

³¹P-магнитно-резонансная спектроскопия у больных артериальной гипертонией с гипертрофией левого желудочка – оценка энергетического метаболизма

Российский научно-производственный комплекс, Москва
e-mail: dr.vmazaev@gmail.com

Реферат

Цель — оценить состояние энергетического метаболизма миокарда у больных артериальной гипертонией (АГ) с гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ) по данным ³¹P-магнитно-резонансной спектроскопии (³¹P MRS) в сравнении со здоровыми лицами.

В исследование были включены 46 человек, 30 здоровых добровольцев (группа I), не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), и 16 больных АГ с ГЛЖ (группа II). Всем включенным в исследование лицам была проведена МРТ и МРС сердца на сверхвысокопольном МР-томографе Achieva 3T TX (Philips, Голландия). Для сбора данных использовалась локализация ISIS, адиабатический импульс с итеративным шиммированием.

Для оценки энергетического метаболизма миокарда у больных АГ с ГЛЖ использовались два энергетических индекса: ФК/АТФ (отношение концентраций фосфокреатина к аденозинтрифосфату) и НФ/ФК (отношение концентраций неорганического фосфата к фосфокреатину). Величина индекса ФК/АТФ в группе I составила 1,66±0,11, в группе II — 2,08±0,35 (p<0,05). Значение индекса НФ/ФК в группе I составило 8,87±3,14, в группе II — 13,5±3,3 (p<0,05).

³¹P MRS может быть использована для определения состояния энергетического метаболизма миокарда у больных АГ с ГЛЖ.

Ключевые слова: магнитно-резонансная спектроскопия, ³¹P, метаболизм миокарда, фосфокреатин, аденозинтрифосфат, АТФ, артериальная гипертония, гипертрофия миокарда.

Mazaev V. V., Stukalova O. V., Ternovoy S. K., Chazova I. E.

³¹P magnetic resonance spectroscopy in hypertensives with left ventricle hypertrophy – assessment of energy metabolism

Russian Cardiology Research Complex, Moscow
e-mail: dr.vmazaev@gmail.com

Abstract

Assess the state of myocardial energy metabolism in patients with arterial hypertension (AH) and left ventricular hypertrophy (LVH) according to ³¹P magnetic resonance spectroscopy (³¹P MRS) compared with healthy individuals.

The study included 46 people, 30 healthy volunteers (group I) who do not have cardiovascular disease (CVD) and 16 hypertensive patients with LVH (group II). All persons included in the study was performed MRI and MRS of the heart on high field MRI Achieva 3T TX (Philips, The Netherlands).

We used the ISIS localization, adiabatic impulse with iterative shimming. To assess myocardial energy metabolism in patients with hypertension and LVH we used two energy indexes: PCr/ATP (the ratio of the concentrations of phosphocreatine to adenosine triphosphate), and Pi/PCr (the ratio of the concentration of inorganic phosphate to phosphocreatine). Index value of PCr/ATP in the group I was 2,08±0,35, in group II — 1,66±0,11, (p <0,05). The value of Pi/PCr in group I was 8,87±3,14, in group II — 13,5±3,3 (p<0,05).

³¹P MRS can be used to determine the status of myocardial energy metabolism in patients with hypertension and LVH.

Keywords: magnetic resonance spectroscopy, ³¹P, myocardial metabolism, phosphocreatine, adenosine triphosphate, ATP, arterial hypertension, left ventricle hypertrophy.

Введение

Заболевания, сопровождающиеся гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ), все чаще становятся предметом исследований ученых.

В первую очередь, это связано с прогностическим значением этой патологии: ГЛЖ — это серьезный независимый прогностический фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как нарушения ритма, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нарушения мозгового кровообращения (НМК). Кроме того, считается, что ГЛЖ различного генеза характеризуется не только структурно-морфологическими изменениями и нарушениями функции ЛЖ, но и нарушением энергетического метаболизма сердечной мышцы [1, 11, 27].

Одним из заболеваний, наиболее часто осложняющихся ГЛЖ, является АГ [15]. Изучение особенностей АГ до сих пор не теряет свою актуальность, вследствие высокой заболеваемости и значительной частоты осложнений, приводящих к инвалидизации или смерти больного. Выявлено несколько факторов, влияющих на прогноз течения данного заболевания, среди них — наличие и степень поражения органов-мишеней, в том числе головного мозга, сердца и сосудов, а также почек [2]. Выявление ГЛЖ ухудшает прогноз развития злокачественной тахикардии, инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти (ВСС) в 6–8 раз.

