

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЦА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Бодрова Е.А.¹, Кондрючая Н.С.², Захаров Ю.В.¹, Давыдов С.И.¹, Бабаева А.Р.¹

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», Волгоград, e-mail: kft@Vgmed.ru;

²ГУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи № 7», Волгоград

Артериальная гипертензия является самым частым заболеванием системы кровообращения и важным компонентом метаболического синдрома, который в свою очередь рассматривается как состояние, предрасполагающее к сердечно-сосудистым катастрофам. В последнее время большое внимание уделяется роли системного воспаления в развитии ожирения и метаболического синдрома. Целью исследования было изучение связи между ключевыми провоспалительными цитокинами ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-17, с одной стороны, и компонентами метаболического синдрома, а также ультразвуковыми признаками сердечно-сосудистого ремоделирования и дисфункции миокарда – с другой. У 130 пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом были исследованы циркулирующие провоспалительные цитокины ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 и определены основные ультрасонографические показатели сердечно-сосудистого ремоделирования и дисфункции левого желудочка. Было установлено, что уровень провоспалительных цитокинов коррелирует не только с выраженностью компонентов метаболического синдрома, но и с показателями ремоделирования левого желудочка, утолщением сосудистой стенки, а также с наличием и степенью диастолической дисфункции левого желудочка. Полученные результаты позволяют сделать вывод об участии иммунного воспаления в механизме поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии, сочетающейся с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, провоспалительные цитокины, сердечно-сосудистое ремоделирование, диастолическая дисфункция.

RELATIONSHIP BETWEEN PROINFLAMMATORY CYTOKINES AND HEART STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ABNORMALITIES IN ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME

Bodrova E.A.¹, Kondryuchaya N.S.², Zakharov Yu.V.¹, Davydov S.I.¹, Babaev A.R.¹

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: kft@Vgmed.ru;

²Clinical Emergency Hospital № 7, Volgograd

Arterial hypertension as a commonest disorder of circulatory system is a significant component of metabolic syndrome. Metabolic syndrome in turn predispose to major cardiovascular events. Recently role of systemic inflammation in obesity and metabolic syndrome pathogenesis is under close consideration. The aim of presented study was evaluation of the link between key pro-inflammatory cytokines on the one hand and metabolic syndrome components as well as ultrasonographic signs of cardiovascular remodeling and myocardial dysfunction on the other hand. In 130 patients with arterial hypertension and metabolic syndrome circulating TNF α , IL1, IL6, IL17 levels have been investigated and mapped to the left ventricular structural and functional peculiarities. It was defined that studied cytokines levels correlated not only with metabolic syndrome components severity but also with indices of left ventricle and vascular remodeling as well as degree of left ventricle diastolic dysfunction. Obtained results confirm contribution of immune inflammation into mechanism of target organ damage in arterial hypertension associated with metabolic syndrome.

Ключевые слова: arterial hypertension, metabolic syndrome, pro-inflammatory cytokines, сердечно- cardiovascular remodeling, myocardial dysfunction.

Артериальная гипертензия (АГ) является самым частым заболеванием системы кровообращения. По статистическим данным, опубликованным в 2019 году Американской ассоциацией сердца, 46% взрослого населения США имеют повышенное артериальное давление. В структуре сердечно-сосудистой патологии АГ занимает лидирующее место, на

ее долю приходится 42% всех заболеваний системы кровообращения [1]. Проблема АГ находится в центре внимания медицины и здравоохранения в связи с ранней инвалидизацией, повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смертностью в сравнении с общей популяцией. Другой актуальной проблемой современного общества являются избыточная масса тела и ожирение, которые рассматриваются не только как независимые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, но и как возможные пусковые механизмы развития АГ [2]. Абдоминальное ожирение и АГ входят в понятие «метаболический синдром» (МС) – это клиническое состояние, распространенность которого достигла уровня неинфекционной эпидемии. По данным различных авторов, встречаемость МС у лиц старшей возрастной категории составляет от 20% до 30%. Прогрессирование компонентов МС приводит к развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета 2-го типа, являющихся лидерами в структуре смертности среди населения РФ. Отсутствие субъективных признаков заболевания, клинической манифестации метаболических нарушений в течение длительного времени у лиц с МС приводит к недооценке степени сердечно-сосудистого риска и к поздней профилактике ассоциированных с МС заболеваний у этой категории населения [3].

