее стрессовое воздействие [9, 10].

Повышение и перегрузка давлением ЛЖ, развивающаяся в результате АГ, вероятно, воспринимается резидентами сердечными фибробластами с дальнейшей их

дифференцировкой в миофибробласты [11]. Также, помимо гемодинамических факторов, в процессе развития фиброза миокарда, вероятно, принимают участие фиброгенные факторы роста, например, трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β) [12], также с активностью фибробластов, синтезом коллагена, накоплением внеклеточного матрикса связана экспрессия галектина-3 [13].

Экспериментальные исследования показывают, что фиброз миокарда, оцениваемый с помощью инструментальных методов обследования, вероятно, является показателем дисфункции ЛЖ при АГ [14].

В рутинной практике сложности диагностики фиброза вызваны высокой стоимостью и инвазивностью методов исследования [15]. В последнее время обращает на себя внимание возрастающий интерес к неинвазивным методам диагностики фиброза. Одно из таких направлений – это изучение биохимических маркеров фиброза, например, галектина-3 и трансформирующего фактора роста бета-1 (ТФР- β 1) [16, 24].

Фиброз миокарда приводит к развитию систолической и диастолической дисфункции, нарушению сократительной функции миокарда, развитию нарушений ритма, например, фибрилляции предсердий, снижению эластических свойств миокарда [17, 25]. Поэтому поиск новых методов диагностики и лечения фиброза миокарда становится важной целью в ведении пациентов с АГ.

Цель исследования – оценить влияние препарата сакубитрил/валсартана на фиброз миокарда и концентрацию галектина-3 и ТФР- β 1 при АГ с помощью морфологических и биохимических методов исследования у крыс.

Материалы и методы

В ранее проведенном нами исследовании моделировался фиброз миокарда путем формирования ренальной АГ. При таком методе с помощью ксилозолептинового наркоза в несколько этапов проводится удаление одной почки. В исследование включались 24 крысы линии Wistar мужского пола. Контрольной группой выступали 8 ложно-оперированных крыс, которым удаление почки не выполнялось контроль (ложно-оперированные, $n = 8$), эксперимент (модель без лечения, $n = 16$), [18].

Для определения влияния препарата сакубитрил/валсартан на фиброз миокарда в исследование было включено 8 крыс линии Wistar возраста 13–14 недель мужского пола, у которых моделировалась АГ с помощью вышеуказанного метода (рис. 1).



Рисунок 1. Выполнение односторонней нефрэктомии у крысы транслюмбальным доступом

Figure 1. Performing unilateral nephrectomy in a rat using translumbar approach

Контроль артериального давления во время формирования АГ проводился в течение 8 месяцев эксперимента с помощью аппарата MRBPsystem (рис. 2).



Рисунок 2. Процедура измерения артериального давления крысам с помощью аппарата MRBPsystem

Figure 2. Procedure for measuring blood pressure in rats using the MRBPsystem apparatus

Во время 7 и 8 месяца исследования лабораторные животные были разделены на две группы. В одной из них проводилось применение препарата сакубитрил/валсартан в дозировке 25 мг (модель + сакубитрил/валсартан 25 мг, $n = 4$), во второй в дозировке 50 мг (модель + препарат 50 мг, $n = 4$). Исследование проводилось с применением оригинального препарата. Стандартизация препарата осуществлялась путем навески

препарата на аналитических весах и отбиралась навеска, эквивалентная 25 мг общей суммы активных веществ. Навеску суспендировали в 1 мл воды для инъекций.

Введение препарата осуществлялось с помощью жесткого зонда. При данном способе крыса одной рукой удерживается за кожу в области затылка, головой вверх. Металлический зонд, надетый на шприц, вводится по задней стенке глотки. Голова животного опрокидывается кверху и назад, зонд продвигается по ходу пищевода. Головка зонда должна находиться в области шейного изгиба. Затем проводится введение препарата.

Забор крови производился из нижней полой вены после эвтаназии животных и выполнялся иммуноферментный анализ с помощью наборов ELISA (Elabscience, Китай) для определения уровня ТФР- β 1, ELISA (RayBiotech, Австрия) для определения уровня галектина-3 в научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Морфометрическое исследование проводилось в программе «Видеотест – Морфология 5.0». Препараты для гистологического исследования подготавливались по стандартной методике, окрашивание проводилось гематоксилином и эозином. Для дополнительной визуализации соединительной ткани окрашивание проводилось по Ван-Гизону. Образцы крови центрифугировались, и полученная сыворотка замораживалась при температуре -20°C . Протокол исследования одобрен комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №83 от 18.09.23).

Статистический анализ данных

Статистический анализ проводился с помощью компьютерного программного обеспечения Microsoft Excel 2020 и Jamovi 2.7.18., IBM SPSS Statistics V.30. Статистически значимым считалось различие при $p < 0,05$. Показатели были разделены на количественные и качественные. К количественным относятся: масса сердца, ширина кардиомиоцитов в правом (ПП) и левом (ЛП) предсердиях, правом (ПЖ) и ЛЖ, межжелудочковой (МЖП) и межпредсердной (МПП) перегородках, уровень ТФР- β 1, уровень галектина-3, систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление на момент начала и окончания эксперимента. К качественным относятся выраженность фиброза во всех отделах сердца, которая оценивалась по 4 – балльной шкале (0 – отсутствие фиброза, 1 – слабо – выраженный фиброз, 2 – умеренно – выраженный фиброз, 3 – выраженный фиброз) и общая выраженность фиброза, которая оценивалась в сумме баллов по всем отделам (значение от 0 до 18). Бинарная переменная изменений определялась как наличие фиброза в отделах миокарда при значении ≥ 1 . Общая выраженность изменений определялась как наличие фиброза при значении ≥ 6 . Описание количественных переменных проведено с помощью среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD), медианы, минимального и максимального значений. Описание качественных переменных проведено с помощью медианы, интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75], максимального и минимального значений. Нормальность распределения определялась с помощью теста Шапиро–Уилка, при $p > 0,05$ распределение считалось не противоречащим нормальному. Гомогенность дисперсий определялась с

помощью теста Левена, при $p > 0,05$ дисперсии считались однородными. Если нормальность распределения и гомогенность дисперсий была соблюдена, то применялся однофакторный дисперсионный анализ Фишера с апостериорным критерием Тьюки. Если гомогенность дисперсий была нарушена, то применялся критерий Уэлча с апостериорным тестом Геймса–Хауэлла для попарных сравнений. При нарушенной нормальности распределения применялся непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с методом попарных сравнений по Двасс–Стил–Кричлоу–Флигнеру (DSCF). Для параметрических критериев рассчитывался размер эффекта η^2 , для непараметрических – ϵ^2 . Если $\eta^2 \geq 0,14$ и $\epsilon^2 \geq 0,14$, то это интерпретировались, как большой размер эффекта. Качественные переменные оценивались при помощи критерия Краскела–Уоллиса и метода парных сравнений Двасс–Стил–Кричлоу–Флигнера с расчетом размера эффекта (ϵ^2). Для проведения корреляционного анализа был выбран метод Спирмена, данный выбор был обусловлен отсутствием строгого нормального распределения у некоторых количественных переменных и имеющимися качественными переменными. Была рассчитана степень значимости (p) и коэффициент корреляции (сила связи – r). Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$. Интерпретация коэффициента связи определялась при следующих значениях: $|r| \geq 0,7$ – сильная, $0,3 \leq |r| < 0,7$ – средняя, $|r| < 0,3$ – слабая. Специфичность и чувствительность маркеров фиброза (ТФР- $\beta 1$ и галектина-3) определялась с помощью ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC), оптимального порога отсечки по индексу Юдена.