Одной из причин нарушения функции ЛЖ у больных АГ с ГЛЖ считаются нарушения энергетического метаболизма миокарда, когда снижается активность фермента креатинкиназы, а так же уменьшается концентрация креатина в гипертрофированном сердце за счет перегрузки давлением [20].

Одним из наиболее перспективных методов прижизненного изучения биоэнергетических процессов в миокарде является магнитно-резонансная спектроскопия (МРС). Наибольшее распространение в исследованиях сердца получила фосфорная МРС, поскольку атомы фосфора находятся в молекулах основных энергетических метаболитов мышечной ткани (фосфокреатин (ФК), аденозинтрифосфат (АТФ), неорганический фосфат (НФ)) [20].

Фосфорная МРС позволяет неинвазивно, без введения радиофармпрепаратов определять относительные концентрации высокоэнергетических фосфатов в мышечной ткани.

Актуальность настоящей работы определяется немногочисленностью и неоднозначностью полученных ранее результатов исследований, посвященных как проведению самого спектроскопического исследования, так и применению методики в исследованиях нарушений метаболизма миокарда у больных с ГЛЖ различного генеза.

Материал и методы исследования

В данное исследование были включены 16 больных АГ с ГЛЖ и 30 условно здоровых добровольцев без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Группа здоровых добровольцев состояла из 12 женщин и 18 мужчин, средний возраст составил 55±6,3 года. В группу больных АГ с ГЛЖ вошли 7 женщин и 9 мужчин, средний возраст составил 57±5,9 года. Диагноз был основан на данных анамнеза, физикальных исследований, а также эхокардиографии (ЭХО-КГ).

Всем включенным в исследование были проведены МРТ и ³¹P МРС сердца на сверхвысокопольном МР-томографе Philips Achieva TX (Голландия) с напряженностью магнитного поля 3Т.

ЭКГ-синхронизированное МРТ сердца на задержке дыхания проводилась с использованием 12-канальной приемно-передающей катушки по стандартному протоколу, с целью оценки анатомических особенностей сердца, измерения толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), а также оценки функции ЛЖ с помощью расчета фракции выброса (ФВ).

Стандартный протокол МРТ сердца включал статичные аксиальные срезы через все сердце — от дуги аорты до купола диафрагмы, а также кинопоследовательности по двух- и четырехкамерной осям и по короткой оси через оба желудочка. В обоих случаях использовалась последовательность «турбо спин-эхо» со «светлой кровью».

Толщина аксиальных срезов составляла 10 мм, а киноизображений — 8 мм. Последующая обработка данных МРТ сердца проводилась с использованием

Характеристики импульсной последовательности для ³¹P МРС

Таблица 1

| Показатель | Характеристика |
|-----------------------|---|
| Импульс | Адиабатический |
| Тип спектроскопии | Одновоксельная |
| Время «эхо» | Кратчайшее |
| Время повторения | Кратчайшее |
| Размер вокселя | 44×55×37 мм |
| Количество усреднений | 136 |
| Количество образцов | 500 |
| Тип объемной селекции | ISIS |
| Тип шиммирования | Итеративный |
| Синхронизация с ЭКГ | Триггер |
| Отсрочка триггера | Выставляется вручную в конечную диастолу (500–800 мс) |