Конкретные механизмы возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний при МС остаются предметом самого пристального внимания специалистов разного профиля [4, 5]. Важным аспектом данной проблемы является поражение органов-мишеней, прежде всего миокарда и сосудистой стенки, при АГ, сочетающейся с МС. Актуальность исследований, направленных на изучение патогенеза структурно-функциональных нарушений сердца и сосудов, трудно переоценить. Важность изучения патогенетических особенностей сердечно-сосудистой патологии определяется не только теоретическим значением данной проблемы, но и существующей потребностью в совершенствовании методов диагностики сердечно-сосудистых осложнений МС.

В последние годы активно изучается роль системного воспаления в развитии атеросклероз-ассоциированных заболеваний, ожирения и МС [6, 7, 8]. Было показано, что иммунопатологические процессы играют важную роль в возникновении и прогрессировании атеросклероза и обусловленной им сердечно-сосудистой патологии [9, 10]. Особое внимание в связи с этим уделяется дисбалансу клеточных медиаторов, регулирующих функциональную активность клеток, их пролиферацию и апоптоз [11]. Медиаторами межклеточного взаимодействия и иммунорегуляции являются цитокины, среди которых ключевую роль в развитии иммунного воспаления играют фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-17 (ИЛ-17). Исследованиями последних десятилетий было установлено, что при висцеральном ожирении

и МС повышается продукция провоспалительных цитокинов. Этот феномен объясняют метаболической активностью адипоцитов, которые наряду с адипокинами вырабатывают целый ряд медиаторов воспаления, в том числе цитокинов, принимающих участие в поражении различных органов и систем. Вместе с тем нет достаточной информации относительно вклада иммунного воспаления в механизм сердечно-сосудистого ремоделирования и дисфункции левого желудочка при МС. В связи с этим особый научный и клинический интерес представляет изучение взаимосвязи между нарушением структуры и функции миокарда при МС и уровнем циркулирующих маркеров иммунного воспаления, к которым относятся провоспалительные цитокины.

Целью настоящей работы явилась оценка связи маркеров системного воспаления с наличием и выраженностью МС, а также с ультрасонографическими признаками ремоделирования сердца и сосудов, наличием и степенью диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с АГ на фоне МС.

В данном исследовании было проведено изучение корреляционных связей между антропометрическими и лабораторными признаками, характеризующими степень выраженности МС, и уровнем провоспалительных цитокинов. Наряду с этим исследована корреляция между наличием и степенью ремоделирования миокарда левого желудочка, нарушением его функции, утолщением сосудистой стенки, с одной стороны, и концентрацией исследованных цитокинов в крови – с другой.

Для решения поставленной цели были решены основные задачи исследования:

- проведено определение уровня ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа у лиц с АГ и МС;
- проведено эхокардиографическое исследование с определением основных показателей, характеризующих геометрию и функцию левого желудочка (ЛЖ), степень выраженности структурно-функциональных изменений;
- проведено ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий с оценкой толщины комплекса интима-медиа (КИМ);
- выполнен корреляционный анализ зависимости уровней ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 от основных ультразвуковых показателей, характеризующих геометрию и функцию ЛЖ, а также толщину КИМ у пациентов с АГ и МС.

Материалы и методы исследования

Набор пациентов осуществлялся на базе ГУЗ «Клиническая больница СМП № 7» среди лиц, проходивших стационарное обследование и лечение в кардиологическом отделении по поводу АГ. В исследование были включены 130 пациентов с АГ и МС, из них 62 (47,7%) мужчин в возрасте от 31 до 76 лет и 68 (52,3%) женщин в возрасте от 49 до 77 лет.

У всех исследуемых констатировано абдоминальное ожирение – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин либо индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м². Средние показатели в обследованной группе составили: ОТ=99,5±12,25 см, индекс массы тела (ИМТ) = 31,63±3,49 кг/м². Все пациенты имели основной признак (центральное ожирение). Подавляющее число больных – 116 человек (89,2%) – имели два или три дополнительных критерия МС, тогда как только 14 человек (10,8%) имели свыше четырех дополнительных критериев МС. Большинство (70,7%) 92 пациентов была установлена 2-я степень АГ, 1-я степень была у 29 (22,3%) человек, 3-я – у 9 (6,9%) человек. Все пациенты получали стандартную антигипертензивную терапию и гиполипидемические средства по показаниям.