Результаты

Исследование проводилось на 32 лабораторных крысах мужского пола линии Wistar. Животные были распределены на четыре группы: группа контроля (контрольная – ложнооперированные крысы, $n = 8$), экспериментальная группа (эксперимент – крысы, перенесшие нефрэктомия, $n = 16$), группа применения препарата сакубитрил/валсартана в дозировке 25 мг (лечение-25 – крысы, перенесшие нефрэктомия и получающие сакубитрил/валсартан в дозировке 25 мг, $n = 4$), группа применения препарата сакубитрил/валсартана в дозировке 50 мг (лечение-50 – крысы, перенесшие нефрэктомия и получающие сакубитрил/валсартан в дозировке 50 мг, $n = 4$). Однородность выборки подтверждается тем, что группы сопоставимы по исходному САД и ДАД ($p > 0,05$). Описание полученных данных и результаты межгрупповых сравнений представлены в табл. 1 и в табл. 2. Динамика артериального давления во время исследования представлена в табл. 3.

Таблица 1. Размеры кардиомиоцитов, масса миокарда, уровень САД и ДАД
Table 1. Cardiomyocyte size, myocardial mass, SBP and DBP levels

Результат / Result	Группа / Group	n	M ± SD	Me	ДИ / CI 95%	мин-макс / min-max	Примененный тест, p, размер эффекта / The test used, p, effect size
САД мм рт. ст. окончание эксперимента / SBP mmHg end of experiment	Контрольная / Control	8	124,2 ± 7,96	126	117,6–130,8	110–134	p < 0,001, тест Уэлча, η ² = 0,925
	Лечение 25 / Treatment 25	4	126,0 ± 1,63	126	123,4–128,6	124–128	
	Лечение 50 / Treatment 50	4	94,0 ± 1,63	94	91,4–96,6	92–96	
	Экспериментальная / Experiment	16	168,2 ± 11,17	167	162,3–174,1	148–184	
ДАД мм рт. ст. окончание эксперимента / DBP mmHg end of experiment	Контрольная / Control	8	74,0 ± 4,54	73	70,2–77,8	70–84	p < 0,001, тест Краскела–Уолисса, ε ² = 0,845
	Лечение 25 / Treatment 25	4	80,0 ± 1,63	80	77,4–82,6	78–82	
	Лечение 50 / Treatment 50	4	61,0 ± 1,15	61	59,2–62,8	60–62	
	Экспериментальная / Experiment	16	95,0 ± 5,61	95	92,0–98,0	86–108	
Масса сердца, г / Heart weight, g	Контрольная / Control	8	1,29 ± 0,155	1,25	1,16–1,42	1,1–1,6	p = 0,003, тест ANOVA, η ² = 0,394
	Лечение 25 / Treatment 25	4	1,70 ± 0,163	1,7	1,44–1,96	1,5–1,9	
	Лечение 50 / Treatment 50	4	1,40 ± 0,183	1,4	1,11–1,69	1,2–1,6	
	Экспериментальная / Experiment	16	1,48 ± 0,161	1,5	1,39–1,57	1,2–1,8	
кмц ПП, мкм / смс RA, μm	Контрольная / Control	8	11,4 ± 0,63	11,2	10,9–11,9	10,8–12,5	p < 0,001, тест ANOVA, η ² = 0,820
	Лечение 25 / Treatment 25	4	10,6 ± 0,33	10,7	10,1–11,1	10,2–10,9	
	Лечение 50 / Treatment 50	4	10,1 ± 0,50	10,1	9,3–10,9	9,5–10,7	
	Экспериментальная / Experiment	16	13,5 ± 0,79	13,3	13,1–13,9	12,4–15,0	
кмц ПЖ, мкм / смс RV, μm	Контрольная / Control	8	12,2 ± 0,77	12,1	11,6–12,8	10,8–13,1	p < 0,001, тест ANOVA, η ² = 0,727
	Лечение 25 / Treatment 25	4	11,7 ± 1,16	12	9,9–13,5	10,0–12,7	
	Лечение 50 / Treatment 50	4	10,6 ± 0,83	10,6	9,3–11,9	9,6–11,6	
	Экспериментальная / Experiment	16	13,9 ± 0,71	13,8	13,5–14,3	12,7–15,6	

	ная / Experiment						
кмц ЛЖ, мкм / cmc LV, µm	Контрольная / Control	8	12,9 ± 0,64	12,8	12,4–13,4	12,1–13,8	p < 0,001, тест ANOVA, η ² = 0,825
	Лечение 25 / Treatment 25	4	12,4 ± 0,56	12,6	11,5–13,3	11,6–12,9	
	Лечение 50 / Treatment 50	4	11,2 ± 0,79	11,2	10,0–12,4	10,3–12,3	
	Эксперименталь ная / Experiment	16	15,6 ± 0,96	15,5	15,1–16,1	14,4–17,9	
кмц МПП, мкм / cmc IAS, µm	Контрольная / Control	8	11,6 ± 0,91	11,6	10,8–12,4	10,6–13,5	p < 0,001, тест ANOVA, η ² = 0,685
	Лечение 25 / Treatment 25	4	10,8 ± 0,55	10,8	10,0–11,6	10,3–11,4	
	Лечение 50 / Treatment 50	4	9,85 ± 0,41	9,99	9,2–10,5	9,3–10,2	
	Эксперименталь ная / Experiment	16	12,5 ± 0,58	12,5	12,2–12,8	11,6–13,6	
кмц МЖП, мкм / cmc IVS, µm	Контрольная / Control	8	12,8 ± 0,61	12,8	12,3–13,3	11,8–13,5	p < 0,001, тест ANOVA, η ² = 0,848
	Лечение 25 / Treatment 25	4	11,3 ± 0,50	11,2	10,5–12,1	10,8–11,9	
	Лечение 50 / Treatment 50	4	10,6 ± 0,65	10,8	9,6–11,6	9,7–11,1	
	Эксперименталь ная / Experiment	16	14,7 ± 0,79	14,5	14,3–15,1	13,1–16,3	
кмц ЛП, мкм / cmc LA, µm	Контрольная / Control	8	10,9 ± 0,92	11,2	10,2–11,6	9,4–11,9	p = 0,013, тест Краскела– Уолисса, ε ² = 0,350
	Лечение 25 / Treatment 25	4	12,0 ± 1,14	12	10,2–13,8	10,7–13,3	
	Лечение 50 / Treatment 50	4	11,1 ± 1,05	11,2	9,4–12,8	9,7–12,2	
	Эксперименталь ная / Experiment	16	12,2 ± 0,70	12,3	11,8–12,6	10,6–13,0	

Примечание: ДАД – диастолическое артериальное давление; ДИ – доверительный интервал; КМЦ – кардиомиоцит; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; МПП – межпредсердная перегородка; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; САД – систолическое артериальное давление; ANOVA – однофакторный дисперсионный анализ Фишера; ε² – размер эффекта для непараметрических тестов; η² – размер эффекта для параметрических тестов.

