

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ СТРЕССОРНОГО ОТКЛИКА ОСНОВНЫХ ВИДОВ КЛЕТОЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ СЕРДЦА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

**Романова Т.П.¹, Бугаева И.О.¹, Перевозникова Т.В.^{1,2},
Уварова И.А.¹, Шаповал О.Г.¹**

¹ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского» Минздрава России,
Саратов, e-mail: shapovalsgmu@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени
Н.Г. Чернышевского», Саратов

Высокая степень смертности от острых нарушений коронарного кровообращения, ишемической болезни сердца или инфаркта миокарда, развивающихся при артериальной гипертензии, свидетельствует об актуальности представленных в работе исследований. Целью исследования явилось изучение морфофункциональных изменений, развивающихся в важнейших клетках в составе сердца: сократительных кардиомиоцитах, эндотелиоцитах сосудов, кардиальных тучных клетках и полиморфноядерных лейкоцитах крови, в ответ на стрессорное воздействие при артериальной гипертензии. В эксперименте использовались крысы с наследственно обусловленной артериальной гипертензией, подвергавшиеся воздействию сочетанного патологического стресса (иммобилизация и акустический раздражитель). Контрольные группы составили интактные нормо- и гипертензивные крысы. У животных определяли уровень артериального давления и число сердечных сокращений до и после опытов. Для выявления структурно-функциональных нарушений в указанных клетках использовали гистологические и гистохимические методы, поляризационную микроскопию. Установлено, что в ответ на стрессорное воздействие у гипертензивных крыс при резком повышении артериального давления и частоты сердцебиения развивались морфофункциональные изменения в кардиомиоцитах в виде контрактурных изменений, дистрофических и некротических повреждений. Также в сосудах миокарда наблюдались спазм мелких артерий, расширение вен и увеличение количества функционирующих капилляров с признаками дисфункции эндотелия, эритростаз, периваскулярные отек и геморрагии. Кроме того, постстрессорные нарушения в сердце сопровождались увеличением количества тучных клеток и повышением их функциональной активности. В полиморфноядерных лейкоцитах крови выявлены выраженные нарушения углеводно-липидного обмена, сопровождающиеся интенсификацией энергопотребляющих процессов. Таким образом, можно предположить, что стресс-индуцированные изменения баланса активности в кооперации функционально значимых клеточных элементов сердца могут являться триггерным механизмом, провоцирующим при гипертонической болезни развитие выраженных кардиоваскулярных повреждений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, стресс, кардиомиоциты, эндотелий, полиморфноядерные лейкоциты, тучные клетки.

MECHANISMS OF STRESS RESPONSE FORMATION OF THE MAIN TYPES OF THE HEART CELLULAR ELEMENTS IN ARTERIAL HYPERTENSION (EXPERIMENTAL STUDY)

**Romanova T.P.¹, Bugaeva I.O.¹, Perevoznikova T.V.^{1,2},
Uvarova I.A.¹, Shapoval O.G.¹**

¹Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Saratov, e-mail: shapovalsgmu@mail.ru;

²Saratov National Research State University named after N.G. Chernyshevsky of the Ministry of Education and Science
of the Russian Federation, Saratov

The relevance of this study was conditioned by the high mortality rate from severe complications of arterial hypertension such as myocardial infarction, stroke, ischemic heart disease, acute coronary and cerebral circulation disorders. The study aimed at morphofunctional changes of the important cells of the heart (contractile cardiomyocytes, vascular endothelial cells, perivascular mast cells and polymorphonuclear leukocytes) stress responded in arterial hypertension. Rats with inherent arterial hypertension were undergone to combined pathological stress as immobilization and acoustic stimulus. The control groups were composed of