Диагноз МС был выставлен в соответствии с критериями IDF, 2005 г. [12]. Диагноз АГ был верифицирован согласно рекомендациям ESC/ESH 2018 г. [13]. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Всем больным проводилось полное клинико-лабораторное обследование с помощью общепринятых клинических, инструментальных и лабораторных методов. Наряду с общеклиническим обследованием всем пациентам были проведены ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий с измерением толщины КИМ в области общей сонной артерии, эхокардиографическое исследование в соответствии с обновленными рекомендациями Американского общества эхокардиографии совместно с Европейской ассоциацией сердечно-сосудистой визуализации [14]. Оценка фракции выброса (ФВ) левого желудочка проводилась по методу Тейкхольца. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), конечный систолический и диастолический размеры (КДР, КСР). Для оценки геометрии ЛЖ проводили расчет индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС) [15]. Наряду с этим учитывали линейные размеры полостей сердца, проводили оценку клапанного аппарата.

Для определения диастолической функции левого желудочка (ДФЛЖ) учитывали следующие показатели: 1) трансмитральный кровоток (пик раннего кровотока в диастолу на митральном клапане E, соотношение между ранним и поздним кровотоком в диастолу на митральном клапане E/A, время замедления раннего диастолического кровотока DT); 2) тканевое доплерографическое исследование фиброзного кольца митрального клапана (пиковую скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу в области латеральной и медиальной частей митрального кольца e'_{cp}); 3) отношение скорости раннего митрального потока к средней скорости движения митрального кольца E/e'_{cp}; 4) максимальную скорость трикуспидальной регургитации (TR), 5) индекс объема левого

предсердия (ИОЛП). Для исследования содержания ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 в сыворотке крови использовали набор реагентов стандартизованных тест-систем для количественного определения цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17) в биологических жидкостях и культуральных средах человека. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. При достоверности $p < 0,05$ и $r < 0,3$ взаимосвязь параметров считали слабой, при $p < 0,05$ и $0,3 < r < 0,6$ взаимосвязь расценивалась как умеренная, и при $p < 0,05$ и $r > 0,6$ взаимосвязь расценивали как сильную. Обработку результатов производили с использованием пакета компьютерных прикладных программ MS Excel – 2010 и SPSS 17.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами проведено изучение корреляционных связей по методу Спирмена между содержанием провоспалительных цитокинов и степенью выраженности основных признаков МС. Была построена корреляционная матрица с включением ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, с одной стороны, и значениями ОТ, окружности бедер (ОБ), ИМТ, систолическим и диастолическим артериальным давлением (САД, ДАД), липопротеинами высокой плотности (ЛПВП), триглицеридами (ТГ), липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), показателем теста толерантности к глюкозе (ТТГ), уровнем гликемии натощак – с другой (табл. 1).

Таблица 1

Взаимосвязь уровней ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 и признаков, характеризующих степень выраженности МС, r

	ФНО- α	ИЛ-1	ИЛ-6	ИЛ-17
ОТ	0,436 ^{**}	0,428 ^{**}	0,418 [*]	0,461 ^{**}
ОБ	0,044	0,058	-0,039	0,250 ^{**}
ОТ/ОБ	0,388 [*]	0,376 [*]	0,378 [*]	0,028
ИМТ	0,537 ^{**}	0,532 ^{**}	0,613 ^{**}	0,670 ^{**}
САД	0,089	0,064	0,091	-0,146
ДАД	-0,076	-0,094	-0,071	-0,113
ТГ	0,657 ^{**}	0,642 ^{**}	0,656 ^{**}	0,543 ^{**}
ЛПВП	-0,073	-0,066	-0,065	-0,196 [*]
ЛПНП	0,473 ^{**}	0,467 ^{**}	0,466 ^{**}	0,448 ^{**}
Глюкоза натощак	0,350 ^{**}	0,360 ^{**}	0,347 ^{**}	0,339 ^{**}

ТТГ	0,303 ^{**}	0,312 ^{**}	0,302 ^{**}	0,310 ^{**}
-----	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------

Примечание: r – коэффициент Спирмена, ^{*} p<0,05, ^{**} p<0,01

Из представленных данных следует, что ИЛ-6 и ИЛ-17 имели достоверную сильную прямую связь с ИМТ, а ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 – с ТГ. Достоверная умеренная прямая связь была выявлена между всеми цитокинами и ОТ, ЛПНП, ТТГ, уровнем гликемии натощак, а также между ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 и ОТ/ОБ, между ФНО-α, ИЛ-1 и ИМТ, между ИЛ-17 и ТГ. Уровень ИЛ-17 имел слабую обратную связь с ЛПВП. Слабая прямая достоверная корреляция отмечалась между ИЛ-17 и ОБ.