Note: ANOVA – Fisher’s one-way analysis of variance; CI – confidence interval; CMC – cardiomyocyte; DBP – diastolic blood pressure; IAS – interatrial septum; IVS – interventricular septum; LA – left atrium; LV – left ventricle; RA – right atrium; RV – right ventricle; SBP – systolic blood pressure; ε² – effect size for nonparametric tests; η² – effect size for parametric tests.

Таблица 2. Показатели ТФР-β1 и галектина-3
Table 2. TGF-β1 and galectin-3 levels

Результат / Result	Группа / Group	n	M ± SD	Me	ДИ / CI 95%	мин-макс / min-max	Примененный тест, p, размер эффекта / The test used, p, effect size
ТФР-β1, нг/мл / TGF-β1, ng/mL	Контрольная / Control	8	11,0 ± 3,54	9,8 8	8,1–13,9	7,3–16,9	p = 0,011, тест Уэлча, η ² = 0,201
	Лечение 25 / Treatment 25	4	10,0 ± 0,52	9,8 5	9,2–10,8	9,6–10,8	
	Лечение 50 / Treatment 50	4	8,44 ± 0,95	8,4	6,9–10,0	7,5–9,5	
	Экспериментальная / Experiment	16	13,1 ± 4,18	12, 2	10,9–15,3	8,5–20,8	
Галектин-3, пг/мл / Galectin-3, pg/mL	Контрольная / Control	7	3,77 ± 0,83	3,5	3,0–4,5	2,3–4,6	p = 0,250, тест Краскела-Уолисса, ε ² = 0,137
	Лечение 25 / Treatment 25	4	5,78 ± 1,72	5,8 2	3,0–8,6	4,1–7,3	
	Лечение 50 / Treatment 50	4	5,20 ± 1,38	5,7	3,0–7,4	3,2–6,2	
	Экспериментальная / Experiment	16	4,52 ± 2,47	3,8	3,2–5,8	1,4–10,0	

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ТФР-β1 – трансформирующий фактор роста β1; ANOVA – однофакторный дисперсионный анализ Фишера; ε² – размер эффекта для непараметрических тестов; η² – размер эффекта для параметрических тестов.

Note: ANOVA – Fisher’s one-way analysis of variance; CI – confidence interval; TGF-β1 – transforming growth factor β1; ε² – effect size for nonparametric tests; η² – effect size for parametric tests.

Таблица 3. Динамика артериального давления
Table 3. Dynamics of blood pressure

Показатель / Indicator	Группа / Group	Исходное значение / Original meaning	Конечное значение / Final value	Изменение / Change (Δ)	P (общий тест) / P (general test)
САД / SBP	Контрольная / Control	121,0 ± 6,14	124,3 ± 7,96	3,3	< 0,001
	Лечение 25 / Treatment 25	123,0 ± 1,15	126,0 ± 1,63	3	
	Лечение 50 / Treatment 50	126,0 ± 1,63	94,0 ± 1,63	-32,0	
	Экспериментальная / Experiment	123,8 ± 3,49	168,3 ± 11,17	44,5	

ДАД / DBP	Контрольная / Control	76,0 ± 3,38	74,0 ± 4,54	-2,0	< 0,001
	Лечение 25 / Treatment 25	72,5 ± 3,00	80,0 ± 1,63	7,5	
	Лечение 50 / Treatment 50	72,0 ± 1,63	61,0 ± 1,15	-11,0	
	Экспериментальная / Experiment	73,9 ± 3,05	95,0 ± 5,61	21,1	

Примечание: для САД использовался критерий Уэлча, для ДАД критерий Краскела–Уоллиса. Сравнение между группами: эксперимент/контроль $p < 0,001$; лечение50/контроль $p < 0,001$; лечение25/контроль $p > 0,05$ (кроме ДАД, $p = 0,169$); ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление.

Note: The Welch test was used for SBP, and the Kruskal–Wallis test for DBP. Comparison between groups: experimental/control $p < 0.001$; treatment50/control $p < 0.001$; treatment25/control $p > 0.05$ (except for DBP, $p = 0.169$); DBP – diastolic blood pressure; SBP – systolic blood pressure.

САД на момент окончания эксперимента значимо различалось между исследуемыми группами ($p < 0,001$, $\eta^2 = 0,925$). Наибольший показатель зарегистрирован в экспериментальной группе ($168,2 \pm 11,2$ мм рт. ст.), наименьшее значение в группе применения препарата в дозировке 50 мг (лечение-50) ($94,0 \pm 1,6$ мм рт. ст.). Уровень ДАД также различался ($p < 0,001$, $\varepsilon^2 = 0,845$), с максимальным значением в экспериментальной группе ($95,0 \pm 5,6$ мм рт. ст.) и минимальным – в лечении 50 ($61,0 \pm 1,2$ мм рт. ст.).

Масса сердца значимо различалась между исследуемыми группами ($p = 0,003$, $\eta^2 = 0,394$). Наибольший вес отмечен в группе применения препарата в дозировке 25 мг (лечение-25) ($1,7 \pm 0,163$ мг), наименьший – в контрольной ($1,29 \pm 0,155$ мг). В экспериментальной масса сердца составила $1,48 \pm 0,161$ мг, в группе лечения 50 – $1,4 \pm 0,183$ мг.

Во всех исследуемых отделах миокарда (ПП, ПЖ, ЛЖ, МПП, МЖП) зарегистрированы значимые различия ($p < 0,001$, η^2 от 0,685 до 0,848). Экспериментальная группа характеризовалась максимальной шириной кардиомиоцитов (КМЦ) (например, ЛЖ – $11,2 \pm 0,79$ мкм). Для ЛП, где была нарушена нормальность, использован критерий Краскела–Уоллиса ($p = 0,013$, $\varepsilon^2 = 0,350$). В экспериментальной группе ширина КМЦ ЛП ($12,2 \pm 0,70$ мкм) и превышала ширину в контрольной группе ($10,9 \pm 0,92$ мкм).

Уровень ТФР- $\beta 1$ различался в исследуемых группах ($p = 0,011$, $\eta^2 = 0,201$). Наибольшее значение отмечено в экспериментальной группе ($13,1 \pm 4,18$ нг/мл), наименьшее в группе лечения 50 ($8,44 \pm 0,95$ нг/мл). Уровень галектина-3 не показал значимых различий в проводимом исследовании, один из полученных был исключен из сравнения по причине выбивающегося значения ($p = 0,250$).

В табл. 4 представлена оценка выраженность фиброза миокарда в баллах во всех отделах миокарда и общий балл сердечного фиброза. Значимые различия выявлены во всех отделах, кроме МЖП ($p = 0,376$). В контрольной группе фиброз отсутствовал или был минимален (медиана 0–1). В экспериментальной группе отмечалась умеренная выраженность фиброза (медиана 1–4). В группе лечения 50 выраженность фиброза (медиана 4) была сопоставима с экспериментальной группой, однако в МЖП и МПП

фиброз отсутствовал. В группе лечения 25 отмечалась наибольшая выраженность фиброза (медиана 6).