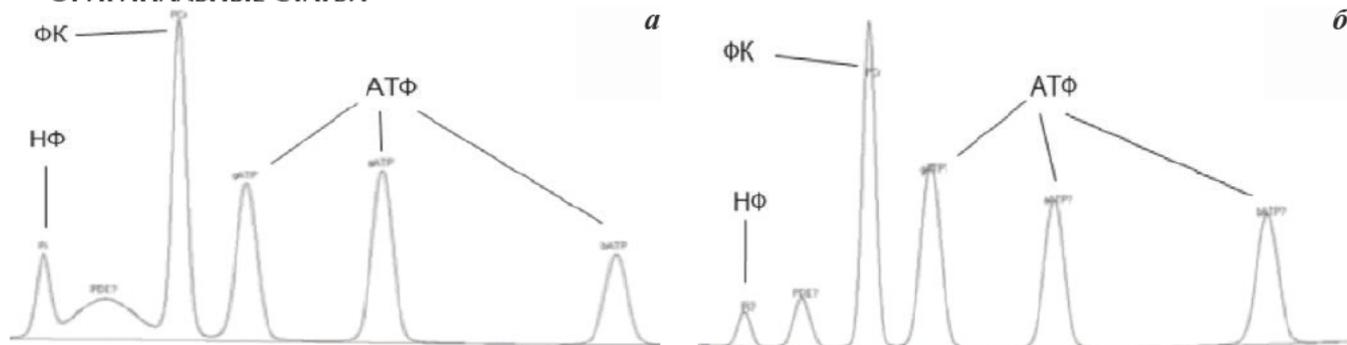


Рис. 1. МРС сердца здорового добровольца, выполнено на сверхвысокопольном МР-томографе (3Т). Последовательность с адиабатическим импульсом, локализация ISIS, итеративное шиммирование. Визуализированы пики неорганического фосфата (НФ), фосфокреатина (ФК), аденозинтрифосфат (АТФ): *а* — спектр здорового добровольца; *б* — спектр больного АГ с ГЛЖ, отмечается снижение площади пика ФК и снижение значение энергетического индекса ФК/АТФ

специализированного кардиологического программного пакета производства компании Philips.

Для ^{31}P МРС использовалась фосфорная приемно-передающая катушка P-140, Philips (Голландия). Импульсная последовательность была синхронизирована с ЭКГ, время отсрочки импульса выставлялось автоматически в зону конечной диастолы. Пациент находился в положении «на спине», приемно-передающая катушка располагалась на передней поверхности грудной клетки, ее центр располагался в области сердечного толчка. Electroды синхронизации с ЭКГ располагались на задней поверхности грудной клетки, с целью минимизации их воздействия на качество получаемого спектра. Использованная импульсная последовательность была основана на адиабатическом импульсе, подробные характеристики приведены в таблице 1. Зона интереса располагалась в области верхушки ЛЖ с захватом среднего сегмента МЖП.

После укладки пациента были получены локализационные срезы в аксиальной, сагиттальной и корональной проекциях, для оценки позиционирования фосфорной приемно-передающей катушки, маркер центра которой должен был располагаться максимально близко к зоне интереса. При неправильном положении катушку перепозиционировали.

Последующая обработка спектра приводилась при помощи программного обеспечения «Spectrowiew», производства Philips. Были рассчитаны два энергетических индекса — основной (ФК/АТФ) и альтернативный (НФ \times 100/ФК), а также рН среды.

Для статистического анализа был использован программный продукт «SPSS» версии 16 (США). Результаты МРТ сердца, а также энергетические индексы были сопоставлены между двумя группами для определения достоверного различия с использованием U-теста Манн-Уитни. Энергетические индексы и показатели МРТ сердца также были проверены на наличие корреляционной связи с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели МРТ сердца, определенные в группе здоровых добровольцев, находились на уровне нормальных значений. Так, толщина миокарда МЖП в

данной группе составила $7,8\pm 1,2$ мм, что было достоверно меньше толщины МЖП в группе больных АГ с ГЛЖ — $15\pm 1,2$ мм ($p<0,05$), где данный показатель был значительно выше нормальных значений.

У больных в группе АГ с ГЛЖ также отмечалось значительное повышение относительно нормальных значений массы миокарда ЛЖ — $209,07\pm 39$ г против $158,31\pm 39,84$ г в группе здоровых добровольцев ($p<0,05$).

При оценке функции ЛЖ в группе здоровых лиц не было выявлено снижения локальной или глобальной функции ЛЖ, а значения ФВ ЛЖ лежали в пределах нормальных значений. В группе больных АГ с ГЛЖ нарушения локальной сократимости выявлено не было, однако данная группа демонстрировала снижение значений ФВ ЛЖ — $58,13\pm 8,34$ %, что было достоверно ниже по сравнению с группой здоровых добровольцев ($p<0,05$).

В результате применения фосфорной МРС сердца в обеих группах были получены фосфорные спектры (рис. 1).

При последующей обработке МРС-данных были получены значения относительных концентраций высокоэнергетических фосфатов в миокарде здоровых лиц, а также больных АГ с ГЛЖ.