Корреляционный анализ проведен между уровнями провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17), с одной стороны, и ультразвуковыми показателями, отражающими геометрию ЛЖ и сосудистое ремоделирование (МЖП, ЗСЛЖ, ОТС, ММЛЖ, ИММЛЖ, КДР, КСР, КИМ), – с другой (табл. 2).

Таблица 2

Взаимосвязь уровней ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 и ультразвуковых показателей, определяющих геометрию ЛЖ и ремоделирование сосудистой стенки, r

	ФНО-α	ИЛ-1	ИЛ-6	ИЛ-17
ММЛЖ	0,677 ^{**}	0,674 ^{**}	0,671 ^{**}	0,546 ^{**}
ИММЛЖ	0,681 ^{**}	0,676 ^{**}	0,678 ^{**}	0,535 ^{**}
МЖП	0,531 ^{**}	0,524 ^{**}	0,509 ^{**}	0,482 ^{**}
ЗСЛЖ	0,664 ^{**}	0,661 ^{**}	0,648 ^{**}	0,520 ^{**}
ОТС	0,330 ^{**}	0,318 ^{**}	0,311 ^{**}	0,362 ^{**}
КДР	0,511 ^{**}	0,511 ^{**}	0,514 ^{**}	0,559 ^{**}
КСР	0,119	0,113	0,116	0,110
КИМ	0,371 ^{**}	0,387 ^{**}	0,369 ^{**}	0,271 ^{**}

Примечание: R – коэффициент Спирмена, ^{*} p<0,05, ^{**} p<0,01

Из представленных данных следует, что сильная достоверная положительная корреляция наблюдалась между уровнями ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, с одной стороны, и ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ – с другой. Умеренная достоверная положительная связь была выявлена между всеми исследуемыми цитокинами и КИМ, МЖП, ОТС, КДР. Уровень ИЛ-17 умеренно достоверно положительно коррелировал с ММЛЖ, ИММЛЖ, МЖП, ЗСЛЖ, ОТС, КДР и слабо – с КИМ.

Следующей задачей было изучение корреляционных связей между провоспалительными цитокинами (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17), с одной стороны, и

ультразвуковыми показателями, отражающими наличие и тип диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) (ИОЛП, пиком E, пиком A, их отношением E/A, e'с, e'л, e'ср, отношением E/e', TR, DT, временем изоволюмического расслабления (IVRT), а также ФВ ЛЖ) – с другой (табл. 3).

Таблица 3

Взаимосвязь уровней ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 и эхокардиографических показателей, определяющих наличие и степень ДДЛЖ, r

	ФНО-α	ИЛ-1	ИЛ-6	ИЛ-17
ИОЛП	0,505**	0,496**	0,492**	0,633 **
DT	0,127	0,124	0,137	0,004
IVRT	0,007	0,004	-0,012	-0,017
E	-0,166*	-0,168*	-0,167	-0,160*
A	0,010	0,004	0,011	0,013
E/A	0,205*	0,209*	0,215*	0,082
e'с	-0,582**	-0,571**	-0,567**	-0,564**
e'л,	-0,547**	-0,540**	-0,529**	-0,542**
e'ср	-0,575**	-0,567**	-0,559**	-0,568**
E/e'	0,499**	0,502**	0,504**	0,593**
TR	0,424**	0,410**	0,410**	0,506 **
ФВ	0,290**	0,299**	0,295**	-0,027

Примечание: r – коэффициент Спирмена, * p<0,05, ** p<0,01

Из представленных данных следует, что достоверная положительная корреляция сильной связи наблюдалась между ИЛ-17 и ИОЛП. Умеренная достоверная положительная связь была выявлена между всеми цитокинами и TR, E/e', а также между ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 и ИОЛП. Отрицательная достоверная связь средней силы наблюдалась между уровнями всех цитокинов и значениями e'с, e'л, e'ср. Слабая положительная связь была выявлена нами между ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, с одной стороны, и отношением E/A, ФВ – с другой.