intact normotensive and hypertensive rats. The level of blood pressure and the number of heartbeats were determined in the animals before and after experimental procedures. The histological and histochemical methods, polarizing microscopy were used for determination of structural and functional disorders in the above mentioned heart cells. The study determined the morphofunctional changes (contractures, dystrophy and necrosis of cardiomyocytes) in the hypertensive rats at the background of the blood pressure and heartbeats increasing under influence of the stress factors. Also spasm of small arteries, dilatation of veins, increased amount of capillaries with endothelial disfunction, erythrostasis, perivascular oedema and hemorrhages were noted. Moreover, the cardiac post-stress disorders were accompanied by increase of mast cells number and functional activity. Significant disruptions of carbohydrate and lipid metabolism with high intensity of energy consumption were found in neutrophils. Thus, the study assumed that stress-induced imbalance of activity and cooperation of the functionally important heart cells may be a trigger mechanism, which provokes severe cardiovascular lesions in hypertensive disease.

Keywords: arterial hypertension, stress, cardiomyocytes, endothelium, polymorphonuclear neutrophils, mast cells.

Введение. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, во всем мире сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) заняли ведущие места в этиологической структуре смертности населения, от них зарегистрировано более 17 млн ежегодных летальных исходов [1; 2]. В развитии этих заболеваний к одним из основных факторов риска отнесена артериальная гипертензия (АГ), которая в Российской Федерации выявлена более чем у 40% населения [3; 4]. Важно отметить, что осложнения от ССЗ унесли немало жизней людей молодого возраста, что стало большой социально-экономической проблемой [5]. Со времени начала изучения пато- и морфогенеза АГ миновало не одно столетие, однако до сегодняшнего дня и клиницисты, и ученые не прекратили исследовать тонкие триггерные механизмы ее формирования, а также, что более важно и актуально, последовательность процессов развития осложнений АГ в виде инфаркта миокарда, острых нарушений коронарного кровоснабжения, ишемической болезни [6; 7]. С точки зрения авторов, приведенные аргументы – свидетельства необходимости выработки современных подходов и дальнейшего определения всего разнообразия форм возникновения артериальной гипертензии и её тяжелых последствий.

К механизмам развития АГ и её осложнений в представленной работе авторы отнесли в первую очередь те, которые формируются на уровне клеток, составляющих мощный морфофункциональный взаимосогласованный ансамбль в сердце. Таковыми функционально значимыми и взаимосвязанными структурными элементами являются сократительные кардиомиоциты (КМиЦ), эндотелиоциты сосудов, кардиальные тучные клетки (ТК) и полиморфноядерные лейкоциты крови (ПЯЛ), вырабатывающие множество различных биологически активных веществ. Авторы предположили, что между ними существуют межклеточные взаимодействия, которые обеспечивают поддержание постоянства структуры и функционирования тканей сердца, а рассогласование таких межклеточных коммуникаций может последовательно приводить к нарушениям информационных потоков и метаболических процессов, что ведет к разрушению внутриклеточных структур и гибели

клеток. В связи с этим заслуживает внимания проблема изучения модулирующего влияния межклеточных взаимодействий в виде выделяемых различными видами клеток экстрацеллюлярных микровезикул на развитие повреждений тканей и органов, и в первую очередь КМЦ сердца при АГ.

Анализ литературных данных, а также материалы более ранних работ авторов показали, что в реализации механизмов гуморальной регуляции и компенсаторных реакций при действии различных патогенных факторов значительную роль играют лейкоциты крови. По существу, ни один из сдвигов гомеостаза организма не остается без участия нейтрофилов как преобладающего вида лейкоцитов. В то же время имеющиеся сведения о характере взаимодействия между ПЯЛ и клетками сердца (кардиальными эндотелиоцитами, КМЦ и периваскулярными ТК) на фоне АГ носят единичный характер [8; 9]. В тандеме межклеточных взаимодействий «эндотелиоциты - лейкоциты» сами эндотелиальные клетки, обладая крайне высокой метаболической и секреторной активностью, могут быть охарактеризованы как «сердечно-сосудистый эндокринный орган», осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями [10]. «Катастрофы» в тканях сердца зачастую начинаются с развития дисфункции эндотелия капилляров и последующего изменения морфофункционального состояния сосудов микроциркуляторного русла (МЦР). При повышении функциональной активности лейкоциты могут провоцировать формирование эндотелиальной дисфункции, что приводит впоследствии к нарушению проницаемости сосудов и повреждению окружающих тканей за счет выделения активных форм кислорода. В связи с указанным фактом, по мнению авторов, одним из актуальных аспектов дальнейшего изучения патогенеза АГ явилось установление взаимосвязи изменений метаболического профиля ПЯЛ и развивающейся эндотелиальной дисфункции. Перемещаясь по соединительной ткани, активированные лейкоциты и ТК могут обмениваться информацией и индуцировать появление патологических реакций в миокарде, сопровождающихся повышением АД. В этом случае определенное значение могут иметь экстрацеллюлярные микровезикулы, выделяющиеся клетками в окружающую среду и служащие транспортировщиками сигналов межклеточной коммуникации. Способность везикул переносить различные сигнальные молекулы, включая белки, липиды и нуклеиновые кислоты, позволяет им модулировать клеточные функции и участвовать в ответах на патогенные воздействия и стрессы [11].