Таблица 4. Выраженный в баллах фиброз миокарда

Table 4. Myocardial fibrosis expressed in points

Отдел / Part	Контроль / Control (n = 8)	Лечение25 / Treatment25 (n = 4)	Лечение50 / Treatment50 (n = 4)	Эксперимент / Experiment (n = 16)	χ^2	p	ϵ^2
ПП / RA	0 [0;0]	1 [1;1]	0,5 [0;1]	1 [1;1]	12,43	0,006	0,401
ПЖ / RV	0 [0;0]	1 [1;1]	1 [1;1]	0 [0;1]	12,49	0,006	0,403
ЛП / LA	0 [0;0,25]	1 [0,75;1,25]	1 [1;1]	1 [1;1]	9,03	0,029	0,291
ЛЖ / LV	0 [0;0]	1 [1;1,25]	1 [1;1,25]	1 [0;1]	16,78	< 0,001	0,541
МЖП / IVS	0 [0;0,25]	1 [0,75;1]	0 [0;0,25]	0 [0;1]	3,1	0,376	0,1
МПП / IAS	0 [0;0]	1 [0,75;1]	0 [0;0]	1 [1;1]	18,17	< 0,001	0,586
Итоговый / Final	1 [0;1]	6 [5,75;6]	4 [3,75;4,25]	4 [2,75;6]	15,46	0,001	0,499

Примечание: Результаты непараметрического анализа Краскела–Уолисса с апостериорным анализом по Двасс–Стил–Кричлоу–Флигнеру (DSCF); ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; МПП – межпредсердная перегородка; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие.

Note: Results of the nonparametric Kruskal–Wallis analysis with post hoc analysis according to Dwass–Steele–Critchlow–Fligner (DSCF); IAS – interatrial septum; IVS – interventricular septum; LA – left atrium; LV – left ventricle; RA – right atrium; RV – right ventricle.

При проведении корреляционного анализа Спирмена (ρ) выявили ряд значимых связей ($\rho < 0,05$). Уровень ТФР- $\beta 1$ положительно коррелировал с САД на момент окончания эксперимента ($\rho = 0,612$), ДАД на момент окончания эксперимента ($\rho = 0,547$), массой сердца ($\rho = 0,363$), шириной кардиомиоцитов в ПП ($\rho = 0,451$), ПЖ ($\rho = 0,501$) и МЖП ($\rho = 0,512$). Отрицательная корреляция отмечена с исходным САД ($\rho = -0,376$). При этом ТФР- $\beta 1$ не коррелировал с итоговым фиброзом ($\rho = 0,07$, $\rho > 0,05$).

САД на момент окончания эксперимента очень сильно коррелировало с размерами кардиомиоцитов во всех отделах (ρ от 0,71 до 0,83, $\rho < 0,001$), а также с фиброзом ПП ($\rho = 0,462$, $\rho = 0,008$) и МЖП ($\rho = 0,635$, $\rho < 0,001$). ДАД на момент окончания эксперимента давало аналогичные корреляции с КМЦ (ρ от 0,65 до 0,78, $\rho < 0,001$), с фиброзом ПП ($\rho = 0,535$, $\rho = 0,002$), МЖП ($\rho = 0,745$, $\rho < 0,001$) и итоговым фиброзом ($\rho = 0,384$, $\rho = 0,030$).

В отношении взаимосвязи гипертрофии и фиброза в одних и тех же отделах обнаружены отрицательные корреляции в ПЖ ($\rho = -0,362$, $\rho = 0,042$) и ЛЖ ($\rho = -0,365$, $\rho = 0,040$), тогда как в МЖП корреляция была положительной ($\rho = 0,477$, $\rho = 0,006$).

Галектин-3 положительно коррелировал с исходным САД ($\rho = 0,359$, $\rho = 0,048$) и с фиброзом ЛЖ ($\rho = 0,463$, $\rho = 0,009$), а отрицательно – с шириной КМЦ ПП ($\rho = -0,460$, $\rho = 0,009$).

В табл. 5 представлены данные оценки диагностической способности маркеров фиброза миокарда при выполнении ROC-анализа. Полученные результаты демонстрируют, что галектин-3 обладает приемлемой диагностической способностью для ЛП (AUC = 0,725; 95% ДИ 0,542–0,908). При пороговом значении 4,750 пг/мл чувствительность составила – 60%, специфичность – 91,7% (индекс Юдена 0,517). Для остальных отделов миокарда и итогового фиброза AUC обоих биомаркеров не превышала 0,68, в большей части случаев регистрировалась менее 0,6, что свидетельствует об отсутствии клинической значимой диагностической ценности. Наибольшая чувствительность (100%) достигалась для ТФР-β в ПП, ЛП и при итоговом фиброзе, однако это сопровождалось крайне низкой специфичностью (16,7–21,4%).

Также было проведено гистологическое исследование. Во время гистологического исследования миокарда крыс на 2-й месяц от начала эксперимента отмечалось разрастание соединительнотканых волокон между гипертрофированными кардиомиоцитами (рис. 3).

Таблица 5. Чувствительность и специфичность маркеров фиброза миокарда
Table 5. Sensitivity and specificity of myocardial fibrosis markers

Отдел / Part	Биомаркер / Biomarker	AUC (95% ДИ / CI)	Оптимальный порог / Optimal threshold	Чувствительность / Sensitivity (%)	Специфичность / Specificity (%)	Индекс Юдена / Youden index
ПП / RA	ТФР-β1, нг/мл / TGF-β1, ng/mL	0,550 (0,335–0,764)	7,635 нг/мл	100	21,4	0,214
ПП / RA	Галектин-3 / Galectin-3	0,565 (0,352–0,779)	4,750 пг/мл	55,6	78,6	0,341
ПЖ / RV	ТФР-β1, нг/мл / TGF-β1, ng/mL	0,408 (0,205–0,611)	9,365 нг/мл	75	45	0,2
ПЖ / RV	Галектин-3 / Galectin-3	0,679 (0,476–0,883)	5,900 пг/мл	50	90	0,4
ЛП / LA	ТФР-β1, нг/мл / TGF-β1, ng/mL	0,490 (0,264–0,715)	7,435 нг/мл	100	16,7	0,167
ЛП / LA	Галектин-3 / Galectin-3	0,725 (0,542–0,908)	4,750 пг/мл	60	91,7	0,517
ЛЖ / LV	ТФР-β1, нг/мл / TGF-β1, ng/mL	0,537 (0,328–0,747)	9,230 нг/мл	80	47,1	0,271
ЛЖ / LV	Галектин-3 / Galectin-3	0,641 (0,442–0,841)	5,700 пг/мл	46,7	88,2	0,349
МЖП / IVS	ТФР-β1, нг/мл / TGF-β1, ng/mL	0,456 (0,249–0,663)	9,165 нг/мл	83,3	35	0,183
МЖП / IVS	Галектин-3 / Galectin-3	0,435 (0,209–0,662)	6,700 пг/мл	25	90	0,15
МПП / IAS	ТФР-β1, нг/мл / TGF-β1, ng/mL	0,658 (0,462–0,855)	9,165 нг/мл	87,5	43,8	0,313

МПП / IAS	Галектин-3 / Galectin-3	0,549 (0,338–0,760)	4,750 пг/мл	50	68,8	0,188
Итоговый / Final (≥ 6)	ТФР-β1, нг/мл / TGF-β1, ng/mL	0,656 (0,471–0,841)	9,700 нг/мл	100	58,3	0,583
Итоговый / Final (≥ 6)	Галектин-3 / Galectin-3	0,552 (0,307–0,797)	3,350 пг/мл	87,5	29,2	0,167

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; МПП – межпредсердная перегородка; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; ТФР-β1- трансформирующий фактор роста β1.