Нормальные значения индекса ФК/АТФ, полученные в группе здоровых добровольцев, составили $2,08\pm 0,35$. При оценке данных фосфорной МРС у больных АГ с ГЛЖ было выявлено достоверное снижение основного энергетического индекса миокарда до $1,66\pm 0,11$ по сравнению с группой нормы ($p<0,05$) (рис. 2). Дополнительный энергетический индекс НФ \times 100/ФК продемонстрировал обратную тенденцию, его наименьшее значение было определено в группе нормы — $8,87\pm 3,14$, что было достоверно ниже его значений в группе АГ с ГЛЖ — $13,5\pm 3,3$ ($p<0,05$).

Полученные с помощью фосфорной МРС значения рН в обеих группах находились в диапазоне нормы и не имели достоверного различия (в группе нормы — $7,30\pm 0,02$, в группе АГ с ГЛЖ — $7,17\pm 0,23$, $p<0,05$).

При оценке возможной корреляционной зависимости между результатами МРТ и фосфорной МРС сердца была выявлена слабая прямая корреляционная

связь между значениями основного энергетического индекса и значениями ФВ ЛЖ, значение коэффициента корреляции (r) составило 0,29 ($p < 0,05$).

В представленной работе получены данные о состоянии энергетического метаболизма миокарда у здоровых лиц, а так же больных АГ с ГЛЖ, определенные при помощи фосфорной МРС на сверхвысокопольном МР-томографе.

Для оценки энергетического состояния миокарда ЛЖ применялся расчет относительных концентраций высокоэнергетических фосфатов, представлявший собой отношение площадей пиков ФК и АТФ и пиков НФ и ФК.

В литературе прослеживается значительный разброс нормальных значений энергетического индекса ФК/АТФ — от 1,1 до 2,5 [5, 16, 29], в независимости от МР-систем, использованных для его определения. Тем не менее полученное в нашей работе среднее значение основного энергетического индекса ФК/АТФ ($2,08 \pm 0,35$) в группе здоровых добровольцев хорошо согласуется с данными опубликованными другими исследователями [4, 13, 14, 18, 24, 34].

Методика определения относительных концентраций высокоэнергетических фосфатов в миокарде является наиболее простой в исполнении, однако существовали попытки определения абсолютных концентраций данных веществ. Тем не менее энергетический индекс ФК/АТФ является отражением соотношений высокоэнергетических фосфатов, так как колебания концентраций ФК имеют значительно большую амплитуду по сравнению с таковыми у АТФ [14].

В нашей работе обе группы были достоверно не различимы по возрасту, поскольку существуют данные о гендерной зависимости значений энергетического индекса ФК/АТФ. Так, M. F. Schocke et al. продемонстрировали умеренную корреляцию между возрастом и энергетическим индексом ФК/АТФ при исследовании добровольцев от 20 до 67 лет [10].

У молодых обследованных (средний возраст — 30,1 год) энергетический индекс ФК/АТФ был достоверно выше ($2,16 \pm 0,36$) в сравнении с людьми более старшего возраста (средний возраст — 52,5 года) — $1,83 \pm 0,37$ ($p < 0,05$). В нашей работе средний возраст включенных в группу нормы составлял $55 \pm 6,3$ года, что достоверно не отличалось от данного значения в остальных двух группах ($p < 0,05$).

Полученные в нашей работе данные о состоянии метаболизма у больных с гипертрофией миокарда ЛЖ в покое хорошо согласуются с результатами предыдущих исследований, проводимых на людях и животных. Гипертрофированный миокард в нашем исследовании демонстрировал снижение основного энергетического индекса (ФК/АТФ), что подтверждается рядом предыдущих работ, проведенных на больных с повышенной массой миокарда [8, 10, 22, 26, 36-38]. Схожую тенденцию к снижению энергетических индексов демонстрировали и животные, чье сердце было экспериментально перегружено давлением [19, 23, 30, 37].