Таким образом, обобщая имеющиеся данные, авторы предположили, что в тканях сердца формируются специфические межклеточные взаимоотношения между ПЯЛ, КМЦ, ТК и эндотелиальными клетками – важнейшими структурными элементами, которые обеспечивают многочисленные функции сердца не только в норме, но и при возникновении

повреждений. Понимание характера этих межклеточных взаимодействий, а также нарушения их согласованности помогут расширить сведения о патогенезе АГ, что делает актуальной тему данной работы.

Целью исследования явилось изучение морфофункциональных изменений, которые происходят в ансамбле важнейших взаимосвязанных клеток сердца: сократительных КМЦ, эндотелиоцитов сосудов, кардиальных ТК и ПЯЛ крови, в ответ на стрессорное воздействие при гипертонической болезни.

Материал и методы исследования. В представляемой работе использованы животные линии НИСАГ (с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией), которые в настоящее время признаны одной из адекватных моделей изучения АГ у человека [12]. Опыты выполнены на 40 взрослых крысах-самцах массой 230-280 г. Интактные гипертензивные крысы этой же линии (15 шт.) служили контрольной группой. Эксперименты над животными проводились в соответствии с Директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, с Федеральным законом от 27.12.2018 № 498-ФЗ (ред. от 27.12.2019) «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации», а также с учетом рекомендаций этического комитета СГМУ. Экспериментальные животные подвергались комбинированному воздействию стрессорных факторов (иммобилизация и акустический раздражитель) в течение двух часов по предложенному авторами способу [13]. До и после эксперимента у неанестезированных животных проводили измерение уровня систолического АД в хвостовой артерии автоматическим плетизмографическим методом электросфигмоманометром Natsum КН-209 (Япония). Из эксперимента животных выводили декапитацией.

Характер и степень морфологических нарушений в миокарде авторы анализировали после проведения общепринятых и специальных гистологических методик. С целью выявления метаболических изменений применяли окрашивание срезов сердца по J.T. Lie (гематоксилин-основной фуксин-пикриновая кислота), а также по Маллори и по Гейденгайну. Контрактурные изменения в рабочих КМЦ определяли при помощи поляризационной микроскопии. После окраски поперечных срезов сердца толудиновым синим оценивали морфофункциональное состояние тучных клеток (по Крамеру и Виндруму). В полиморфноядерных лейкоцитах периферической крови гистохимическими методами выявляли содержание гликогена (ШИК-реакция по McManus) и липидов (суданом черным по Sheehan), активность АТФ-азы (по Wachstein - Meisel), сукцинатдегидрогеназы (СДГ по Mahlas в модификации Р.П. Нарциссова) и миелопероксидазы (МП по Graham -