Note: CI – confidence interval; IAS – interatrial septum; IVS – interventricular septum; LA – left atrium; LV – left ventricle; RA – right atrium; RV – right ventricle; TGF-β1 – transforming growth factor β1.

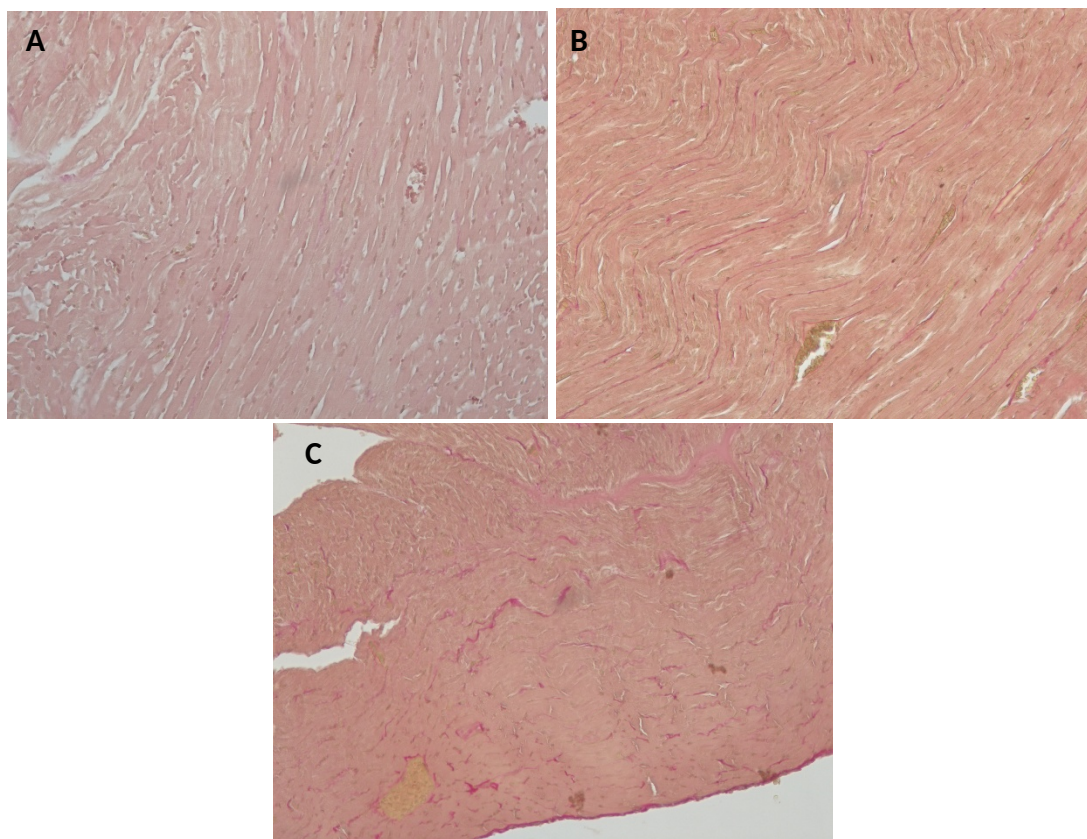


Рисунок 3. Гистологическая картина миокарда левого и правого желудочков у экспериментальной крыс на 2-й месяц от начала эксперимента: А – контрольная группа (n = 8); В – опытная группа ЛЖ (n = 24); С – опытная группа ПЖ

Примечание: окраска по Ван–Гизону (соединительная ткань окрашивается в розовый цвет), увеличение ×100.

Figure 3. Histological picture of the myocardium of the left and right ventricles in experimental rats at the 2nd month from the beginning of the experiment: А – control group (n = 8); В – experimental group LV (n = 24); С – experimental group RV

Note: Van–Gieson staining (connective tissue is stained pink), magnification ×100.

Во время исследования на 6-й месяц в экспериментальной группе было зарегистрировано разрастание соединительной ткани периваскулярно и между гипертрофированными кардиомиоцитами.

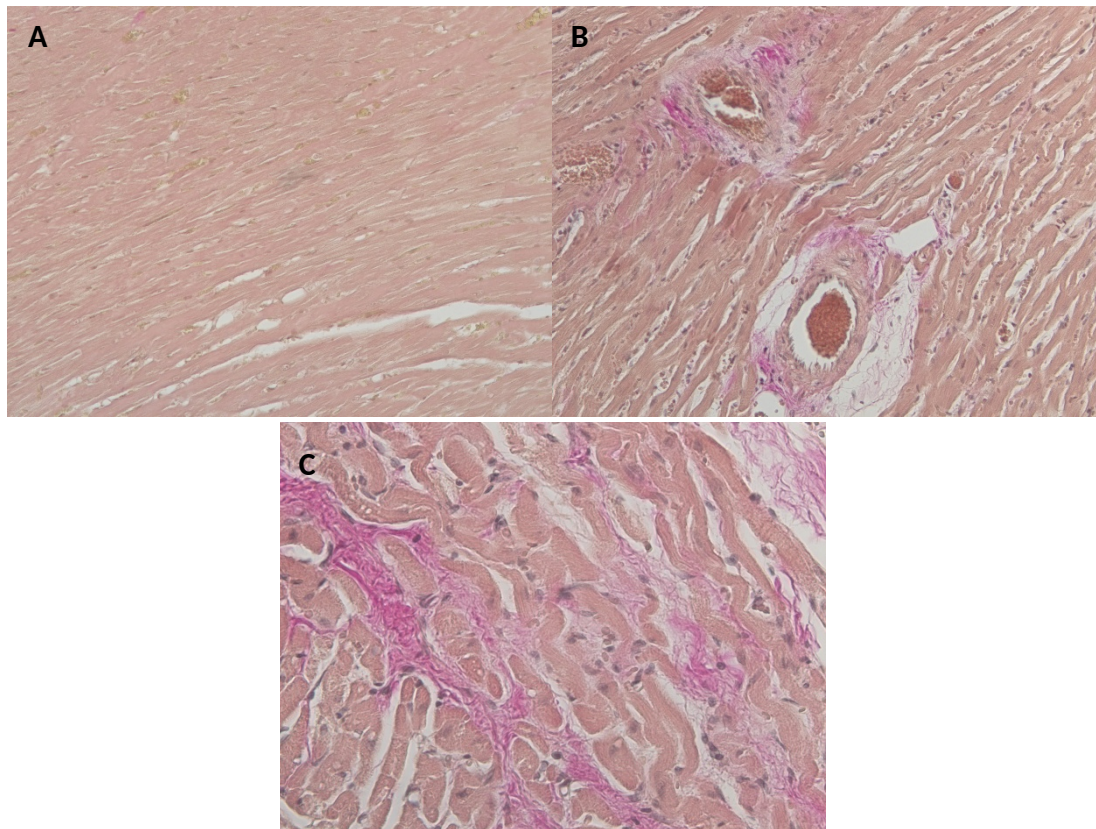


Рисунок 4. Гистологическая картина миокарда левого и правого желудочков у исследованных крыс на 6-й месяц от начала эксперимента: А – контрольная группа (n = 8); В – опытная группа ЛЖ; С – опытная группа ПЖ (n = 24)