J. P. Neune et al. определили снижение индекса ФК/АТФ у больных АГ — у больных со снижением

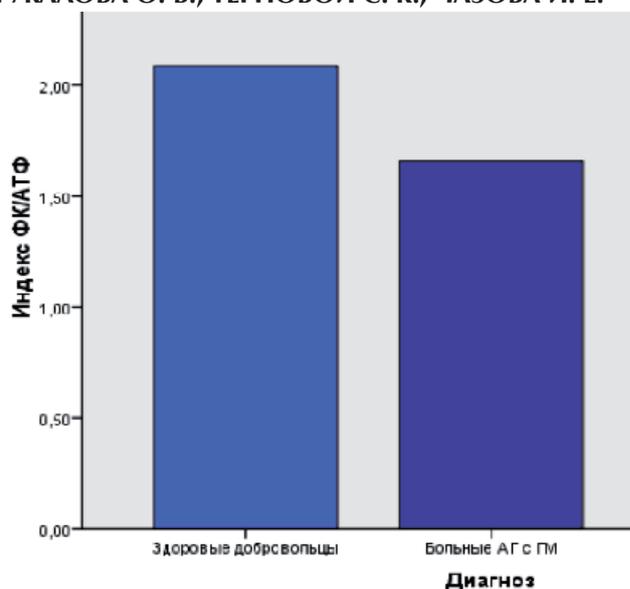


Рис. 2. Диаграмма сравнения значений энергетического индекса ФК/АТФ между группами здоровых добровольцев и больных АГ с ГЛЖ

систолической функции значение индекса ФК/АТФ составило $1,65 \pm 0,25$, а у больных с систолической дисфункцией — $1,43 \pm 0,21$, что в обоих случаях было достоверно ниже в сравнении с группой нормы ($2,07 \pm 0,17$, $p < 0,05$) [14]. Кроме того, N. J. Lamb et al. показали снижение индекса ФК/АТФ у больных АГ с достоверно увеличенной массой миокарда ЛЖ — $1,20 \pm 0,18$ против $1,39 \pm 0,17$ у здоровых лиц ($p < 0,05$) [17]. Недавняя работа Burkhard et al., в которую вошли исследования 12 пациентов, больных АГ без достоверного увеличения массы миокарда ЛЖ, также продемонстрировала достоверное снижение индекса ФК/АТФ до $1,21 \pm 0,22$ против $1,54 \pm 0,24$ в группе нормы ($p < 0,05$).

Представленные изменения энергетического метаболизма миокарда в соответствии с данными Hochachka et al. могут иметь 3 причины: сверхнагрузка на сердце; значительное снижение оксигенации миоцита, достаточное для запуска анаэробного типа производства АТФ; смена субстрата метаболизма. Что в результате ведет к снижению активности креатинкиназы и снижению общего количества креатина в гипертрофированном сердце, вызванному перегрузкой сердца давлением. Данная гипотеза была подтверждена при помощи гистологического исследования, при котором концентрация фосфокреатина в гипертрофированном сердце была снижена в 4 раза по сравнению с нормальным миокардом [25].

Спрос и механизмы поступления энергии в миоцит тесно связаны. Даже значительные изменения в расходе энергии не должны приводить к выраженным изменениям в концентрации ФК и АТФ [12]. В здоровом человеческом сердце энергетический индекс ФК/АТФ не изменяется вне зависимости от повышения нагрузки [3].

По мнению S. Schaefer et al., проводивших эксперименты на животных, данные изменения значений энергетических индексов ФК/АТФ и $\text{НФ} \times 100 / \text{ФК}$

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

могут быть индуцированы некоторым снижением коронарного кровотока по причине утолщения стенки коронарной артерии [32]. Более чем у 80 % пациентов с утолщением сосудистой стенки отмечается значимое уменьшение диаметра просвета и снижение кровотока [6, 31]. Кроме того, сосуды с такими изменениями демонстрируют значительное снижение вазодилатационного резерва, за счет ненормального расширения совместно с недостаточной жесткостью капилляров [7, 21].

В нашей работе было определено некоторое снижение ФВ ЛЖ у больных АГ с ГЛЖ, а также слабая корреляционная зависимость между значениями основного энергетического индекса и ФВ ЛЖ. Lamb et al. предположили, что низкое содержание ФК и перевод к другому субстрату метаболизма (от жирных кислот к глюкозе) приводит к некоторому снижению уровня АТФ в саркомерах у больных АГ, которое не компенсируется повышением митохондриального АТФ [17].

Снижение цитозольного уровня АТФ приводит к нарушению секвестрации Ca^{2+} в эндоплазматическом ретикулуме и нарушению релаксации кардиомиоцитов, что может быть причиной нарушения функции (диастолической) миокарда на клеточном уровне [9, 10, 17, 35].

Достоверных различий между значениями рН в группах нормы и АГ с ГЛЖ выявлено не было. Изменения рН могут говорить о наличии ишемии миокарда, что стоило ожидать, опираясь на вышеописанные механизмы развития нарушений энергетического метаболизма. Это может быть объяснено теорией о постепенной адаптации миокарда к небольшой ишемии, продемонстрированной в работе Agai et al.,

где производство лактата переходило к его расходованию уже через 45 минут.