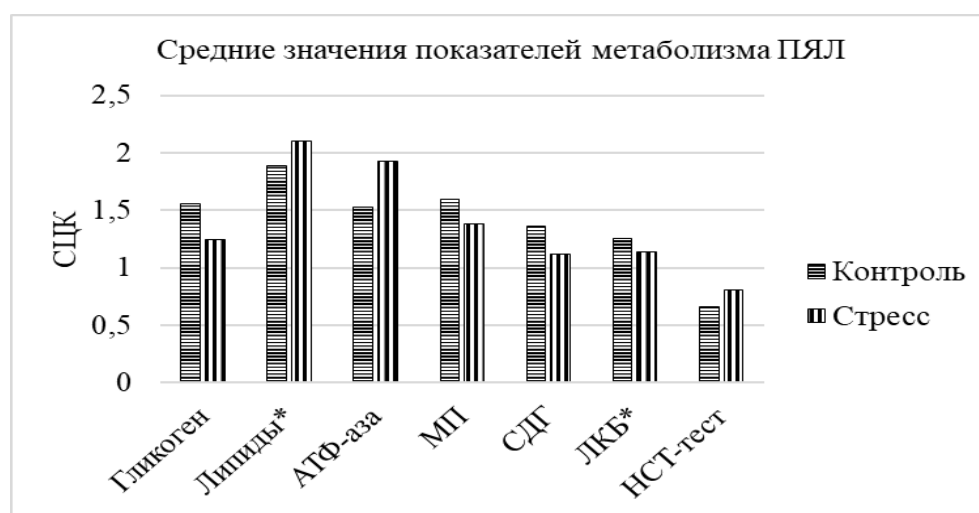
Knoll). Определение лизосомальных катионных белков (ЛКБ) проводили с использованием метода Пигаревского. Об изменении состояния функциональной активности лейкоцитов судили по НСТ-тесту. Показатели среднего цитохимического коэффициента (СЦК) высчитывали по Astaldi и Verga. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы MS Excel. Для подтверждения нормальности распределения использовался критерий Шапиро – Уилка. При описании результатов статистической обработки использовали среднее значение величины и его стандартное отклонение $M \pm m$. Существенность отличий между двумя независимыми группами (опытной и контрольной) определяли с помощью t-критерия Стьюдента с уровнем значимости $p < 0,001$, $p < 0,01$.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе экспериментов авторами было установлено, что комбинированное прерывистое воздействие иммобилизации и акустического раздражителя на гипертензивных крыс в течение двух часов провоцировало увеличение высоты артериального давления со $160,2 \pm 8,6$ до $198,4 \pm 6,4$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). После стресса в средней оболочке сердца и папиллярных мышцах выявлялись очаги резкого локального полнокровия, более выраженные в миокарде левого желудочка. Полнокровие сосудов МЦР было вызвано как достоверным расширением просвета самых мелких сосудов - капилляров с $3,98 \pm 0,5$ до $6,67 \pm 0,3$ мкм на единицу площади среза ($p < 0,001$), так и увеличением почти в 2 раза числа капилляров, содержащих эритроциты, т.е. функционирующих (с $9,2 \pm 0,5$, до $17,4 \pm 1,2$, $p < 0,001$). В некоторых сосудах наблюдались локальные расширения просвета сосудов, чередующиеся с сужением их диаметра, что указывало на выраженные проявления дистонии стенки, возникающие при стресс-индуцированных колебаниях уровня АД. Результатом нарушения вазомоторной функции сосудов явилась гипоксия КМЦ, определяемая специальными гистологическими методами. В частности, метод поляризационной микроскопии позволил выявить нарушения механизмов сокращения и расслабления миофибрилл сократительных КМЦ. Об этом свидетельствовали локальные контрактурные повреждения сердечной мышечной ткани различной степени (от фрагментарной контрактуры отдельных КМЦ до необратимых повреждений мышечных волокон), которые обнаруживались в глубоких слоях миокарда. Вокруг мелких спазмированных артерий, а также около микрососудов с признаками эритростаза, располагались отдельно лежащие поврежденные КМЦ, или группы из них. О нарушении обменных процессов между кровью и функционально значимыми структурными элементами сердца свидетельствовало плазмпропитывание, характеризующееся появлением фрагментов стенки артериол, окрашивающихся в черный цвет (по Гейденгайну) или оранжевый (по Маллори). В мелких венах также наблюдались изменения в виде локального отека стенки с нечеткими контурами. Кроме того, в эндотелиальной выстилке микрососудов

обнаруживались участки с повышенной активностью АТФ-азы. Проявления дисфункции эндотелия выражались в появлении в просвете некоторых сосудов микроциркуляторного русла множества округлых увеличенных в размерах десквамированных эндотелиоцитов.