Примечание: окраска по Ван-Гизону (соединительная ткань окрашивается в розовый цвет). А и В – увеличение $\times 100$, С – $\times 200$.

Figure 4. Histological picture of the myocardium of the left and right ventricles in the studied rats at the 6th month from the beginning of the experiment: A – control group (n = 8); B – experimental group LV; C – experimental group RV (n = 24)

Note: Van-Gieson staining (connective tissue is stained pink). A and B – magnification $\times 100$, C – $\times 200$.

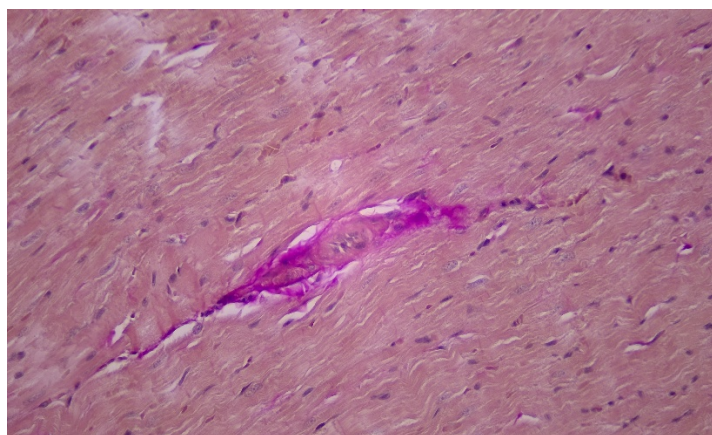


Рисунок 5. Гистологическая картина миокарда левого желудочка у исследованных крыс на 8-й месяц от начала эксперимента с применением препарата сакубитрил/валсартан 25 мг (n = 4)

Примечание: окраска по Ван–Гизону (соединительная ткань окрашивается в розовый цвет), увеличение $\times 100$.

Figure 5. Histological picture of the left ventricular myocardium in the studied rats at the 8th month from the start of the experiment using the drug sacubitril/valsartan 25 mg (n = 4)

Note: Van–Gieson staining (connective tissue is stained pink), $\times 100$ magnification.

На 8-й месяц исследования при применении препарата сакубитрил/валсартан 25 мг регистрировалось продолжающееся разрастание соединительной ткани периваскулярно и между гипертрофированными кардиомиоцитами.

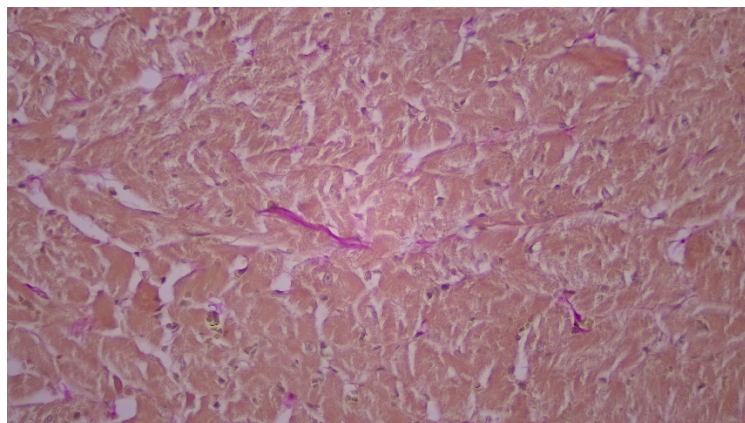


Рисунок 6. Гистологическая картина миокарда левого желудочка у исследованных крыс на 8-й месяц от начала эксперимента с применением препарата сакубитрил/валсартан 50 мг (n = 4)

Примечание: окраска по Ван–Гизону (соединительная ткань окрашивается в розовый цвет), увеличение $\times 100$.

Figure 6. Histological picture of the left ventricular myocardium in the studied rats at the 8th month from the start of the experiment using the drug sacubitril/valsartan 50 mg (n = 4)

Note: Van–Gieson staining (connective tissue is stained pink), $\times 100$ magnification.

На 8-й месяц исследования при применении препарата сакубитрил/валсартан 50 мг регистрировалось уменьшение разрастания соединительной ткани, окружающей кардиомиоциты.

Обсуждение

В настоящем исследовании проведена оценка влияния препарата сакубитрил/валсартан 25 и 50 мг на показатели ремоделирования миокарда. Полученные результаты демонстрируют дозозависимое действие препарата и позволяют исследовать его возможную роль в протективном действии на сердце и обратном ремоделировании фиброза миокарда. Модель ренальной АГ привела к стойкому повышению артериального давления в экспериментальной группе, что, согласно проведенным исследованиям по ренальной АГ, обусловлено активацией ренин – ангиотензин – альдостероновой системы и повышенной реабсорбцией натрия [19, 20]. В процессе наблюдения регистрировалось прогрессивное повышение АД в экспериментальной группе в сравнении с группой контроля, но необходимо отметить, что исходное АД было сопоставимо во всех группах, что свидетельствует об исключении влияния случайных факторов на конечные результаты.

Более интенсивная терапия (применение препарата сакубитрил/валсартан в дозировке 50 мг) продемонстрировала выраженное снижение цифр АД, которое оказалось ниже значений контрольной группы, что обусловлено механизмом действия данного препарата [21]. Применение препарата в дозировке 25 мг в меньшей степени оказывало влияние на АД. Тактика интенсификации терапии продемонстрировала положительный, антигипертрофический эффект в виде уменьшения ширины кардиомиоцитов, что согласуется с результатами исследования, в котором изучалось влияние антигипертензивных препаратов на миокард в модели хронической болезни почек [22]. Обращает на себя внимание группа, в которой препарат применялся в меньшей дозировке. Масса сердца в ней превышала показатели экспериментальной группы, что демонстрирует преимущество более интенсивной терапии АГ.