Тем не менее независимо от возможных интерпретаций полученных изменений энергетического метаболизма, в нашей работе были найдены не только нормальные значения энергетических фосфатов для высокопольного МР-томографа, а также и подтверждение метаболических нарушений в гипертрофированном миокарде.

Последующая работа по изучению возможностей метода позволит использовать фосфорную МР-спектроскопию как инструмент диагностики, а также метода оценки лечения больных с гипертрофией миокарда различного генеза.

Выводы

Показано, что значение энергетического индекса ФК/АТФ миокарда ЛЖ у здоровых добровольцев составляет $2,08 \pm 0,35$, а альтернативного индекса $(НФ \times 100 / ФК) - 8,87 \pm 3,14$. Больные АГ с ГЛЖ демонстрируют достоверное снижение энергетического индекса ФК/АТФ относительно группы нормы, в среднем на 21 % достоверное повышение индекса $НФ \times 100 / ФК$ на 34 %.

Кроме того, показано, что сниженные значения ФВ у больных с гипертрофией миокарда ЛЖ на фоне АГ коррелируют со сниженными значениями основного энергетического индекса.

Несмотря на длительный срок развития МРС, данная методика до сих пор не имеет клинического применения в области исследования сердца. Тем не менее полученные данные говорят о необходимости дальнейшего исследования возможностей фосфорной МРС в изучении нарушений энергетического метаболизма миокарда.

Литература

1. Беленков Ю. Н. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия исторические и современные взгляды на диагностику заболевания // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2008. № 4. С. 4–10.
2. Чазова И. Е. Артериальная гипертензия: стандарты сегодняшнего дня и нерешенные проблемы // Сердце. 2002. № 1. С. 217–219.
3. Balaban R. S. Regulation of oxidative phosphorylation in the mammalian cell // Am. J. Physiol. 1990. № 258. P. C377–C389.
4. Beer M. Cardiac spectroscopy: techniques, indications and clinical results // Eur. Radiol. 2004. № 14. P. 1034–1047.
5. Bottomley P. A. MR spectroscopy of the human heart: the status and the challenges // Radiology. 1994. № 191. P. 593–612.
6. Camici P. et al. Coronary vasodilatation is impaired in both hypertrophied and non-hypertrophied myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a study with nitrogen-13 ammonia and positron tomography // J. Am. Coll. Cardiol. 1991. № 17. P. 879–886.
7. Camici P. et al. Coronary vasodilatation is impaired in both hypertrophied and non-hypertrophied myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a study with nitrogen-13 ammonia and positron tomography // J. Am. Coll. Cardiol. 1991. № 17. P. 879–886.
8. Conway M. A. et al. Detection of low phosphocreatine to ATP ratio in failing hypertrophied human myocardium by ^{31}P magnetic resonance spectroscopy // Lancet. 1991. № 338. P. 973–976.
9. Conway M. A. et al. Cardiac metabolism during exercise measured by magnetic resonance spectroscopy // Lancet. 1988. № 2. P. 692.
10. de Roos A. et al. Cardiac metabolism in patients with dilated and hypertrophic cardiomyopathy: assessment with proton-decoupled ^{31}P MR spectroscopy // J. Magn. Reson. Imaging. 1992. № 2. P. 711–719.
11. Devereux R. B. et al. Left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in hypertension: stimuli, functional consequence and prognostic implications // J. Hypertens. 1994. Vol. 12. Suppl. P. 117–127.
12. Goodwin G. W., Ahmad F., Taegtmeier H. Preferential oxidation of glycogen in isolated working rat heart // J. Clin. Invest. 1996. № 97. P. 1409–1416.
13. Hansch A. R. et al. Jena/DE Noninvasive measurement of cardiac high-energy phosphate metabolites using ^{31}P -spectroscopic chemical shift imaging // ECR. 2009. e-Poster: P. C-174.
14. Heyne J.-R. et al. Kaiser ^{31}P -MR spectroscopic imaging in hypertensive heart disease // Eur. Radiol. 2006.

№ 16. P. 1796–1802.

15. Kannel W. B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor // *J. Hypertens.* 1991. № 9. Suppl. 2. P. S3–S9.

16. Kostler H. et al. Age and gender dependence of human cardiac phosphorus metabolites determined by SLOOP 31P MR spectroscopy // *Magn. Reson. Med.* 2006. № 56. P. 907–911.