На основании ранее проведенного авторами исследования состояния метаболического профиля лейкоцитов у интактных нормо- и гипертензивных крыс было установлено, что генетически детерминированная АГ сопровождалась выраженными изменениями внутриклеточных метаболических процессов в лейкоцитах: содержание гликогена было снижено на 23% ($p < 0,001$). При этом была достоверно снижена активность АТФ-азы и МП при незначительной активации СДГ [8].

После воздействия стрессорных раздражителей на гипертензивных крыс содержание гликогена в нейтрофилах крови снизилось на 25% ($p < 0,001$) по сравнению с исходными показателями контрольной группой животных с АГ (рис.). Повышение активности АТФ-азы в лейкоцитах крови на 26% ($p < 0,001$) свидетельствовало об интенсификации энергопотребляющих процессов. В то же время уменьшалась активность МП - на 27% ($p < 0,001$) и СДГ - на 18% ($p < 0,001$). Выявленного влияния стресса на количество липидов и уровня лизосомальных катионных белков (ЛКБ) в лейкоцитах не выявлено. Важно подчеркнуть, что необратимые повреждения КМЦ могли быть спровоцированы достоверным увеличением ПЯЛ с положительной реакцией на НСТ-тест, при которой активируется их цитотоксический потенциал, что может способствовать нарушению проницаемости мембран не только КМЦ, но и эндотелиоцитов, и тучных клеток.



Изменение метаболизма ПЯЛ у гипертензивных крыс при стрессе с использованием среднего цитохимического коэффициента

Примечание: знаком* отмечены показатели, не имеющие достоверных отличий от контроля.

Изучение морфофункционального состояния тучно-клеточной популяции сердца у интактных гипертензивных животных показало, что общее число лаброцитов на поперечных срезах сердца равнялось $25,8 \pm 1,7$; из них: недегранулирующие клетки составили $30,5 \pm 2,6\%$, умеренно дегранулирующие – $54,2 \pm 3,7\%$ и с максимальной степенью дегрануляции – $16,8 \pm 1,5\%$. После стрессорного воздействия общее количество ТК в миокарде гипертензивных крыс достигало $35,5 \pm 1,7$ ($p < 0,001$), доля клеток без признаков дегрануляции – $38,4 \pm 2,2\%$ ($p < 0,02$), и почти в два раза увеличился процент активно дегранулирующих лаброцитов – $30,4 \pm 1,9\%$ ($p < 0,001$). Примечательно, что процентное содержание умеренно дегранулирующих ТК в популяции уменьшилось почти в два раза и составило $32,5 \pm 1,7\%$ ($p < 0,001$).

Таким образом, авторами работы установлено, что при комбинированном 2-часовом стрессе в миокарде гипертензивных крыс изменялось морфофункциональное состояние одних из быстореагирующих клеток – лаброцитов. Важно отметить, что число дегранулирующих тучных клеток при этом увеличилось почти в 2 раза. Следствием нарушения регуляторных механизмов указанного звена (локальное повышение проницаемости сосудистой стенки и изменение вязкости крови) явилось прогрессирование геморрагических и ишемических процессов в сердце.

При проведении сравнительного анализа в более ранних исследованиях авторами был сделан вывод, что у гипертензивных крыс под влиянием стресса, по сравнению с опытными нормотензивными животными, формировались более значительные кардиоваскулярные повреждения. Важно отметить, что при наличии артериальной гипертензии в сердце экспериментальных животных обнаружены крупноочаговые кровоизлияния с изменениями морфофункциональных показателей проницаемости стенки сосудов миокарда, сопровождавшиеся плазмолитолизом и дисфункцией эндотелия [14].