Полученные значения ТФР-β1 в экспериментальной группе значительно превышали показатели других групп, что свидетельствует о роли этого цитокина в процессе ремоделирования миокарда при АГ. ТФР-β1 активирует дифференцировку фибробластов в миофибробласты и стимулирует синтез коллагена, поэтому его снижение на фоне терапии является благоприятным признаком [22]. Но корреляционный анализ показал, что уровень ТФР-β1 не коррелирует с общим фиброзом миокарда, что позволяет выдвинуть предположение о том, что на ранних этапах АГ преобладает процесс гипертрофического ремоделирования. Уровень галектина-3, в отличие от ТФР-β1, между группами не различался. Данный маркер рассматривается как перспективный метод диагностики при сердечной недостаточности, но оценка его роли при АГ является неоднозначной [22]. В нашем эксперименте он не проявил себя как информативный маркер.

Гистологическое исследование подтвердило развитие фиброза в экспериментальной группе, который соответствует фиброзу, развивающемуся при АГ. Обращает на себя внимание группа лечения 50 мг, в которой итоговый балл фиброза не отличался от экспериментальной группы, но в МЖП и МПП фиброз отсутствовал, но в эксперименте

он был выражен. Такие данные могут указывать на преимущество более интенсивной терапии и необходимость достижения более низких цифр АД. В качестве подтверждения данного утверждения, обращает на себя внимание группа 25 мг, в которой фиброз оказался максимальным. Основываясь на полученных результатах, можно сделать предположение, что интенсификация антигипертензивной терапии, которая приводит к умеренной гипотонии, является необходимым условием для появления антифибротического действия препарата.

Полученные результаты проведенного ROC-анализа демонстрирует неудовлетворительную диагностическую способность маркеров фиброза миокарда на ранних этапах течения АГ. Отмечается отрицательная корреляция между гипертрофией и фиброзом в ЛЖ и ПЖ, дающая нам возможность сделать предположение о том, что на ранних стадиях гипертрофическое ремоделирование является компенсаторным процессом, а фиброз развивается в дальнейшем. Положительная корреляция в МПП, вероятно, отражает разную чувствительность отделов миокарда к перегрузке давлением.

Заключение

Результаты проведенного нами исследования дают важную информацию о дозозависимом эффекте препарата сакубитрил/валсартан на ремоделирование миокарда при ренальной АГ. Полученные значения исследуемых цитокинов не продемонстрировали диагностическую значимость на ранних стадиях течения АГ, но интенсификация терапии оказывает положительный эффект на контроль АД, предотвращает гипертрофию КМЦ и оказывает частичный антифибротический эффект. Данное исследование имеет ограничения: малая выборка, которая снижает статистическую мощность исследования. Полуколичественная оценка фиброза миокарда, что могло снизить чувствительность метода. Терапия проводилась в течение двух месяцев восьмимесячного эксперимента, что может быть недостаточным для регресса уже сформировавшегося фиброза. Экспериментальное исследование проводилось на лабораторных крысах линии Wistar мужского пола, что демонстрирует возможность проведения дальнейших исследований на животных женского пола и других лабораторных линиях. Учитывая ограничения исследования, полученные данные демонстрируют антигипертензивное и антифибротическое действие препарата на миокард. Результаты исследования говорят о необходимости проведения дальнейших исследований, в которых необходимо выбрать направление в сторону увеличения выборки лабораторных животных, изменения режима дозирования препарата, использовать другие методы диагностики фиброза миокарда. Вызывает интерес исследование влияния препарата на активацию фибробластов и экспрессию генов, связанных с фиброзом, а также исследование влияния других лекарственных средств, в том числе комбинированного применения препаратов, оказывающих влияние на фиброз миокарда.

Конфликт интересов

П.А. Бушманов заявляет об отсутствии конфликтов интересов. Е.В. Филиппов заявляет об отсутствии конфликтов интересов. А.С. Синяева заявляет об отсутствии конфликтов интересов. В.В. Шеломенцев заявляет об отсутствии конфликтов интересов. М.С.

Некрасова заявляет об отсутствии конфликтов интересов. Т.М. Черданцева заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Информация об авторах

Бушманов Павел Александрович, аспирант кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0004-4279-7991; eLibrary SPIN: 5412-0295

Филиппов Евгений Владимирович, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7688-7176; eLibrary SPIN: 2809-2781; Scopus Author ID: 56699755400

Синяева Анна Сергеевна, ассистент кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7205-5321; eLibrary SPIN: 1345-4520

Шеломенцев Виктор Витальевич, ассистент кафедры гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет

Bushmanov Pavel A., Postgraduate Student, Department of Outpatient Therapy, Preventive Medicine, and General Medical Practice, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russian Federation; **ORCID** 0009-0004-4279-7991. eLibrary SPIN: 5412-0295

Filippov Evgeny V., PhD, MD, Professor, Head of the Department of Outpatient Therapy, Preventive Medicine, and General Medical Practice, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7688-7176. eLibrary SPIN: 2809-2781. Scopus Author ID: 56699755400

Sinyaeva Anna S., Assistant Professor, Department of Outpatient Therapy, Preventive Medicine, and General Medical Practice, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7205-5321. eLibrary SPIN: 1345-4520

Shelomentsev Viktor V., Assistant Professor, Department of Histology, Pathological Anatomy, and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov” of the Ministry of Health

имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2617-8707; eLibrary SPIN: 8499-0269

Некрасова Марина Сергеевна, ассистент кафедры гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8178-6014; eLibrary SPIN: 2035-8060

Черданцева Татьяна Михайловна, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедры гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7292-4996; eLibrary SPIN: 3773-8785

Вклад авторов

БПА – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ФЕВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

САС – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШВВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

НМС – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для

of the Russian Federation, Ryazan, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2617-8707. eLibrary SPIN: 8499-0269

Nekrasova Marina S., Assistant Professor, Department of Histology, Pathological Anatomy, and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8178-6014. eLibrary SPIN: 2035-8060

Cherdantseva Tatyana M., MD, Professor, Head of the Department of Histology, Pathological Anatomy, and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7292-4996. eLibrary SPIN: 3773-8785

BPA – contribution to the concept and design of the study, writing of the article, approval of the final version for publication, fully responsible for the content

FEV – contribution to the concept and design of the study, writing and editing the article, approval of the final version for publication, fully responsible for the content

SAS – contribution to the concept and design of the study, writing and editing the article, approval of the final version for publication, fully responsible for the content

SHVV – contribution to the concept and design of the study, writing and editing the article, approval of the final version for publication, fully responsible for the content

NMS – contribution to the concept and design of the study, writing and editing the article, approval of the final version for publication, fully responsible for

публикации, полная ответственность за the content
содержание

ЧТМ – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ChTM – contribution to the concept and design of the study, writing and editing the article, approval of the final version for publication, fully responsible for the content