17. Lamb H. J. et al. Diastolic dysfunction in hypertensive heart disease is associated with altered myocardial metabolism // *Circulation.* 1999. № 99. P. 2261–2267.

18. Löffler R. et al. Localized spectroscopy from anatomically matched compartments: improved sensitivity and localization for cardiac 31P MRS in humans // *J. Magn. Reson.* 1998. № 134. P. 287–299.

19. Lortet S. et al. Alteration of cardiac energy state during development of hypertension in rats of the Lyon strain: a 31P-NMR study on the isolated rat heart // *Acta Physiol. Scand.* 1993. № 149. P. 311–321.

20. Maron B. J. Hypertrophic cardiomyopathy // *Lancet.* 1997. Vol. 350. P. 127–133.

21. Maron B. J., Epstein S. E., Roberts W. C. Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significant atherosclerosis of the extramural coronary arteries // *Am. J. Cardiol.* 1979. № 43. P. 1086–1102.

22. Massie B. M. et al. Myocardial high-energy phosphate and substrate metabolism in swine with moderate left ventricular hypertrophy // *Circulation.* 1995. № 91. P. 1814–1823.

23. Miller D. D., Walsh R. A. In vivo phosphorus-31 NMR spectroscopy of abnormal myocardial high-energy phosphate metabolism during cardiac stress in hypertensive-hypertrophied non-human primates // *Int. J. Card. Imaging.* 1990–1991. № 6. P. 57–70.

24. Neubauer S. et al. Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy // *Circulation.* 1997. № 96. P. 2190–2196.

25. Neubauer S. Cardiac magnetic resonance spectroscopy: potential clinical applications // *Herz.* 2000. № 25. P. 452–460.

26. Neubauer S. et al. Cardiac high-energy phosphate metabolism in patients with aortic valve disease assessed by 31P-magnetic resonance spectroscopy // *J. Invest. Med.* 1997. № 45. P. 453–462.

27. Neubauer S. The failing heart an engine out of fuel // *N. Engl. J. Med.* 2007. № 356 (11). P. 1140–1151.

28. Nienaber C. A. Regional myocardial blood flow and glucose utilization in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation.* 1993. № 87. P. 1580–1590.

29. Okada M. et al. Influence of aging or left ventricular hypertrophy on the human heart: contents of phosphorus metabolites measured by 31P MRS // *Magn. Reson. Med.* 1998. № 39. P. 772–782.

30. Osbakken M. et al. Creatine kinase kinetics studied by phosphorus-31 nuclear magnetic resonance in a canine model of chronic hypertension-induced cardiac hypertrophy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992. № 19. P. 223–228.

31. Schaefer S. et al. Relationship between myocardial metabolites and contractile abnormalities during graded regional ischemia // *J. Clin. Invest.* 1990. № 85. P. 706–713.

32. Schocke M. F. et al. Impact of aging on cardiac high-energy phosphate metabolism determined by phosphorus-31 2-dimensional chemical shift imaging (31P 2D CSI) // *Magn. Reson. Imaging.* 2003. № 21. P. 553–559.

33. Schulman D. S. et al. Antihypertensive treatment in hypertensive patients with normal left ventricular mass is associated with normal left ventricular remodeling and improved diastolic function // *Am. J. Cardiol.* 1996. № 78. P. 56–60.

34. Shivu G. N. et al. 31P magnetic resonance spectroscopy to measure in vivo cardiac energetics in normal myocardium and hypertrophic cardiomyopathy: Experiences at 3 T // *Eur. J. Radiol.* 2008.

35. Smith V. et al. Rapid ventricular filling in left ventricular hypertrophy, II: pathologic hypertrophy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985. № 5. P. 869–874.

36. Spindler M. et al. Diastolic dysfunction and altered energetics in the aMHC403/1 mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy // *J. Clin. Invest.* 1998. № 101. P. 1775–1783.

37. Zhang J. et al. Effect of left ventricular hypertrophy secondary to chronic pressure overload on transmural myocardial 2-deoxyglucose uptake: a 31P NMR spectroscopic study // *Circulation.* 1995. № 92. P. 1274–1283.

38. Zhang J. et al. Bioenergetic abnormalities associated with severe left ventricular hypertrophy // *J. Clin. Invest.* 1993. № 92. P. 993–1003.