Результаты, полученные авторами в текущей работе, позволили также констатировать, что в формировании реакции на альтернативное воздействие, в которой принимают непосредственное участие кардиомиоциты и эндотелиальные клетки сосудов миокарда, значительную роль играют и форменные элементы крови – ПЯЛ, а также тучные клетки. Такая связь может быть обусловлена гистогенетическим и функциональным родством этих клеточных элементов и их взаимными модулирующими воздействиями. Лейкоциты, эндотелиоциты и ТК являются активными продуцентами и проводниками ряда биологически активных веществ и гормонов, что особенно важно и необходимо для выработки адекватной ответной реакции тканей и систем при воздействии патогенных факторов. Эти клетки синтезируют ряд соединений, обладающих сосудосуживающими и сосудорасширяющими, антибактериальными, иммуномодулирующими свойствами, а также

выделяют цитокины, хемокины, кислородзависимые и кислороднезависимые биоцидные факторы. Следует учитывать, что степень повреждения стенки сосудов во многом зависит и от баланса окислительно-метаболической функции нейтрофилов. В то же время изменения структурной организации сосудистых оболочек и процессов синтеза в них биологически активных медиаторов, безусловно, оказывали влияние на проявление функциональной активности лейкоцитов при посредстве компонентов метаболизма арахидоновой кислоты и простагландинов, выделяющихся эндотелиоцитами. Стресс-индуцированное повышение активности лейкоцитов могло интенсифицировать процессы, при которых из них выделяются биологически активные метаболиты, приводящие к альтерации эндотелиального слоя сосудов. При этом нарушается проницаемость сосудистой стенки, в результате в миокарде образовывались геморрагические очаги разных размеров. Развитию эндотелиальной дисфункции могло также способствовать и обнаруженное у животных экспериментальной группы достоверное уменьшение в лейкоцитах активности МП, которая, по сути, является антиоксидантом. Можно полагать, что изменённые при стрессе цитохимические межклеточные взаимодействия явились причиной обнаруженных тяжелых кардиоваскулярных нарушений в сердце при гипертонии.

Другим значимым фактором в контексте рассматриваемой проблемы, по мнению авторов, могли явиться и наследственно обусловленные предшествующие изменения важнейших морфофункциональных и метаболических показателей в изучаемых клетках сердца и крови на фоне артериальной гипертензии.

Заключение. На основании проведенных исследований авторы констатировали, что стресс-индуцированные изменения баланса активности в ансамбле функционально значимых клеточных элементов сердца при генетически обусловленной артериальной гипертензии могут являться триггерным механизмом, провоцирующим развитие тяжелых осложнений в виде ишемии, инфаркта миокарда, острых нарушений кровообращения сердца и других заболеваний. Очевидно, что дальнейшее изучение взаимосвязи изменений метаболического профиля лейкоцитов, степени эндотелиальной дисфункции, функциональной активности кардиальных тучных клеток и сократительных КМЦ на фоне артериальной гипертензии и при различных формах её осложнений является перспективным и целесообразным направлением для проведения многосторонних клинко-диагностических изысканий.