Список литературы

- 1) Poznyak A.V., Sadykhov N.K., Kartuesov A.G., Borisov E.E., Melnichenko A.A., Grechko A.V., Orekhov A.N. Hypertension as a risk factor for atherosclerosis: cardiovascular risk assessment. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:959285. doi:10.3389/fcvm.2022.959285
- 2) Vasan R.S., Song R.J., Xanthakis V., Beiser A., Decarli C., Mitchell G.F., Seshadri S. Hypertension-mediated organ damage: prevalence, correlates, and prognosis in the community. *Hypertension.* 2022;79:505–515. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18502
- 3) Frangogiannis N.G., Kovacic J.C. Extracellular matrix in ischemic heart disease, part 4/4: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2219–2235. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.020
- 4) Díez J., González A., Kovacic J.C. Myocardial interstitial fibrosis in nonischemic heart disease, part 3/4: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2204–2218. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.019
- 5) Messerli F.H., Rimoldi S.F., Bangalore S. The transition from hypertension to heart failure: contemporary update. *JACC Heart Fail.* 2017;5:543–551. doi:10.1016/j.jchf.2017.04.012
- 6) Drazner M.H. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation.* 2011;123:327–334. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.845792
- 7) González A., Ravassa S., López B., Moreno M.U., Beaumont J., San José G., Querejeta R., Bayés-Genís A., Díez J. Myocardial remodeling in hypertension. *Hypertension.* 2018;72:549–558. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11125
- 8) Nwabuo C.C., Vasan R.S. Pathophysiology of hypertensive heart disease: beyond left ventricular hypertrophy. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22:11. doi:10.1007/s11906-020-1017-9
- 9) de Boer R.A., De Keulenaer G., Bauersachs J., Brutsaert D., Cleland J.G., Díez J., Du X.J., Ford P., Heinzl F.R., Lipson K.E., et al. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure: a scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:272–285. doi:10.1002/ejhf.1406
- 10) López B., Ravassa S., Moreno M.U., José G.S., Beaumont J., González A., Díez J. Diffuse myocardial fibrosis: mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18:479–498. doi:10.1038/s41569-020-00504-1
- 11) Herum K.M., Lunde I.G., McCulloch A.D., Christensen G. The soft- and hard-heartedness of cardiac fibroblasts: mechanotransduction signaling pathways in fibrosis of the heart. *J Clin Med.* 2017;6:53. doi:10.3390/jcm6050053
- 12) González A., López B., Ravassa S., San José G., Latasa I., Butler J., Díez J. Myocardial Interstitial Fibrosis in Hypertensive Heart Disease: From Mechanisms to Clinical Management. *Hypertension.* 2024;81(2):218-228. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21708

- 13) Blanda V., Bracale U.M., Di Taranto M.D., Fortunato G. Galectin-3 in Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):9232. doi:10.3390/ijms21239232
- 14) Kwiecinski J., Lennen R.J., Gray G.A., Borthwick G., Boswell L., Baker A.H., Newby D.E., Dweck M.R., Jansen M.A. Progression and regression of left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis in a mouse model of hypertension and concomitant cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2020;22:57. doi:10.1186/s12968-020-00655-7
- 15) Hassan S., Barrett C.J., Crossman D.J. Imaging tools for assessment of myocardial fibrosis in humans: The need for greater detail. *Biophys Rev.* 2020;12(4):969–987. doi:10.1007/s12551-020-00738-w
- 16) Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Деева Т.А., Кабурова А.Н. Оценка уровня галектина-3 у пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка на фоне метаболического синдрома. *Артериальная гипертензия.* 2018;24(3):272–280. [Drapkina O.M., Shepel R.N., Deeva T.A., Kaburova A.N. Otsenka urovnya galektina-3 u patsientov s gipertrofiyey miokarda levogo zheludochka na fone metabolicheskogo sindroma. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2018;24(3):272–280. (In Russ.)]. EDN: GWATKS
- 17) Сержантова Н.А. Обзор методов диагностики фиброза миокарда. Измерение. Мониторинг. Управление. Контроль. 2023;(2):104–115. [Serzhantova N.A. Obzor metodov diagnostiki fibroza miokarda. *Izmerenie. Monitoring. Upravlenie. Kontrol'.* 2023;(2):104–115. (In Russ.)].
- 18) Бушманов П.А., Филиппов Е.В., Синяева А.С., Шеломенцев В.В., Некрасова М.С., Черданцева Т.М. Диагностика фиброза миокарда при артериальной гипертензии: экспериментальное исследование. *Терапия.* 2025;11(10):24–29. doi:10.18565/therapy.2025.10.24-29. [Bushmanov P.A., Filippov E.V., Sinyaeva A.S., Shelomentsev V.V., Nekrasova M.S., Cherdantseva T.M. Diagnostika fibroza miokarda pri arterial'noy gipertenzii: eksperimental'noe issledovanie. *Terapiya.* 2025;11(10):24–29. (In Russ.)].
- 19) Weir M.R., Dzau V.J. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am J Hypertens.* 1999;12(S9):205S–213S. doi:10.1016/S0895-7061(99)00103-X
- 20) Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Баев А.Е., Гусакова А.М., Рябова Т.Р. Возможные механизмы отдаленных кардиальных эффектов ренальной денервации. *Артериальная гипертензия.* 2019;25(4):423–432. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-4-423-432. [Zyubanova I.V., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A., Sitkova E.S., Baev A.E., Gusakova A.M., Ryabova T.R. Vozmozhnye mekhanizmy otdalennykh kardial'nykh effektov renal'noy denervatsii. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2019;25(4):423–432. (In Russ.)].
- 21) Shimoura C.G., Oliveira T.L., Lincevicius G.S., Crajoinas R.O., Oliveira-Sales E.B., Varela V.A., Gomes G.N., Bergamaschi C.T., Campos R.R. The Total Denervation of the Ischemic Kidney Induces Differential Responses in Sodium Transporters' Expression in the Contralateral Kidney in Goldblatt Rats. *Int J Mol Sci.* 2024;25(13):6962. doi:10.3390/ijms25136962
- 22) LCZ696, an Angiotensin-receptor Neprilysin Inhibitor, Attenuates Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in a Rat Model of Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2016;134(Suppl_1):A15879.

- 23) Cuspidi C., Tadic M., Sala C. Galectin-3 and Hypertensive Heart Disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(6):503-505. doi:10.1111/jch.12756
- 24) Синяева А.С., Филиппов Е.В. Молекулярные пути прогрессирования фиброза миокарда. Возможности терапии. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2024;12(3):478–487. doi:10.23888/HMJ2024123478-487. [Sinyaeva A.S., Filippov E.V. Molekulyarnye puti progressirovaniya fibroza miokarda. Vozmozhnosti terapii. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2024;12(3):478–487. (In Russ.)].
- 25) Синяева А.С., Филиппов Е.В. Ассоциации факторов риска с исходами у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(2):32-40. doi:10.17802/2306-1278-2025-14-2-32-40. [Sinyaeva A.S., Filippov E.V. Assotsiatsii faktorov riska s iskhodami u patsientov s vpervye vyyavlennoy fibrillyatsiey predserdiy. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 2025;14(2):32-40. (In Russ.)].

Для цитирования: Бушманов П.А., Филиппов Е.В., Синяева А.С., Шеломенцев В.В., Некрасова М.С., Черданцева Т.М. Возможности терапии фиброза миокарда сакубитрилом/валсартаном при артериальной гипертензии: экспериментальное исследование. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2026. Опубликовано онлайн 10.06.2026

To cite: Bushmanov P.A., Filippov E.V., Sinyaeva A.S., Shelomentsev V.V., Nekrasova M.S., Cherdantseva T.M. Myocardial fibrosis therapy sacubitril/valsartan options in arterial hypertension: an experimental study. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2026. Published Online 10 June 2026