Заключение

Корреляционный анализ выявил сильную и умеренную прямые взаимосвязи между исследуемыми провоспалительными цитокинами и клиническими признаками МС. Наиболее значимая зависимость отмечалась между маркерами воспаления и ИМТ и умеренная связь – с показателями липидного спектра крови и углеводного обмена. Наряду с этим была показана взаимосвязь между основными ультразвуковыми показателями, характеризующими наличие и тип ремоделирования ЛЖ (ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ, МЖП,

ОТС, КДР), утолщение сосудистой стенки, наличие и степень выраженности ДДЛЖ (скоростью регургитации на ТК и E/e' e'c, e'л, e'cp, ИОЛП), и провоспалительными цитокинами ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17.

В заключение следует отметить, что полученные нами данные подтверждают имеющиеся в литературе сообщения о вкладе медиаторов воспаления в патогенез повреждения сосудистой стенки, ремоделирования ЛЖ и нарушения ДДЛЖ при МС. Таким образом, можно предполагать, что в структурной перестройке миокарда и сосудистой стенки принимает участие низкоактивное системное воспаление.

Список литературы

1. Калинина А.М., Бойцов С.А., Кушунина Д.В., Горный Б.Э., Дроздова Л.Ю., Егоров В.А. Артериальная гипертензия в реальной практике здравоохранения: что показывают результаты диспансеризации // Артериальная гипертензия. 2017. №23(1). С. 6–16.
2. Драпкина О.М., Елиашевич С.О. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний // Российский кардиологический журнал. 2016. № 6 (134). С. 73–79.
3. Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Шархун О.О. Влияние инсулинорезистентности на формирование и прогрессирование компонентов метаболического синдрома (итоги пятилетнего исследования) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. №11(2). С. 132-138.
4. Scuteri A., Franco O.H., Majiid A., Jolita B., Sergey B., Cheng H.M., Chen C.H., Choi S.W., Francesco C., De Buyzere M.L., Alessandro D., Marcus D., Gunnar E., Albert H., Seul-Ki J., Kweon S.S., Michel L., Lee Y.H., Mattace Raso F., Olle M., Morrell C.H., Park K.S., Rietzschel E.R., Kristina R. Rylyskyte L., Ulf S., David S., Shin M.H., Irina S., Shih-Hsien S., Olga T., Völzke H., Lakatta E.G., Nilsson P. The relationship between the metabolic syndrome and arterial wall thickness: A mosaic still to be interpreted. *Atherosclerosis*. 2016. V. 255. P 11-16.
5. Ladeiras-Lopes R., Moreira H.T. Metabolic Syndrome Is Associated With Impaired Diastolic Function Independently of MRI-Derived Myocardial Extracellular Vume: The MESA Study. *Diabetes*. 2018. V. 67 no. 5. P. 1007-1012.
6. Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов Г.П., Митрохин В.М., Камкин А.Г., Аатышев Т.В. Взаимосвязь уровня ИЛ-18, ИЛ-6 и уровня потребления натрия у пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом // Кардиология. 2017. № 57. (S1). С. 355-359.

7. Pilatz A., Hudemann C. Metabolic syndrome and the seminal cytokine network in morbidly obese males. *Andrology*. 2017. V. 5. P. 23–30.
8. Wen Y., Crowley S.D. Renal effects of cytokines in hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2018. V.27. no. 2. P. 70-76.
9. Kumagai H., Zempo-Miyaki A., Yoshikawa T. Which cytokine is the most related to weight loss-induced decrease in arterial stiffness in overweight and obese men? *Endocr. J.* 2018 V. 65 no. 1. p. 53-61.
10. Тарасов А.А., Слепухина Е.А., Бабаева А. Р., Давыдов С. И., Гальченко О. Е., Бочкарева О. И. Прогностическое значение оценки маркеров системного воспаления при бессимптомном атеросклерозе и ишемической болезни сердца // *Цитокины и воспаление*. 2015. Т. 14, №4. С. 50-58.
11. Красильникова Е.И., Благосклонная Я.В., Быстрова А.А., Баранова Е.И., Чилашвили М.А., Степанова В.Л., Рюмина И.Л., Симаненкова А.В. Адипозопатия-ключевое звено развития состояния инсулинорезистентности // *Артериальная гипертензия*. 2012. № 18. (2). С. 164-176.
12. Prasad H., Debra A. Ryan. Metabolic syndrome: definition and therapeutic implications. *Postgraduate medicine*. 2012. V. 124. № 1. P. 21–30.
13. Williams B., Mancia G., Spiering W. ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018. V. 39. no. 33. P. 3021-3104.
14. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016. V. 29. P. 277-314.
15. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A. GUIDELINES AND STANDARDS Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015. V. 28 no.1 P.1-39.