Список литературы

1. Global report on hypertension: the race against a silent killer. Geneva: World Health Organization, 2023. 291p. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081062291> (дата обращения: 23.04.2025).
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants // *Lancet*. 2021. Vol. 398. Is. 10304. P. 957-980. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01330-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01330-1/fulltext) (дата обращения: 23.04.2025). DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
3. Уточкин Ю.А., Лобанова Ю.И., Якшина А.Д. Сердечно-сосудистые заболевания в России: обзор статистики // *Наука через призму времени*. 2024. Т. 82. № 1. С. 61-64. URL: <https://www.naupri.ru/journal/3853.php> (дата обращения: 23.04.2025).
4. Косова В.Ю., Медведев И.Н. Современный взгляд на эпидемиологию, патогенез и классификацию артериальной гипертензии // *Вестник науки и образования*. 2019. Т. 63. № 9. С. 87-90. URL: <http://scientificjournal.ru/images/PDF/2019/VNO-63/sovremennyy-vzglyad.pdf> (дата обращения: 23.04.2025).
5. Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Сабирова А.И., Исмарова Г.С., Юсупов Ф.А. Артериальная гипертензия в молодом возрасте: современное состояние проблемы // *The Scientific Heritage*. 2021. Vol. 2. № 72. С. 15-23. URL: <https://www.scientific-heritage.com/wp-content/uploads/2021/08/The-scientific-heritage-No-72-72-2021-Vol-2.pdf> (дата обращения: 23.04.2025). DOI: 10.24412/9215-0365-2021-72-2-15-23.
6. Конради А.О. Современные представления о генетике артериальной гипертензии – мозаичная теория, гены-кандидаты, моногенные формы и широкогеномные исследования // *Артериальная гипертензия*. 2020. № 5. С. 490-500. URL: <https://htn.almazovcentre.ru/jour/article/view/2036> (дата обращения: 23.04.2025). DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-5-490-500.
7. Vidal-Petiot E., Greenlaw N., Ford I., Ferrari R., Fox K.M., Tardif J.C., Tendera M., Parkhomenko A., Bhatt D.L., Steg P.G. Relationships between components of blood pressure and cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease and hypertension // *Hypertension*. 2018. Vol. 71. Is. 1. P. 168-176. URL: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10204?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed (дата обращения: 23.04.2025). DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10204.

8. Романова Т.П., Бугаева И.О., Уварова И.А., Перевозникова Т.В., Шаповал О.Г. Состояние внутриклеточного метаболизма лейкоцитов периферической крови при артериальной гипертензии (экспериментальное исследование) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2023. Т. 19. № 4. С. 404-409. URL: https://ssmj.ru/system/files/archive/2024/2023_04_404-409.pdf (дата обращения: 23.04.2025). DOI: 10.15275/ssmj1904404.
9. Ge W., Guo X., Song X., Pang J., Zou X., Liu Y., Niu Y., Li Z., Zhao H., Gao R., Wang J. The role of immunoglobulin E and mast cells in hypertension // Cardiovascular Research. 2022. Vol. 118. Is. 14. P. 2985-2999. URL: <https://academic.oup.com/cardiovascres/article/118/14/2985/6512068?login=false> (дата обращения: 23.04.2025). DOI: 10.1093/cvr/cvac010.
10. Васина Е.Ю., Малахова З.Л., Аносов И.Д., Тишков А.В., Митрейкин В.Ф., Власов Т.Д. Оценка эндотелийзависимой вазодилатации в клинике: какой эндотелиальный фактор мы изучаем? // Артериальная гипертензия. 2020. № 2. С. 211-218. URL: <https://htn.almazovcentre.ru/jour/article/view/1845> (дата обращения: 23.04.2025). DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-211-218.
11. Simons M., Raposo G. Exosomes – vesicular carries for intercellular communication // Current Opinion in Cell Biology. 2009. Vol. 21. Is. 4. P. 575-581. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0955067409000775?via%3Dihub> (дата обращения: 23.04.2025). DOI: 10.1016/j.ceb.2009.03.007.
12. Маркель А.Л. Постгеномная эра. Селекция гипертоников // Наука из первых рук. 2008. Т. 22. № 4. URL: <https://scfh.ru/papers/postgenomnaya-era-selektsiya-gipertonikov> (дата обращения: 23.04.2025).
13. Романова Т.П., Бриль Г.Е. Способ моделирования очаговых некрозов миокарда // Патент РФ № 2095854. Патентообладатель СГМУ. 1994.
14. Романова Т.П., Уварова И.А. Морфофункциональные изменения сосудов микроциркуляторного русла миокарда гипертензивных крыс при стрессе // Известия Саратовского государственного университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2017. Т.17. № 2. С. 208-211. URL: <https://ichbe.sgu.ru/ru/articles/morfofunkcionalnye-izmeneniya-sosudov-mikrocirkulyatornogo-rusla-miokarda-gipertenzivnyh> (дата обращения: 23.04.2025). DOI: 10.18500/1816-9775-2017-17-2-208-211.